

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Estacionariedad débil en registros polisomnográficos de adultos mayores, como posible marcador de deterioro cognitivo

Presenta

Julio Cesar Enciso Alva

Dirección

Dr. Jorge Viveros Rogel

Codirección

Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres Mtra. Margarita Tetlalmatzi Montiel

> Pachuca, Hidalgo, mayo de 2017 México

Resúmen

Si bien en el último siglo han incrementado la esperanza y la calidad de vida, se ha observado [10] un aumento en la presencia de enfermedades no-transmisibles asociadas con la edad, entre ellas la demencia. En particular, se cuenta con estudios estadísticos [1,24,28] sugieren una relación entre trastornos del sueño y el deterioro cognitivo (DC) durante la vejez. Este trabajo se enmarca en tal hipótesis, en busca de marcadores clínicos para el DC.

El objeto de estudio del presente trabajo consiste en registros de actividad cerebral durante el sueño (polisomnografía, PSG), modelados como procesos estocásticos a tiempo continuo. Para este tipo de señales se suelen presuponer propiedades como la no-estacionariedad, que es de particular relevancia en los análisis de fractalidad y en la obtención del espectro de potencias de estas señales, entre otros; esta propiedad rara vez se verifica, y de hecho se ha sugerido [5, 23, 40] que en casos atípicos, como el del DC, la no-estacionariedad podría no estar presente. En este trabajo se investiga si los registros de PSG en adultos mayores (AM) pueden modelarse efectivamente como procesos débilmente estacionarios, para lo cual se utiliza la prueba propuesta por Priestley y Subba Rao.

Fueron analizados registros de PSG para AM diagnósticados, a través de pruebas neuropsicológicas, como controles o con DC (5 y 4 sujetos, respectivamente). Se prestó especial atención a la etapa de sueño denominada MOR, un acrónimo sobre la presencia de movimientos oculares rápidos, entre otras características. Se encontraron, solamente en el grupo control y en las regiones frontal y posterior, diferencias significativas sobre el porcentaje de tiempo que las señales son estacionarias durante sueño MOR y no-MOR. Estos resultados sugieren que, en presencia de DC, cambia la organización funcional del cerebro al transitar entre etapas de sueño. Por último destacamos que en AM sin DC son reconocibles, a simple vista, patrones definidos de etapas de estacionariedad que, en un orden específico, son consistentes con la aparición del sueño MOR.

Acrónimos

EEG Electroencefalografía

EMG Electromiografía

EOG Electrooculografía

MOR Movimientos Oculares Rápidos

PSG Polisomnografía

PDC Posible Deterioro Cognitivo

SDF Función de Densidad Espectral (Spectral Density Function)

Índice general

1.	Ant	tecedentes							
	1.1.	Justifi	cación	2					
	1.2.	Pregui	nta de investigación	3					
		1.2.1.	Hipótesis	3					
		1.2.2.	Objetivo general	3					
		1.2.3.	Objetivos específicos	3					
	1.3.	Conce	ptos, fisiología	4					
		1.3.1.	Adulto mayor	4					
		1.3.2.	Electroencefalograma	5					
		1.3.3.	Sueño	8					
1.4. Conceptos, matemáticas									
		1.4.1.	Estacionariedad débil	11					
		1.4.2.	Espectro de potencias para procesos estocásticos	14					
		1.4.3.	Estimación de la función de densidad espectral	19					
		1.4.4.	Representación de Wold-Cramér	23					
		1.4.5.	Prueba de Priestley-Subba Rao	26					
2.	Met	odolog	gía	32					
	2.1.	. Pruebas sobre deterioro cognitivo							
	2.2.	Partic	ipantes	33					
	2.3.	Regist	ro del polisomnograma	35					
	2.4.	Clasifi	cación de las etapas de sueño	36					
	2.5.	Aplica	ción de la prueba de Priestley-Subba Rao	38					

3.	Res	Resultados					
	3.1.	Resultados principales	40				
	3.2.	Patrones visuales	43				
	3.3.	Discusión	46				
		3.3.1. La inclusión de sujetos	47				
		3.3.2. Efecto del tamaño de las época	48				
	3.4.	Conclusiones	50				
	3.5.	Trabajo a futuro	51				
A. Tablas							
B. Compilados gráficos							
Bi	Bibliografía						

Capítulo 1

Antecedentes

En 2016, Vázquez-Tagle y colaboradores [42] estudiaron la epidemiología del deterioro cognitivo en adultos mayores dentro del estado de Hidalgo; en aquél estudio se efectuaron registros polisomnográficos (PSG) y se confirmó una relación entre una menor eficiencia del sueño¹ y la presencia de deterioro cognitivo. En un segundo trabajo por García-Muñoz y colaboradores [14] se analizaron datos de PSG para detectar posibles cambios en la conectividad funcional del cerebro² en adultos mayores con posible deterioro cognitivo (PDC), reportando un mayor exponente de Hurst para registros de PSG en adultos mayores con PDC, cercano a 1.5, en contraste a individuos sanos donde el exponente fue cercano a 1; además, en ambos grupos tal exponente fue de 0.5 para la actividad muscular.

El exponente de Hurst está relacionado con la 'estructura fractal' de un proceso estocástico, de modo que un mayor α está asociado con señales cuya función de autocorrelación decrece más lentamente. Sin embargo, en este último trabajo se ha supuesto que los registros de PSG son no-estacionarios, razón por la cual en este trabajo se pretende verificar si efectivamente estas señales se pueden considerar como estacionarias, cuando menos en un sentido débil.

¹Se espera que el sueño cumpla sus funciones habituales si se desarrolla con normalidad, luego entonces se puede medir si éste exhibe una estructura típica

²Se suele hablar de **conectividad funcional** cuando las señales registradas en dos elementos/lugares están estadísticamente 'muy' correlacionadas; este término se contrapone al de **conectividad anatómica**, que se refiere a conexiones físicas

El supuesto de estacionariedad es básico en el estudio de series de tiempo, y usualmente se acepta o rechaza sin un tratamiento formal; es de particular importancia, por ejemplo, para calcular el espectro de potencias, o para estudios más profundos sobre fractalidad. La idea de que sujetos con PDC exhiben estacionariedad débil en sus registros de EEG en mayor proporción, respecto a individuos sanos, fue sugerida por Cohen [5], quien a su vez se refiere a trabajos anteriores sobre estacionariedad y normalidad en registros de EEG [21, 23, 40]. Cabe mencionar que en estos primeros estudios se palpa la posibilidad de que los registros de EEG fueran 'ruido' de algún tipo, una idea que se ha probado érronea en estudios más recientes [22]; sin embargo, se retoma como hipótesis a la luz de los estudios mencionados.

1.1. Justificación

Los avances médicos del último siglo se han traducido en un incremento tanto en la esperanza de vida como en la calidad de la misma. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) efectuada en México 2002, se estima que existen 800,000 adultos mayores en el país [39]. Lamentablemente, también se ve incrementada la presencia de enfermedades no-transmisibles –entre ellas la demencia. El cuidado de enfermedades crónicas en la población de edad avanzada representa un gran peso econónomico y de recursos humanos, que recae sobre el sistema de salud y los familiares de los afectados; por ello, cobra importancia un diagnóstico temprano del deterioro cognitivo que disminuya el riesgo de su avance irreversible a demencia.

Todavía son incipientes las investigaciones para identificar los factores de riesgo modificables asociados a la demencia [10]; recientemente, los trastornos del sueño han sido señalados como posiblemente relacionados con el deterioro cognitivo durante la vejez [1, 24, 28]. Concretamente, una duración menor del sueño nocturno y una mala eficiencia del mismo, en personas mayores, se relaciona con una peor ejecución en tareas de memoria [34]. Las afectaciones relativas al sueño en personas mayores podrían ser más problemáticas que para otros grupos de edad, dado que el individuo cursa con deterioro cognitivo y empeora con la edad [28].

1.2. Pregunta de investigación

¿Es posible que la caracterización de registros de PSG como series de tiempo débilmente estacionarias, pueda ser usada como un marcador en el diagnóstico clínico de PDC en adultos mayores?

1.2.1. Hipótesis

Existen diferencias en la conectividad funcional del cerebro en adultos mayores con PDC –respecto a sujetos sanos– y es posible detectar estas diferencias como una mayor o menor "presencia" de estacionariedad débil en registros de PSG durante el sueño profundo.

1.2.2. Objetivo general

Deducir, a partir de pruebas estadísticas formales, las presencia de estacionariedad débil en registros de PSG para adultos mayores con PDC, así como individuos control.

1.2.3. Objetivos específicos

- Estudiar la definición de estacionariedad para procesos estocásticos y sus posibles consecuencias dentro de un modelo para los datos considerados
- Investigar en la literatura cómo detectar si es plausible que una serie de tiempo dada sea una realización para un proceso estocástico débilmente estacionario, y bajo qué supuestos es válida esta caracterización
- Usando los análisis hallados en la literatura, determinar si las series de tiempo obtenidas a partir de los datos considerados provienen de procesos débilmente estacionarios. Revisar si la información obtenida en los diferentes sujetos muestra diferencias entre sujetos con y sin PDC

1.3. Conceptos, fisiología

1.3.1. Adulto mayor

Primeramente se presenta una definición formal de qué se entiende por "adulto mayor" en el contexto de la psicología —y que es usado durante este trabajo.

Adulto Mayor. Individuo de 60 años o más que habite un país en vías de desarrollo, o 65 años en países desarrollados [16].

El envejecimiento considerado normal es determinado por una serie de procesos moleculares, celulares, fisiológicos y psicológicos que conducen directamente al deterioro de funciones cognitivas, específicamente en la atención y memoria [25, 27]. En un principio se consideraba que el envejecimiento cerebral ocurría fundamentalmente por una muerte neuronal programada [6], sin embargo, estudios realizados con tejido cerebral post mortem de adultos mayores que en vida fueron sanos, mostraron que dicha muerte neuronal no alcanza un 10 % en su totalidad [11].

Con el paso del tiempo, la organización anátomo-funcional del cerebro sufre modificaciones que traen como consecuencia la afectación de diferentes capacidades cognitivas; sin embargo, la vulnerabilidad de los circuitos neuronales ante estos cambios no suceden de forma homogénea en todo el cerebro [16]. La funcionalidad durante la vejez se relaciona con el estilo de vida, los factores de riesgo, el acceso a la educación y las acciones de promoción a la salud realizadas en edades más tempranas [26,37]. En la escala clínica del deterioro cognitivo, en este trabajo se han analizado sujetos que lo padecen en un grado leve; más aún, en el transcurso de este escrito será referido como Posible Deterioro Cognitivo, amén de los esfuerzos vertidos para el mejoramiento de los individuos afectados.

Deterioro cognitivo leve. Síndrome caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada como demencia [35].

1.3.2. Electroencefalograma

Si bien es perfectamente posible definir el sueño sin necesidad de hablar del electroencefalograma, conviene hablar primero de éste debido a la forma en que son tipificadas clínicamente las diferentes etapas del sueño.

Electroencefalograma (EEG). Registro de las fluctuaciones en potenciales eléctricos en el cerebro.

De manera convencional, la actividad eléctrica del cerebro se registra en tres locaciones: en la corteza cerebral expuesta (electrocorticograma, ECoG), a través de
agujas incrustadas en el tejido nervioso (registro profundo), o el cuero cabelludo
(EEG). En cualquiera de tales sitios, el registro representa una superposición de potenciales de campo producidos por una amplia variedad de generadores de corriente
dentro de un medio conductor volumétrico: los elementos neuronales generan, cada
cual, corrientes que son conducidas y disipadas a través del espacio en el cerebro. A
ello hay que adicionar que la arquitectura cerebral es altamente no homogénea.

Debido a que los axones en la corteza cerebral tienen orientaciones muy diversas con respecto a la superficie, y a que disparan de manera asíncrona, el aporte neto de estos campos al potencial registrado es negligible bajo condiciones normales. Una excepción muy importante ocurre en el caso de un estímulo simultáneo (síncronizado) del del núcleo talámico o de las aferentes nerviosas; estas respuestas suelen tener una amplitud relativamente alta, y son referidas como 'potenciales evocados'.

El registro de los electrodos (los canales) son referidos como un **montaje**: en un montaje bipolar, cada canal mide la diferencia entre dos electrodos adyacentes, mientras que en un montaje referencial cada canal mide la diferencia respecto a un electrodo de referencia, usualmente la oreja. Aunque los mismos eventos eléctricos se registran en todos los montajes, aparecen en un diferente formato según el caso. Los potenciales son amplificados analógicamente y posteriormente registrados. El sistema más usado para la colocación de los electrodos con fines clínicos es el *International Federation 10–20 system*, que fue propuesto por la International Federation of EEG Societies [18, 19] y es mostrado en la figura 1-1.

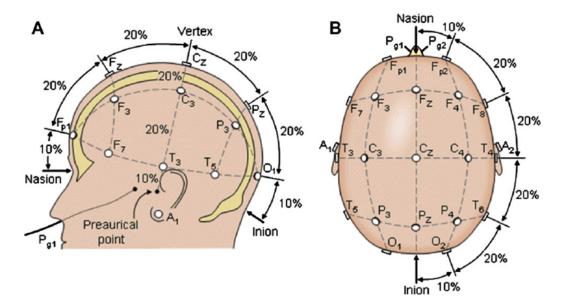


Figura 1-1: El sistema 10–20, recomendado por la International Federation of EEG Societies. Los canales se nombran en función a las regiones que cubren: central (C), frontal (F), occipital (O), posterior (P), temporal (T) [Este gráfico se volverá a dibujar]

Usualmente el EEG muestra una actividad eléctrica oscilatoria continua y cambiante. Estas 'ondas' observadas en los registros de potenciales eléctricos en el cerebro son referidas como ondas cerebrales; la 'frecuencia' de estas ondas varía entre 0.5 y 100 Hz, y se ha identificado que su composición está fuertemente relacionada con el grado de actividad cerebral: hay diferencias claras entre registros durante vigilia y sueño. En general la frecuencia promedio del EEG incrementa progresivamente cuando hay un altos grados de actividad cerebral: las ondas se vuelven más asíncronas, de modo que la magnitud del potencial integrado de superficie decrece a pesar de la alta actividad cortical. Aunque la mayor parte del tiempo el EEG es irregular y no muestra patrones claros, es común que muestre ondas cerebrales relativamente organizadas que, para su estudio, han sido clasificadas en cuatro grandes grupos: alfa, beta, gamma, delta. Estos grupos son ilustrados en la figura 1-2.

Ondas alfa. Frecuencias entre 8 y 13 Hz. Ocurren en sujetos despiertos en un estado de quietud del pensamiento. Aparecen más frecuentemente en la región occipital, pero también pueden ser registradas en las regiones frontal y parietal. Su voltaje aproximado está entre 20 y 200 mV. Cuando el sujeto duerme, las ondas alfa

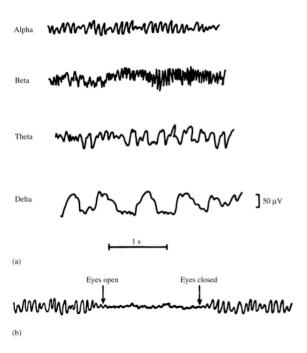


Figura 1-2: (a) Diferentes tipos de ondas cerebrales encomntradas en el EEG. (b) Supresión del ritmo alfa cuando el paciente abre los ojos. [Estos gráficos serán reconstruidos]

desaparecen completamente. Si el sujeto está despierto y su atención se dirige a una actividad mental específica, las ondas alfa son reemplazadas por ondas asíncronas de mayor frecuencia y menor voltaje.

Ondas beta. Frecuencias de 14 a 30 Hz. Normalmente se registran en las regiones parietal y frontal. A veces se les divide en dos tipos: beta I y beta II. Las ondas beta I (14–20 Hz) son afectadas por la actividad mental de manera similar a las ondas alfa. Las ondas beta II (20–30 Hz), en cambio, aparecen durante una activación intensa del sistema nervioso central y durante tensión.

Ondas theta. Frecuencias entre 4 y 7 Hz. Ocurren principalmente en las regiones parietal y temporal en niños, pero pueden aparecer en algunos adultos durante estrés emocional, sobre todo durante periodos de decepción y frustración.

Ondas delta. Incluye todas las ondas del EEG 'abajo de' 3.5 Hz. Ocurren generalmente en el sueño profundo en infantes, y después de enfermedades orgánicas serias del cerebro.

Cabe mencionar que el espectro de frecuencias del potencial de campo producido por músculos faciales medianamente contraídos, incluye componentes de frecuencia que bien cuadran en el rango usual del EEG (0.5–100 Hz); la variedad de artefactos conocidos es muy basta, y constituye un tema muy complejo.

1.3.3. Sueño

El sueño normal se divide en dos etapas principales: MOR (fase R) y NMOR (fase N), que se diferencían por sus rasgos electroencefalográficos y una serie de características fisiológicas —de los cuales obtienen sus nombres. Cabe mencionar que la nomenclatura acerca de las fases del sueño ha sido recientemente modificada por la American Association of Sleep Medicine en 2007 [18], de modo que en este trabajo se usarán ambas nomenclaturas siempre que sea posible, por fines de compatibilidad.

Sueño Proceso vital cíclico complejo y activo, compuesto por varias fases y que posee una estructura interna característica, con diversas interrelaciones en los sistemas hormonales y nerviosos [12]. El sueño en el ser humano se puede caracterizar por las siguientes propiedades [2]:

- 1. Disminución de conciencia y reactividad a estímulos externos
- 2. Fácilmente reversible (lo cual lo diferencia de otros estados patológicos como el estupor y el coma)
- 3. Inmovilidad y relajación muscular
- 4. Periodicidad típica circadiana (diaria)
- 5. Los individuos adquieren una postura estereotipada
- 6. La privación induce alteraciones conductuales y fisiológicas, además de que genera una "deuda" acumulativa

Durante el sueño MOR (fase R), ocurre que las ondas lentas y amplitud alta son reemplazadas por ondas rápidas de bajo voltaje, irregulares, y que recuerdan la actividad en el EEG durante el estado de alerta. La presencia de estos patrones irregulares no interrumpen el sueño, sino que incrementan el umbral para los estímulos externos; este comportamiento es referido como 'sueño paradójico'. Durante esta etapa de sueño, el sujeto exhibe movimientos oculares rápidos (MOR), razón por la cual esta etapa recibe su nombre característico. Durante el sueño MOR se producen la mayoría de las ensoñaciones (referidos coloquialmente como sueños), y la mayoría de los pacientes que despiertan durante esta fase suelen recordar vívidamente el contenido de sus ensoñaciones [3]. Físicamente el tono de todos los músculos disminuye (con excepción de los músculos respiratorios y los esfínteres vesical y anal), así mismo la frecuencia cardiaca y respiratoria se vuelve irregular.

El sueño fuera de la etapa MOR es referido como no-MOR (NMOR, fase N), y es dividido en etapas según la 'profundidad' del sueño –entendida en términos de la actividad cerebral registrada. En el sueño profundo se observan ondas delta muy irregulares, y junto con ellas ocurren trenes cortos de ondas, parecidas a las alfa, y que son referidas como husos de sueño. El ritmo alfa y los husos de sueño están sincronizados en el sueño y la somnolencia –en contraste con la actividad irregular, desincronizada y de bajo voltaje registrada en estado de alerta.

- Fase 1 (N1) Corresponde con la somnolencia o el inicio del sueño ligero, en ella es muy fácil despertarse. La actividad muscular disminuye paulatinamente y pueden observarse algunas sacudidas musculares súbitas que a veces coinciden con una sensación de caída. En el EEG se observa actividad de frecuencias mezcladas, pero de bajo voltaje y algunas ondas agudas.
- Fase 2 (N2) Se caracteriza por que aparecen patrones específicos de actividad cerebral (husos de sueño y complejos K). La temperatura, la frecuencia cardíaca y respiratoria comienzan a disminuir paulatinamente.
- Fases 3 y 4 (N3) La fase más profunda del sueño NMOR y referido como 'sueño de ondas lentas', pues predominan ondas con frecuencias muy bajas (< 2 Hz).

Un adulto jóven pasa aproximadamente entre 70–100 minutos en el sueño NMOR para después entrar al sueño MOR, el cual puede durar entre 5–30 min; este ciclo

se repite cada hora y media. En los ancianos se va fragmentando el sueño nocturno con frecuentes episodios de despertar, se reduce mucho el porcentaje de sueño en fase 4, pero se mantiene constante el porcentaje de sueño MOR. Adicionalmente, muchos adultos mayores dormitan durante el día varias siestas cortas [2].

1.4. Conceptos, matemáticas

Se describen algunos conceptos sobre estimación espectral para procesos estocásticos débilmente estacionarios (incluyendo las definiciones de éstos), y la generalización propuesta por Priestley para procesos no-estacionarios. Se suponen conocidos varios conceptos básicos de probabilidad y estadística, así como cierta familiaridad con la transformada de Fourier 'clásica' y sus propiedades.

Como se mencionó, el objeto de estudio en este trabajo son registros de señales electrofisiológicas (en particular, de PSG) que son modeladas como procesos estocásticos; (por simplicidad, se escribirá simplemente 'procesos'); antes de continuar, conviene presentar la definición de este concepto.

Definición 1 (Proceso estocástico) Un proceso estocástico $\{X(t)\}$ es una familia de variables aleatorias en los reales, indexadas por $t \in T \subseteq \mathbb{R}$.

Se denotará a una realización de X(t) como x(t), mientras que la función de probabilidad acumulada para X(t) será $F_{X(t)}$. Cabe enfatizar que para cada valor de t, X(t) es una variable aleatoria, y que no se presuponen relaciones entre ellas.

La definición en 1 es aplicable tanto para procesos en tiempo continuo como para tiempo discreto³. Como modelo, se entiende que las señales del PSG son fenómenos a tiempo continuo, pero que no es registrable sino en un conjunto finito de puntos en el tiempo; en otras palabras, se espera que tenga características propias de un proceso a tiempo continuo aunque en la práctica se trate con un proceso a tiempo discreto.

 $^{^{3}}$ Un proceso se dice **a tiempo discreto** cuando el índice t (tradicionalmente asociado al tiempo) pertenece a un conjunto a lo más numerable, mientras que se dice **a tiempo discreto** si este conjunto es un intervalo cerrado; en este trabajo sólo se consideran estos dos tipos de 'tiempos'

1.4.1. Estacionariedad débil

Una vez definidos los procesos estocásticos, es posible definir una característica de los mismos y que se investiga en el presente trabajo: la estacionariedad. Informalmente, esta propiedad se refiere a que la 'estructura' del proceso sea invariante en el tiempo; para un proceso estacionario, calcular el promedio sobre cualquier subconjunto de datos debería arrojar resultados estadísticamente idénticos, mientras que no hay tal garantía para proceso no-estacionarios. La definición 2, referida como estacionariedad fuerte o estricta, induce fielmente estas propiedades.

Definición 2 (Estacionariedad fuerte) Un proceso estocástico $\{X(t)\}$ es fuertemente estacionario si, para cualquier conjunto de tiempos admisibles⁴ t_1, t_2, \ldots, t_n y cualquier τ tal que $t_i + \tau$ son tiempos admisibles para $i = 1, 2, \ldots n$; se cumple que

$$F_{(X(t_1),X(t_2),...,X(t_n))} \equiv F_{(X(t_1+\tau),X(t_2+\tau),...,X(t_n+\tau))}$$

Donde $F_{(X(t_1),X(t_2),...,X(t_n))}$ es la función de distribución de probabilidad conjunta para el vector $(X(t_1),X(t_2),...,X(t_n))$

Sin embargo, la definición 2 resulta inútil si se pretende verificar que un registro dado pudiera ser modelado como la realización de un proceso es fuertemente estacionario (un objetivo descartado para este trabajo). En ese escenario, para cada tiempo registrado t se tiene sólo una observación para cada variable aleatoria X(t), lo cual es muy poca información como para estimar las funciones de probabilidad acumulada mencionadas en la definición. Estas limitaciones motivan una definición más débil de estacionariedad, pero que pueda ser detectada en realizaciones dadas de procesos; se exhibe la definición 3 como alternativa.

⁴El término **tiempos admisibles** indica que la definición es la misma para procesos a tiempo discreto o continuo bajo las restricciones adecuadas

Definición 3 (Estacionariedad de orden m) Un proceso estocástico $\{X(t)\}$ se dice estacionario de orden m si, para cualquier conjunto de tiempos admisibles t_1, t_2, \ldots, t_n y cualquier $\tau \in \mathbb{R}$ se cumple que

$$E[X^{m_1}(t_1)X^{m_2}(t_2)\cdots X^{m_n}(t_n)] = E[X^{m_1}(t_1+\tau)X^{m_2}(t_2+\tau)\cdots X^{m_n}(t_n+\tau)]$$

Para cualesquiera enteros m_1, m_2, \ldots, m_n tales que $m_1 + m_2 + \cdots + m_n \leq m$

Para entender mejor la definición 3 y sus limitaciones frente a la estacionariedad fuerte, considérense tres procesos: $\{X(t)\}$ es fuertemente estacionario, $\{Y_1(t)\}$ es estacionario de orden 1, y $\{Y_2(t)\}$ es estacionario de orden 2. Luego

- \blacksquare Las medias
5 $\mu_{X(t)},\,\mu_{Y_1(t)}$ y $\mu_{Y_2(t)}$ no dependen de t
- Las varianzas⁶ $Var(Y_1(t))$ y $Var(Y_2(t))$ no dependen de t, pero no se puede garantizar lo mismo para Var(X(t))
- El coeficiente de asimetría⁷ $\gamma_X(t)$ no dependen de t, pero no se puede garantizar lo mismo para $\gamma_{Y_1(t)}$ ni para $\gamma_{Y_2(t)}$

Cabe mencionar que hay una relación de contención clara en familia de los conjuntos de procesos estacionarios de orden finito (si un proceso es estacionario de orden m, entonces es estacionario de orden n para todo $n \leq m$); es posible definir procesos estacionarios de orden 'infinito' según 3, que intuitivamente serían fuertemente estacionarios. De manera pragmática, en este trabajo no se discuten tales interrogantes, sino que se usará únicamente la definición correspondiente al caso m=2, referida como estacionariedad débil o de orden 2, y repetida en la definición 4.

Definición 4 (Estacionariedad débil) Un proceso estocástico $\{X(t)\}$ es débilmente estacionario si, para cualesquiera tiempos admisibles $t, s, t+\tau, s+\tau$, se cumple que

$$E[X(t)] = E[X(t+\tau)] \quad E[X(t)X(s)] = E[X(t+\tau)X(s+\tau)]$$

 $^{^5}$ La media de una variable aleatoria V se define como $\mu_V := \mathrm{E}\left[V\right]$

⁶La varianza de una variable aleatoria V se define como $\operatorname{Var}(V) := \operatorname{E}\left[\left(V - \mu_V\right)^2\right]$

⁷El coeficiente de asimetría para una variable aleatoria V se define como $\gamma_V = \frac{\mathrm{E}[(V - \mu_V)^3]}{\mathrm{Var}(V)^{3/2}}$

Más aún, parece conveniente exhibir una caracterízación equivalente para los procesos débilmente estacionarios, pero que tiene una interpretación más sencilla.

Teorema 1 Un proceso estocástico es débilmente estacionario si y sólo si para cualesquiera tiempos admisibles t, s se tiene que

- $\bullet \ \mathrm{E}\left[X(t)\right] = \mu_X$
- $Cov(X(t), X(s)) = \rho_X(s-t)$

Donde μ_X , σ_X^2 son constantes, $\rho_X(\tau)$ es una función que únicamente depende de τ

Cabe comentar sobre la existencia de procesos que son fuertemente estacionarios pero que no son estacionarios de ningún orden: por ejemplo, un proceso de variables aleatorias independientes con distribución de Cauchy 8 . Una condición suficiente para que un proceso fuertemente estacionario sea estacionario de orden m es que tenga sus primeros m momentos bien definidos. Con respecto a las señales registradas en el EEG, entendidas como procesos estocásticos, se espera que tengan (cuando menos) segundos momentos bien definidos; más adelante se presentan argumentos, desde una interpretación física, sobre por qué se espera que ocurra lo anterior.

A continuación (definición 5) se presenta una tipo de regularidad que se supone para las señales registradas en el EEG: continuidad.

Definición 5 (Continuidad estocástica en media cuadrática) Un proceso estocástico a tiempo continuo $\{X(t)\}$ es estocásticamente continuo, en el sentido de media cuadrática, en un tiempo admisible t_0 si y sólo si

$$\lim_{t \to t_0} \mathbb{E}\left[\left(X(t) - X(t_0) \right)^2 \right] = 0$$

⁸Una variable aleatoria tiene distribución de Cauchy si su función de probabilidad acumulada es de la forma $F(x) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{x} \frac{1}{1+y^2} dy$

Una forma natural de pensar en la definición 5 es que, si $|t-t_0|$ es muy pequeño, entonces X(t) y $X(t_0)$ difieren muy poco entre sí (en promedio). Es destacable que si proceso es estocásticamente continuo en un intervalo, sus realizaciones solamente se pueden garantizar continuas casi en todas partes 9 en ese intervalo. El teorema 5 relaciona los proceso débilmente estacionarios con la continuidad estocástica.

Teorema 2 Un proceso débilmente estacionario a tiempo continuo es estocásticamente continuo, en el sentido de medias cuadráticas, si y sólo si su función de autocovarianza es continua en 0

Un corolario inmediato del teorema 5 es que los procesos ruido blanco no son estocásticamente continuos; en contraparte, el proceso de Wiener es el arquetipo de un proceso que sí tiene esta característica.

1.4.2. Espectro de potencias para procesos estocásticos

Existe una larga tradición en ciencias biomédicas para entender/modelar las señales electrofisiológicos en términos de ondas y frecuencias, ya que fundamentalmente son fenómenos eléctricos [20]. En matemáticas, estos modelos están típicamente asociados con las series de Fourier que se muestran en la definición 6 en su formulación 'clásica' para exponentes en los complejos. Otro objeto destacable es la función que relaciona funciones priódicas con sus respectivas series de Fourier, referida como la transformada de Fourier (definición 7).

Definición 6 (Serie de Fourier) Sea k una función real periódica (con periodo 2T) tal que $\int_{-T}^{T} |k(t)| dt < \infty$. Se le llamará 'serie de Fourier para la función k' a la sucesión (A_n) , calculada de la siguiente manera

$$A_n = \frac{1}{2T} \int_{-T}^{T} k(t)e^{-int/2T}dt$$

 $^{^9\}mathrm{Una}$ propiedad se cumple **casi en todas partes** si se cumple en un conjunto cuyocomplemento tiene medida cero

Definición 7 (Transformada de Fourier) Sea P_T el espacio de las funciones periódicas con periodo 2T que tienen una serie de Fourier bien definida. Existe una función \mathfrak{F} que mapea cada función a su respectiva serie de Fourier, y ésta será referida como la transformada de Fourier

Como se mencionó, en este trabajo se suponene conocidas las propiedades de las series de Fourier (según la definición 6), de entre las cuales se destacan las siguientes:

- Las series de Fourier son cuadrado-sumables¹⁰
- La transformada de Fourier, \mathfrak{F} , no es invertible en general. Es común definir una pseudoinversa como $\mathfrak{F}_{inv}: (A_n) \mapsto \sum_{n \in \mathbb{Z}} A_n e^{int/2T}$
- Los conjuntos P_T y ℓ^2 , con la suma y producto usuales, tienen la estructura de espacio vectorial. Más aún, usando las respectivas normas $||k|| = \int_{-\infty}^{\infty} k(t)dt$ y $||(A_n)||_2 = \sum_{n \in \mathbb{Z}} |S_n|^2 < \infty$, ambos son espacios de Hilbert.

La transformada de Fourier goza de una interpretación física muy extendida, según la cual toda señal periódica puede verse como la superposición (suma) de funciones senoidales de diferentes frecuencias¹¹ que 'no interactúan entre sí' —las señales se suman y multiplican por escalares de la manera usual. Formalmente, esta afirmación es equivalente a que el conjunto de funciones periódicas que aceptan serie de Fourier tiene estructura de espacio vectorial, y admite una base ortonormal de funciones senoidales (referida como la base de Fourier). La interpretación física adquiere mayor relevancia cuando se exhibe el concepto de energía 8), ya que según el teorema 3 se puede formular la siguiente interpretación: la energía de una señal periódica puede verse como la suma de las energías de sus componentes, que es equivalentemente a los módulos de los coeficientes de la serie de Fourier. Una función que 'obtiene' estos aportes se conoce como espectro de potencias (definición 9).

¹⁰ Una sucesióin (S_n) se dice cuadrado-integrable si cumple que $\sum_{n\in\mathbb{Z}} |S_n|^2 < \infty$. El conjunto de estas series es denotado por ℓ^2

 $^{^{11}}$ De manera pragmática, en el presente trabajo la palabra 'frecuencia' se usará para referirse a la cantidad q en expresiones del tipo e^{iqt}

Definición 8 (Energía de una señal) Sea k una función real que modela una señal. La energía dispada por k en el intervalo de tiempo [a, b] está dada por

$$Energia_{[a,b]} = \int_{a}^{b} |k(t)|^{2} dt$$

Teorema 3 (Relación de Parseval) Sea k una función periódica (de periodo 2T) que admite una serie de Fourier bien definida (A_n) . Se cumple que

$$\int_{T}^{T} X^{2}(t)dt = \sum_{n=-\infty}^{\infty} |A_{n}|^{2}$$

Definición 9 (Espectro de potencias) Sea P_T el espacio de las funciones periódicas con periodo 2T que tienen una serie de Fourier bien definida. Existe una función $h: P_T \times \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}$ tal que

$$h_k(\omega) = \begin{cases} |A_i|^2 &, \omega = \frac{n}{2T} \ con \ n \in \mathbb{Z} \\ 0 &, otro \ caso \end{cases}$$

 $donde(A_n)$ es la serie de Fourier de k

Es importante mencionar que la energía, entendida como la integral de una forma cuadrática, es un concepto común a varias ramas de la física y las ingenierías; en cambio, en economía o en epidemiología, por ejemplo, no hay una motivación clara para usar el concepto de energía según 8. En el presente trabajo no sólo se manejará este concepto de energía, sino que se supondrá que los registros de PSG contienen energía finita para cualquier intervalo finito de tiempo.

Espectro de potencias para un proceso estocástico

Una pregunta muy natural cuando se usa la terminología de ondas y frecuencias para señales, pero en el estudio de series de tiempo, es sobre la posibilidad de aplicar

la transformada de Fourier a un proceso estocático (o al menos a sus realizaciones); dado que no se puede garantizar, en general, que una realización del proceso posea una transformada de Fourier bien definida, la mera aplicación de la función puede no ser significativa. El enfoque que se aborda es construir una sucesión de funciones que posean serie de Fourier y que convergen a realizaciones arbitrarias del proceso, x(t); para cada T > 0 se define la restricción x_T como

$$x_T(t) = \begin{cases} x(t) & , -T \le t \le T \\ 0 & , \text{ otro caso} \end{cases}$$

Posteriormente se define a G_T , una transformada de Fourier para la restricción x_T . Bien puede entenderse a G_T como una transformada de Fourier clásica para una función extendida periódicamente en intervalos, de modo que las frecuencias se vuelven infinitesimales; o puede decirse que es una integral sobre un intervalo finito, que siempre está bien definida¹², y que es una aproximación de su equivalente en un intervalo infinito.

$$G_T(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} x_T(t)e^{-i\omega t}dt = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-T}^{T} x(t)e^{-i\omega t}dt$$

Como no hay garantía de que x(t) tenga una integral de Fourier bien definida, no hay garantía que G_T converja cuando $T \to \infty$. Recuperando la interpretación de $|G_T(\omega)|^2$ como una función de distribución para la energía total del sistema sobre las frecuencias puntuales ω , destaca un argumento físico según el cual G_T debería diverger: durante un tiempo infinito, un sistema que maneja 'niveles constantes' de energía puede registrar una cantidad infinita de energía en su historial. Luego entonces conviene usar un promedio que involucre el tamaño de los intervalos (que son finitos excepto en el límite) y que pueda converger a una suerte de densidad de energía total.

$$\lim_{T \to \infty} = \frac{|G_T(\omega)|^2}{2T} \tag{1.1}$$

¹²Siempre que máx_t $|x(t)| < \infty$

Habiendo contestado una de las interrogantes previas sobre la posibilidad de una transformada de Fourier para las realizaciones de un proceso estocástico, conviene estudiar la posibilidad de una transformada para el proceso 'per se': basta ajustar la definición 1.1 para que sea 'representativa' del proceso. Priestley introduce la función definida en 10.

Definición 10 (Función de densidad espectral (SDF)) Sea $\{X(t)\}$ un proceso estocástico at tiempo continuo, débilmente estacionario. Se define la función de densidad espectral (SDF) de $\{X(t)\}$ como

$$h(\omega) = \lim_{T \to \infty} E\left[\frac{|G_T(\omega)|^2}{2T}\right]$$

Donde
$$G_T(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-T}^T X(t) e^{-i\omega t} dt$$

La discución sobre la convergencia de h se omitió por simpleza de la explicación, ya que es posible un proceso con espectro discreto: un proceso que posee una transformada de Foruier bien definida y, en consecuencia, cuya SDF no está bien definida en todos sus puntos. Este fenómeno es similar al caso de variables aleatorias que no poseen una función de densidad de probabilidad bien definida en todos sus puntos; más a ún, parece natural definir un la integral de la SDF, el **espectro integrado** H

$$H(\omega) = \lim_{T \to \infty} E\left[\frac{1}{2T} \left| \int_{-\infty}^{\infty} G_T(\omega') d\omega' \right|^2\right]$$

De manera completamente análoga al caso en que la transformada de Fourier-Stieltjes puede interpretarse como una medida, H también puede ser vista como una medida; más aún, siempre que $h(\omega)$ esté bien definida puede decirse que $\frac{dH(\omega)}{d\omega} = h(\omega)$. Por como se define, es más o menos claro que H es positiva, no-decreciente y acotada para condiciones que se discutirán más adelante.

1.4.3. Estimación de la función de densidad espectral

En la subsección anterior se exhibió una forma de definir un espectro de potencias para procesos estocásticos estacionarios que tienen cuando menos segundos momentos finitos (definición 10). Es importante un comentario que imita a aquél sobre la definición de estacionariedad: la definición 10 es sumamente ineficiente en términos de estimación, ya que implica tomar un valor esperado sobre todas las posibles realizaciones del proceso. En este caso se exhiben varios teoremas respecto a la SDF, y que permiten estimarla aprovechando las regularidades de un proceso débilmente estacionario. En este sentido, son fundamentales los teoremas de Wiener-Khintchine y de Wold.

Teorema 4 (Wiener-Khintchine) Una condición suficiente y necesaria para que ρ sea una función de autocorrelación de algún proceso estocástico a tiempo continuo $\{X(t)\}$ estacionario y estocásticamente continuo, es que exista una función F que tenga las siguientes propiedades

- Monótonamente creciente
- $F(-\infty) = 0$
- $F(\infty) = 1$

y tal que para todo $\tau \in \mathbb{R}$ se cumple que

$$\rho(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\omega\tau} dF(\omega)$$

Teorema 5 (Wold) Una condición suficiente y necesaria para que ρ sea una función de autocorrelación de algún proceso estocástico a tiempo discreto $\{X(t)\}$ estacionario es que exista una función F con las siguientes propiedades

- Monótonamente creciente
- $F(-\pi) = 0$
- $F(\pi) = 1$

y tal que para todo $\tau \in \mathbb{R}$ se cumple que

$$\rho(\tau) = \int_{-\pi}^{\pi} e^{i\omega\tau} dF(\omega)$$

Si bien no es claro que el teorema de Wiener-Khintchine, o su extensión por Wold, tengan una interpretación física clara, tienen una interpretación clave para los estimadores en el dominio de las frecuencias: la SDF normalizada es la transformada de Fourier-Stieltjes de la función de autocorrelación. Intuitivamente, esto significa que un estimador "muy natural" para la SDF normalizada es la transformada de Fourier de la función de autocorrelación (estimada); esta función se conoce como periodograma. Se usarán, sin embargo, la función de autocovarianza (R) ya que en teoría sólo difiere de la función de autocorrelación al ser multiplicada por una constante, pero en la práctica esta cantidad es un parámetro más para ser estimado.

Conviene introducir, antes, el estimador 'estándar' para la función de autocovarianza de un proceso débilmente estacionario a tiempo continuo de media cero $\{X(t)\}$, a partir de un conjunto de N observaciones distribuidas uniformemente en el tiempo con separación Δt . Por simplicidad, se denotará a estas observaciones como x_1, x_2, \ldots, x_N . Ahora bien, por definición se cumple la siguiente propiedad para la función de autocovarianza, R, del proceso

$$R(\tau) = \mathbb{E}\left[X(n\Delta t)X(n\Delta t + \tau)\right], n = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots$$

para $n=0,1,2,\ldots,N$ y siempre que τ sea múltiplo de Δt . Luego, un estimador muy natural para ρ está dado por

$$\widehat{R}(\tau) = \frac{1}{N - |\tau|} \sum_{t=1}^{N - |\tau|} x_t x_{t+|\tau|}$$
(1.2)

Resulta que \widehat{R} es un estimador insesgado y consistente de R; sin embargo y por simplicidad en un tratamiento futuro, conviene introducir un estimador sesgado para

R con algunas propiedades convenientes

$$\widehat{R}^{*}(\tau) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^{N-|\tau|} x_{t} x_{t+|\tau|}$$
(1.3)

Por tiempo sólo se citará que –para un proceso débilmente estacionario– el estimador 1.3 tiene las siguientes propiedades

•
$$\mathbb{E}\left[\widehat{R}^{\star}(\tau)\right] = \left(1 - \frac{|\tau|}{N}\right) R(\omega)$$

•
$$\operatorname{Var}\left(\widehat{R}^{\star}(\tau)\right) \approx \frac{1}{N} \sum_{r=-\infty}^{\infty} \left(R^2(r) + R(r-\tau)R(r+\tau)\right)$$

• Cov
$$(\widehat{\rho}^*(\tau), \widehat{\rho}^*(\tau + \nu)) \approx \frac{1}{N} \sum_{r=-\infty}^{\infty} (\rho(r)\rho(r+\nu) + \rho(r-\tau)\rho(r+\tau + \nu))$$

La aproximación para la varianza se vuelve exacta si el proceso es normal, aunque es asintótica en general.

Así entonces se puede definir, como se mencionó, el periodograma $I_N(\omega)$ de la siguiente manera

$$I_N(\omega) = 2\sum_{r=-(N-1)}^{N-1} \widehat{R}^*(r)\cos(r\omega)$$
 (1.4)

Ahora bien, la definición clásica del periodograma está dada por la expresión en 1.4, aunque igualmente se puede definir por la expresión equivalente en 1.5; aunque la segunda es clara y efectiva computacionalmente, se usará la primera de manera recurrente.

$$I_N(\omega) = \frac{2}{N} \left| \sum_{t=0}^N e^{i\omega t} x_t \right|^2 \tag{1.5}$$

Si bien se puede demostrar que en el caso continuo $\mathrm{E}\left[I_N(\omega)\right] = h(\omega)$, si el proceso tuviera un espectro puramente continuo, ocurre que $\lim_{N\to 0} \mathrm{Var}\left(I_N(\omega)\right) = h^2(\omega)$. Luego el periodograma 'clásico' –o cualquiera de sus formulaciones equivalentes– es en general un estimador insesgado para la SDF, pero su varianza no decae a cero al incrementar el número de puntos; intuitivamente esto significa que en promedio se espera que funcione adecuadamente como estimador, pero aumentar la cantidad de

datos no implica que la estimación mejore, y es muy posible que nunca sea realmente buena.

Priestley comenta que este efecto ocurre porque el periodograma –calculado según 1.4– está siendo depende de estimadores para la función de autocovarianza evaluada en todos los puntos accesibles; el problema con ello es que para evaluarla en retrasos más grandes, se requieren puntos más alejados, y como hay muy pocos disponibles generan un estimador con varianza muy alta.

Puesto que el periodograma aumenta su varianza porque incluye las 'colas' de la función de autocovarianza, una respuesta clásica es tratar de evitar en lo posible estas colas multiplicando por una función de pesos. En este sentido, se considerarán los estimadores con la siguiente forma

$$\widehat{h}(\omega) = \frac{1}{2\pi} \sum_{s=-(N-1)}^{N-1} \lambda(s) \widehat{R}^{\star}(s) e^{i\omega t}$$
(1.6)

donde λ es la función que 'decae muy rápidamente', y será referida como **ventana** de **retrasos**. Para estudiar las propiedades de los estimadores del tipo 1.6, conviene reescribirlos como función directa del periodograma

$$\widehat{h}(\omega) = \int_{-\pi}^{\pi} I_N(\theta) W(\omega - \theta) d\theta$$

donde W es la transformada de Fourier finita de λ

$$W(\theta) = \frac{1}{2\pi} \sum_{s=-(N-1)}^{N-1} \lambda(s)e^{-is\theta}$$

Cabe destacar la forma que adopta \hat{h} como convolución del periodograma con la función W, que bien puede interpretarse como que esta última funciona como una función de pesos –exactamente como λ , pero en el "dominio de las frecuencias. Por ello, W es referida como **ventana de retrasos**. En la tabla 1-3 hay una lista corta de algunas funciones ventana. Esta familia de estimadores son consistentes pero sesgados, aunque son asintóticamente insesgados, ya que el sesgo disminuye conforme aumenta

el número de puntos.

1.4.4. Representación de Wold-Cramér

Una consecuencia de los teoremas de Wiener-Khintchine y de Wold, de la que no se había hablado en este trabajo, es poder caracterizar a los procesos débilmente estacionarios con una cierta forma; esta representación será auxiliar para estimar la SDF. Esta representación existe en virtud del teorema 6, cuya demostración no será incluida en este trabajo; el lector interesado en tan imponente teorema puede referirse a [31].

Teorema 6 Sea $\{X(t)\}$ un proceso estocástico a tiempo continuo débilmente estacionario de media 0 y estocásticamente continuo –en el sentido de media cuadrática. Entonces, existe un proceso ortogonal $\{Z(\omega)\}$ tal que, para todo tiempo ω admisible, se puede escribir¹³

$$X(t) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{it\omega} dZ(\omega)$$

Donde el proceso $\{Z(t)\}$ tiene las siguientes propiedades para todo ω

- $\blacksquare E[dZ(\omega)] = 0$
- $E[|dZ(\omega)|^2] = dH(\omega)$
- $\operatorname{Cov}(dZ(\omega), dZ(\omega')) = 0 \Leftrightarrow \omega \neq \omega'$

Donde $dH(\omega)$ la SDF integrada no-normalizada de $\{X(t)\}$

La forma en que se escribe un proceso según el teorema 6 es referida como representación de Cramér; en virtud del teorema de Wold, se puede tener una variante del mismo teorema para series de tiempo a tiempo discreto, razón por la cual en sentido amplio se le refiere como **representación de Wold-Cramér**.

¹³La integral se encuentra definida en el sentido de media cuadrática.

Algunas funciones tipo ventana

Ventana en las frecuencias	$W(\theta) = \frac{1}{2\pi} \frac{\operatorname{sen}\left((M + \frac{1}{2})\theta\right)}{\operatorname{sen}\left(\theta/2\right)} =: D_M(\theta)$	$W(\theta) = \frac{1}{2\pi M} \left(\frac{\operatorname{sen}(M^{\theta/2})}{\operatorname{sen}(\theta/2)} \right)^2 =: F_M(\theta)$	$W(\theta) = \begin{cases} M/2\pi & \text{if } \theta \le \pi/M \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$	$W(\theta) = \frac{1}{4} D_M \left(\theta - \frac{\pi}{M} \right) + \frac{1}{2} D_M \left(\theta \right) \frac{1}{4} D_M \left(\theta + \frac{\pi}{M} \right)$	$W(\theta) = \frac{3}{8\pi M^3} \left(\frac{\sin(M^{\theta/4})}{1/2 \sin(\theta/2)} \right)^4 (1 - 2/3 \sin(\theta/2)^2)$	$W(\theta) = \begin{cases} \frac{3M}{4\pi} \left(1 - \left(\frac{M\theta}{\pi} \right)^2 \right) & \text{if } \theta \le \pi/M \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$
Ventana de retrasos	$\lambda(s) = \begin{cases} 1 & \text{if } s \le M \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$	$\lambda(s) = \begin{cases} 1 - \frac{ s }{M} & \text{if } s \le M \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$	$\lambda(s) = \frac{\sin\left(\pi s/M\right)}{\pi s/M}$	$\lambda(s) = \begin{cases} 1/2 \left(1 + \cos\left(\pi s/M\right)\right) &, \text{ is } s \le M\\ 0 &, \text{ otro caso} \end{cases}$	$\lambda(s) = \begin{cases} 1 - 6(s/M)^2 + 6(s /M)^3 & \text{if } s \le M/2 \\ 2(1 - s /M)^3 & \text{if } M/2 \le s \le M \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases}$	$\lambda(s) = \frac{3M^2}{(\pi s)^2} \left(\frac{\sin(\pi s/M)}{\pi s/M} - \cos(\pi s/M) \right)$
	P. truncado	Bartlet	Daniell	Tukey-Hanning	Parzen	Bartlet-Priestley

caso de espectro puramente continuo. Las funciones F_M y D_M toman los nombres respectivos de núcelo de Fejer y Núcleo de Figura 1-3: Ejemplos de algunas ventanas que suavizan el periodograma, formando estimadores consistente de la SDF para el $Dirichlet \ {\rm de \ orden} \ M$

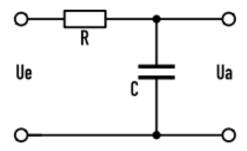


Figura 1-4: Circuito eléctrico con una resistencia (R) y un capacitor (C); es alimentado por una corriente de entrada $V_e(t)$ y produce una corriente de salida $V_a(t)$.

Filtros lineales independientes del tiempo

Los filtros lineales independientes del tiempo se describen aquí por su importancia histórica en la estimación analógica de las SDF, aunque en este trabajo se presenta una abstracción m ás pragmática en cuanto a la estimación de la SDF. Este tipo de filtros serán referidos como filtros LTI (Linear Time-Invariant) ya que se les pedirá que dependan linealmente de toda la señal¹⁴ y que no dependan del tiempo. Luego entonces, deben tener la forma 1.4.4.

$$Y(t) = \int_{-\infty}^{\infty} g(s)X(t-s)ds$$

Nótese que un filtro como 1.4.4 está completamente determinado por la función g. Sobre el contexto histórico mencionado, conviene mencionar la existencia de 'circuitos lineales' cuya composición permite modelarlos como filtros LTI; un ejemplo clásico son los circuitos RC, como el mostrado en 1-4 y que está determinado por $g(u) = \frac{1}{RC} \exp(-u/RC)$ –donde R y C son la resistencia y capacitancia, respectivamente.

Se puede decir, por ejemplo, que para que un circuito sea 'físicamente contructible' es necesario que g sea cero en los negativos —que el valor actual no dependa de los valores futuros. En este trabajo se pedirá que $g \in L^2$ y que posea una transformada de Fourier bien definida.

¹⁴Se entiende que es una mapeo lineal que toma toda la señal –entendida como función del tiempo– y 'produce' otra función del tiempo –que a su vez puede interpretarse como una segunda señal. Cabe destacar que formalmente es necesario que el mapeo sea lineal sobre las señales, pero no es obligatorio que 'utilice' todos los valores: no se le pide ser invertible, ni continuidad

Una motivación muy fuerte para mencionar los filtros LTI es que permiten expresar de manera 'cómoda' a los procesos estándares: un proceso MA bien puede interpretarse como un filtro con forma de ventana rectangular acotada, y esta caracterización puede extenderse a tiempo continuo. Un proceso AR en tiempo continuo se puede ver como una ecuación diferencial lineal y homogénea, más un proceso ruido blanco; este tipo de ecuaciones pueden interpretarse como circuitos lineales —y por tanto, como filtros LTI— antes de intentar resolverse. En esa dirección, conviene considerar procesos de la forma

$$Y(t) = \int_{-\infty}^{\infty} g(u)X(t)du$$

donde g corresponde a un filtro LTI y $\{X(t)\}$ es un proceso débilomente estacionario que admite una representación de Wold-Cramér. Se puede mostrar que estas condiciones implican que

$$h_X(\omega) = h_Y(\omega) |\Gamma(\omega)|^2$$

donde h_X y h_Y son las respectivas SDF de $\{X(t)\}$ y $\{Y(t)\}$, y $\Gamma(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} g(u)e^{i\omega u}du$.

La función g es referida como función de respuesta; este nombre tiene sentido en la interpretación de circuito si éste es 'alimentado' con un 'impulso unitario' (una función tipo δ de Dirac) en un tiempo dado, y posteriormente se mide la respuesta del sistema. La función Γ es referida como función de transferencia; su motivación respectiva viene de realizar el mismo experimento teórico, pero ahora con una función tipo $e^{i\omega t}$; el sistema producirá una función del tipo $e^{i\lambda t}$, que tiene una forma similar pero con otra frecuencia. La conexión de estas dos funciones se vuelve más clara aún si se interpretan las funciones del segundo experimento como funciones tipo δ de Dirac en el espacio de las frecuencias.

1.4.5. Prueba de Priestley-Subba Rao

Esta técnica fue presentada por Priestley y Subba Rao en 1965 [32]; muy grosso modo, consiste en estimar el espectro del proceso 'localmente en muchos lugares', y

luego compararlos, revisando si se puede rechazar o no –como prueba de hipótesis– el que sean estadéticamente constantes en el tiempo.

Para ello supone que se están lidiando con una cantidad finita de observaciones, provenientes de un proceso estocástico a tiempo continuo, éste debería tener media cero y varianza finita en todo momento, además de ser estocásticamente continuo y tener un espectro puramente continuo. Considerando estas hipótesis, describen los estimadores "de doble ventana", cuyas propiedades permiten construir una prueba para detectar estacionariedad débil.

Cabe mencionar que anteriormente se presentaron motivos por las cuales conviene considerar a las señales del PSG como estocásticamente continuas y de varianza finita; la propiedad de tener media cero y un espectro puramente continuo serán "forzadas" llevando a cabo numéricamente una descomposición de Lebesgue (definición ??) para las partes periódicas y no-periódicas de cada registro, para lo cual se usará el algoritmo no-paramétrico STL (ver más adelante).

Con respecto a la estimación local del espectro, se usa el **estimador de doble ventana**, una técnica introducida por Priestley y Subba Rao [32]. Requiere que se proporcionen a priori dos funciones arbitrarias w_{τ} y g que cumplan ciertas propiedades; deberían funcionar, respectivamente, como ventana de retrasos y como filtro LTI.

En cuando a g (así como $\Gamma(u)=\int_{-\infty}^{\infty}g(u)e^{iu\omega}du$) se les pide que tengan integral normalizada, es decir

$$2\pi \int_{-\infty}^{\infty} |g(u)|^2 du = \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\omega)|^2 d\omega = 1$$

En base a ello se puede definir el siguiente estimador, que funciona no sólo como filtro del proceso, sino como una aproximación un tanto burda de la representación

de Wold-Cramér para el proceso¹⁵

$$U(t,\omega) = \int_{t-T}^{t} g(u)X(t-u)e^{i\omega(t-u)}du$$

Bajo el entendido que la función Γ converge a una función tipo δ de Dirac¹⁶ puede considerarse que E $[|U(t,\omega)|^2] \approx f_t(\omega)$; sin embargo, se demuestra en [29] que $\operatorname{Var}(|U(t,\omega)|^2) \nrightarrow 0$ como en el caso del periodograma.

Debido a ello es que se usa la segunda función, tipo ventana, para 'suavizar' el estimador y hacerlo consistente –de forma muy similar a como se usaron ventanas espectrales para suavizar el periodograma. Se toma una función W_{τ} que tomará el papel de ventana de retrasos, con su respectiva ventana espectral w_{τ} ; se le piden las siguientes propiedades

- $w_{\tau}(t) \geq 0$ para cualesquiera t, τ
- $w_{\tau}(t) \to 0$ cuando $|t| \to \infty$, para todo τ

$$\blacksquare \exists C \text{ tal que } \lim_{\tau \to \infty} \tau \int_{-\infty}^{t} |W_{\tau}(\lambda)|^{2} d\lambda = C$$

Por ejemplo, la ventana de Daniell satisface estas propiedades; para ello, conviene calcular que $\lim_{\tau\to\infty} \tau \int_{t-T}^t |W_{\tau}(\lambda)|^2 d\lambda = 2\pi$; más aún, todas las ventanas referidas en 1-3 satisfacen las propiedades descritas.

 $^{^{15}}$ Una segunda función de U, y que no se discutirá a fondo por brevedad, es 'aislar' en los valores de la SDF cercanos en el tiempo a aquél unto donde se desea estimar. También cabe mencionar que las ventanas espectrales mostradas en la tabla 1-3 bien pueden cumplir las propiedades requeridas para ser filtros LTI.

 $^{^{16}}$ La función $\delta_x : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ es una función δ de Dirac si puede verse como la función de distribución de masa para una medida finita que es cero para todo conjunto que no contenga a x. Debido a estas propiedades, en este trabajo no se les usará directamente, sino que se les hará alusión bien por su interpretación intuitiva (una masa concentrada en un sólo punto) o por que las funciones tipo ventana suelen converger a funciones de este tipo

Finalmente se define el estimador \hat{f} para las SDF normalizada, f_t , como

$$\widehat{f}_t(\omega) = \int_{t-T}^t w_{T'}(u) |U(t-u,\omega)|^2 du$$

Fue demostrado por Priestley [30] que los estimadores tipo 1.4.5 son asintóticamente insesgados y consistentes; más aún, conviene exhibir las siguientes expresiones aproximadas propuestas en aquél trabajo

•
$$\mathrm{E}\left[\widehat{f}(t,\omega)\right] \approx \int_{-\infty}^{\infty} \widetilde{f}(t,\omega+\theta) |\Gamma(\theta)|^2 d\theta$$

•
$$\operatorname{Var}\left(\widehat{f}(t,\omega)\right) \approx \frac{C}{\tau} \left(\overline{f}^{2}(\omega)\right) \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^{4} d\theta$$

Donde las funciones \widetilde{f} y \overline{f} son versiones 'suavizadas' de la SDF normalizada f, y están definidas de la siguiente manera

$$\widetilde{f}(t,\omega+\theta) = \int_{-\infty}^{\infty} W_{\tau}(u)f(t-u,\omega+\theta)du$$

$$\overline{f}^{2}(t,\omega) = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} f^{2}(t-u,W_{\tau}^{2}(u)) du}{\int_{-\infty}^{\infty} (W_{\tau}(u))^{2} du}$$

Como W_{τ} tiene las propiedades de una ventana espectral¹⁷, decrece lejos del origen y converge $(\tau \to \infty)$ a una función tipo δ de Dirac; luego \widetilde{f} es 'casi' una convolución de f con una función tipo δ de Dirac, por lo que "recupera aproximadamente su forma". Una aproximación muy similar puede hacerse respecto al segundo término, de modo que aproximadamente $\widetilde{f} \approx f$ y $\overline{f}^2 \approx f^2$. Hay que destacar que esta aproximación será mejor en tanto las ventanas w_{τ} y W_{τ} sean más cercanas a una función delta Dirac; y más aún, una condición adecuada es que estas funciones tengan 'una forma más delgada'¹⁸ que el espacio entre los tiempos y frecuencias donde se estimará f. Si las condiciones anteriores se satisfacen, se pueden hacer las siguientes aproximaciones, algo más arriesgadas

•
$$\mathrm{E}\left[\widehat{f}(t,\omega)\right] \approx f(t,\omega)$$

¹⁷Ver esta sección en páginas anteriores

¹⁸Esta idea se puede formalizar explorando más a fondo el concepto de *ancho de banda*. En este trabajo no se tratará tal asunto, por brevedad

• Var
$$\left(\widehat{f}(t,\omega)\right) \approx \frac{C}{\tau} f^2(t,\omega) \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^4 d\theta$$

Por otro lado, también es importante mostrar las expresiones exhibidas en aquél trabajo para la covarianza de este estimador en diferentes puntos del tiempo y las frecuencias; se reescriben aquí unas simplificaciones hechas en el caso que el proceso, además de cumplir las hipótesis de semi-estacionariedad, sea 'normal'

$$\operatorname{Cov}\left(\widehat{f}(t_1,\omega_1),\widehat{f}(t_2,\omega_2)\right) \approx \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} w_{\tau}(u)w_{\tau}(v)\operatorname{Cov}\left(\left|U(t_1-u,\omega_1)\right|^2,\left|U(t_2-u,\omega_2)\right|^2\right)dudv$$

Se puede deducir que la varianza será negligible en cuanto w_{τ} se comporte como una función δ de Dirac, con un pico más delgado que la distancia entre ω_1 y ω_2 . El mismo efecto se logra si $|U(t_1-u,\omega_1)|^2$ y $|U(t_2-u,\omega_2)|^2$ son no-correlacionados; por brevedad sólo se citará de [30] que, para que la correlación sea negligible, basta que Γ sea muy parecida a una función δ de Dirac, y que su ancho sea menor a la distancia entre t_1 y t_2 .

Por otro lado, un dato importante para la estimación de la SDF normalizada por este método, es la forma que adopta la varianza del estimador \hat{f} ; para los estimadores de doble ventana, el tamaño del intervalo depende 'multiplicativamente' de la verdadera SDF. Una interpretación sobre este hecho –muy difundida dentro de las ingenierías— es el de la modulación de ondas, que pueden verse como una 'multiplicación de ondas' y debido a lo cual es comúm el uso de la 'transformació logarítmica'. Formalmente, esto motiva a introducir el siguiente estimador

$$Y(t,\omega) = \log\left(\widehat{f}(t,\omega)\right)$$

A la luz de los comentarios anteriores, Y tiene las siguientes propiedades

• $E[Y(t,\omega)] \approx \log(f(t,\omega))$

•
$$\operatorname{Var}(Y(T,\omega)) \approx \frac{C}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^4 d\theta$$

las cuales motivan, a su vez, que el estimador Y puede ser representado aproximada-

mente de la siguiente forma

$$Y(t, \omega) = \log(f(t, \omega)) + \varepsilon(t, \omega)$$

donde las variables $\varepsilon(t,\omega)$ satisfacen que

• $E[\varepsilon(t,\omega)] = 0$

•
$$\operatorname{Var}(\varepsilon(t,\omega)) \approx \frac{C}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^4 d\theta$$

Priestley [31] destaca que la transformación logarítmica tiene la propiedad de hacer al estimador Y más 'normal' y que en la práctica bien puede usarse que las variables ε 's pueden considerarse con distribución normal de media 0. Es muy destacable que las variables ε 's comparten la misma media y varianza, además de que –si se satisfacen las condiciones para las ventanas– son aproximadamente no-correlacionadas.

La prueba de Priestley-Subba Rao, como se mencionó anteriormente, funciona calculando el estadático Y sobre varios puntos en el tiempo y la frecuencia, y luego revisando si se puede afirmar que el vector $(Y(t, \omega_1), Y(t, \omega_2), \dots, Y(t, \omega_N))$ sea constante en el tiempo; de forma concreta –computacional– se calcula la siguiente aproximación

$$\sum_{i=1}^{N} (Y(t, \omega_i) - \overline{Y}(\bullet, \omega_i))^2 \sim \sigma^2 \chi^2(N)$$

donde $\sigma^2 = \text{Var}(\varepsilon(t,\omega))$, y $\overline{Y}(\bullet,\omega) = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^{M} Y(t_j,\omega)$. Con esta caracterización se puede usar una prueba ANOVA de manera relativamente fácil.

Capítulo 2

Metodología

En esta sección se cita la metodología manejada en [42], siendo que el presente trabajo es una extensión de aquel y que parte de los registros obtenidos; debido a que la naturaleza y origen de estos datos es crucial para el trabajo presente, se trata de presentar la metodología original de la manera más fiel posible. Posteriormente se describen los análisis realizados sobre los datos, a nivel de implementación, usando el software estadístico R y el paquete fractal [7, 33]; las bases de estos análisis se expone en secciones anteriores.

En la primera etapa del trabajo de [42], los individuos se sometieron voluntariamente a una batería de pruebas neuropsicológicas para diagnosticar PDC y depresión geriátrica (ver más adelante), que a su vez fungieron como criterios de inclusión para una segunda fase del estudio. En el presente trabajo se han analizado sujetos que fueron excluidos de la segunda etapa de aquél trabajo, pero que accedieron a participar en la misma; esto se ha hecho con el fin de verificar si los datos recabados justifican esta restricción en futuros estudios.

2.1. Pruebas sobre deterioro cognitivo

La calidad de 'deterioro cognitivo' y 'depresión geriátrica' en los participantes fue determinada a partir de la aplicación de una pila de pruebas neuropsicológicas, que se listan a continuación.

- Evaluación Neuropsicológica (Neuropsi) [38]
- Mini Mental State Examination (MMSE) [43]
- Escala breve para la detección de ansiedad del anciano (SATS) [41]
- Escala sobre las actividades cotidianas de la vida diaria (KATZ) [36]
- Escala de Depresión Geriátrica (Gds) [8,15]

2.2. Participantes

En el trabajo original, la muestra se eligió de una manera no probabilística de sujetos tipo [13]. De aquellos sólo se han considerado 11 sujetos que accedieron a la segunda fase del estudio (obtención de registros de PSG), que en conjunto conforman una muestra no necesariamente representativa de la muestra total.

Usando los resultados de la batería de pruebas neuropsicológicas, los sujetos se dividieron en tres grupos según los siguientes criterios

- **Grupo PDC** Adultos Mayores sin ansiedad, depresión geriátrica ni síntomas focales, y cuya puntuación en Neuropsi fuera menor a 3 desviaciones estándar la reportada para poblaciones control [38]
- **Grupo control** Adultos Mayores sin depresión geriátrica ni síndromes focales, que no fueran considerados en el Grupo PDC
- Sujetos excluídos Sujetos que no cumplen los requerimientos para ser clasificados dentro de los dos primeros grupos, pero que se sometieron voluntariamente al estudio

Con respecto al tercer grupo, se le prestó atención a modo de interpretar las capacidades y limitaciones de las técnicas utilizadas; muchos estadísticos no serán calculados para este grupo, sino que se autorizó su utilización para ejemplificar la validez de las restricciones para los sujetos de estudio. El sujeto FGH fue retirado debido a que padece parálisis facial y posiblemente daño cerebral; el sujeto MGG fue retirado ya

Datos generales de los participantes

Nombre	Sexo	Edad	Esc.	Neuropsi	MMSE	SATS	KATZ	Gds
VCR	F	59	12	107	29	21	0	3
MJH	F	72	9	113	30	18	0	0
$_{ m JAE}$	F	78	5	102	28	19	0	5
$_{ m GHA}$	M	65	9	107.5	30	23	0	7
MFGR	\mathbf{F}	67	11	110	30	18	0	
$\overline{\widehat{\mu}}$		68.20	9.20	107.90	29.40	19.80	0.00	3.00
$\widehat{\sigma}$		7.19	2.68	4.07	0.89	2.17	0.00	3.08
CLO	F	68	5	81	28	22	1	6
RLO	F	63	9	90	29	20	0	3
RRU	M	69	9	85	27	10	0	3
$_{ m JGZ}$	M	65	11	87	25	20	0	1
$\overline{\widehat{\mu}}$		66.25	8.50	85.75	27.25	18.00	0.25	3.25
$\widehat{\sigma}$		2.75	2.52	3.77	1.71	5.42	0.50	2.06
FGH	M	71	9	83.5	21	23	0	4
MGG	F	61	9	114	28	29	1	14
EMT	M	50	22	106	30	15	0	4

Cuadro 2.1: Resultados de las pruebas neuropsicológicas aplicadas a los sujetos considerados en este trabajo, además de algunos datos generales de estos mismos sujetos.

que padece depresión geriátrica; el sujeto EMT fue retirado debido a que no califica como Adulto Mayor por su edad.

Cabe mencionar que, aunque se aplicó la batería entera de pruebas neuropsicológicos mencionados anteriormente, se ha valorado fuertemente el resultado de Neuropsi dentro del diagnóstico de PDC como conclusión del trabajo original [42]. Se han incluído los resultados de la batería completa de pruebas con el fin de citarla en la discusión, ya que cada uno se 'especializa' en aspectos particulares —atención, memoria a corto y largo plazo, memoria declarativa y de trabajo, etc; si bien no se profundizará en estos conceptos, no puede omitirse el hecho que estas actividades específicas se consideran localizadas —de manera muy general— en áreas específicas del cerebro.

Para la obtención de estos datos, los participantes declararon su participación libre e informada bajo los siguientes términos:

La participación en el estudio es completamente voluntaria, pudiendo los sujetos abandonar las intervenciones en cualquier momento. Todos los

participantes firmaron un consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio. Los protocolos experimentales empleados en esta investigación fueron previamente aprobados por el Comité Ético de Investigación en humanos de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo [42].

2.3. Registro del polisomnograma

Una vez aplicada la batería de pruebas ya mencionada, los adultos mayores participantes fueron invitados a acudir a las instalaciones de la Clínica Gerontológica de Sueño, ubicada en las instalaciones del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Los participantes recibieron instrucciones de realizar una rutina normal de actividades durante la semana que precedió al estudio. También se les recomendó que no ingirieran bebidas alcohólicas o energizantes como café o refrescos durante las 24 horas previas al experimento, ni durmieran siesta el día del estudio. El protocolo de PSG incluye 19 electrodos de EEG, 4 electrodos de EOG para registrar movimientos oculares horizontales y verticales, y 2 electrodos de EMG colocados en los músculos submentonianos para registrar la actividad muscular. La colocación de los electrodos para registrar la actividad EEG se realizó siguiendo las coordenadas del Sistema Internacional 10-20 [6].

Para registrar el PSG se ha usado electroencefalógrafo digital MEDICID 5 (Neuronic mexicana S.A. de C.V.). Especificaciones Técnicas:

- 24 canales monopolares (0.05 100 Hz)
- 8 canales bipolares para poligrafía (0.5 100 Hz)
- 3 canales de C.C. (0–160 Hz)
- 1 canal de temperatura (30 40 C)
- 1 estimulador fótico (0.5 33 Hz)

• Sistema A/D: 16 bits

Frec. Muestreo: Hasta 500 Hz (36 canales)

■ Voltaje Alimentación: 100 – 240 V, 50/60 Hz

■ Interfaz: USB

■ Dimensiones: Bloque de control: $(257 \times 315 \times 55 \text{ mm})$

• Peso: Bloque de control: 2.5 kg

■ Bloque amplificadores: $(110 \times 187 \times 50 \text{ mm})$

■ Bloque amplificadores: 1.0 kg

Seguridad eléctrica: Clase I Tipo BF (Certificado según EN60601-1)

Las señales electrofisiológicas de cada registro PSG fueron amplificadas, filtradas y digitalizadas para su posterior análisis. Debido a problemas técnicos con el electro-encefalógrafo, el registro se llevó a cabo a 512 Hz para algunos sujetos y a 200 Hz para otros; en la tabla 2.2 se presenta tal información.

2.4. Clasificación de las etapas de sueño

La clasificación de las diferentes fases del sueño en el registro PSG se realizó manualmente sobre épocas de EEG de 30 segundos (filtro paso de banda de 0.5–30 Hz) siguiendo los criterios estandarizados de la AAIC [17], que se exponen a continuación:

Vigilia (W) Presencia de ritmo alfa continúo con máxima amplitud sobre regiones de la corteza parieto-occipital. Tono muscular relativamente alto y ausencia de movimientos oculares.

Fase 1 (N1) Presencia intermitente de actividad alfa en menos del 50 % de la época junto con movimientos oculares lentos y una ligera reducción del tono muscular respecto al de vigilia.

Datos generales sobre los registros de PSG

	Frecuencia	<u>Total</u>			\underline{MOR}	
	muestreo	Puntos	Tiempo	Puntos	Tiempo	% MOR
VCR	200	5166000	7:10:30	438000	0:36:30	8 %
MJH	512	15851520	8:36:00	1950720	1:03:30	12%
JAE	512	13931520	7:33:30	2626560	1:25:30	19%
GHA	200	6558000	9:06:00	330000	0:27:30	5%
MFGR	200	4932000	6:51:00	570000	0:47:30	12%
CLO	512	14499840	7:52:00	2027520	1:06:00	14%
RLO	512	12994560	7:03:00	1520640	0:49:30	12%
RRU	200	2484000	3:27:00	228000	0:19:00	9%
JGZ	512	18539520	10:03:30	506880	0:16:30	3%
FGH	512	6220800	3:22:30	337920	0:11:00	5%
MGG	512	15820800	8:35:00	2549760	1:23:00	16%
EMT	512	21857280	11:51:30	721920	0:23:30	3%

Cuadro 2.2: Cantidad de datos analizados para cada sujeto. Debido a un cambio en el polisomnógrafo usado, la frecuencia de muestreo –en Hz– cambia entre sujetos; la recomendación de la AASM, un mínimo de 128 Hz, se satisface. El sueño MOR aparece fragmentado, se reporta la suma de esos tiempos.

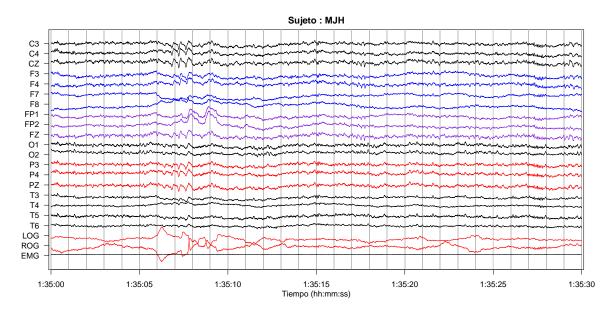


Figura 2-1: Ejemplo para registro de PSG en sueño MOR en el sujetos MJH. Nótense que el canal EMG permanece silente, mientras que los canales ROG y LOG exhiben actividad de gran amplitud y sincronización. Estas características son resultado de patrones en base a los cuales se define el sueño MOR: movimientos oculares rápidos y atonía muscular.

- Fase 2 (N2) Presencia de complejos K y husos de sueño. Puede aparecer hasta un 20 % de ondas lentas (ritmo delta) en la época. Ausencia de actividad ocular y tono muscular bajo.
- Fase 3 (N3) Presencia de ondas lentas con amplitudes superiores a 75 μ V en más del 20 % y menos del 50 % de la época. Pueden también aparecer complejos K y husos de sueño de forma esporádica. Ausencia de actividad ocular y tono muscular bajo.
- Fase 4 (N4) Presencia de ondas lentas en más del 50 % de la época. Las demás características son similares a las de la fase 3.
- Fase MOR (R) Presencia de actividad EEG de baja amplitud y frecuencias entremezcladas (theta-alfa-beta) similar a la observada en el estado de vigilia activa con ojos abiertos.

2.5. Aplicación de la prueba de Priestley-Subba Rao

Para el análisis de los registros de PSG se usó el software estadístico R [33], así como el paquete fractal [7].

Los registros digitalizados de PSG fueron convertidos a formato de texto (.txt) bajo la codificación ASCII, a razón de un archivo por cada canal. Posteriormente fueron importados en el ambiente R y segmentados en sub-series de 30 segundos, y tomando en cuenta la frecuencia de muestreo de cada sujeto. Las épocas MOR y NMOR, previamente clasificadas, fueron señaladas en archivos a parte.

Como se mencionó anteriormente, la prueba PSR está pensado para series de tiempo de media 0, varianza finita y espectro puramente continuo (ver secciones anteriores). Si bien la segunda condición se ha supuesto satisfecha, las otras dos son 'forzadas' aplicando un filtro que elimine la media y la componente periódica. En este trabajo se usa el algoritmo no-paramétrico Seasonal-Trend decomposition using

```
Priestley-Subba Rao stationarity Test for datos
  Samples used
                              : 3072
  Samples available
                              : 3069
  Sampling interval
                              : 1
  SDF estimator
                              : Multitaper
    Number of (sine) tapers : 5
    Centered
                               TRUE
    Recentered
                              : FALSE
  Number of blocks
                              : 11
                              : 279
11 Block size
12 Number of blocks
                              : 11
13 p-value for T
                               0.4130131
14 p-value for I+R
                                0.1787949
  p-value for T+I+R
                                0.1801353
```

Figura 2-2: Resultado de una ejecución típica de la función stationarity usando un conjunto de datos llamado datos. El parámetro n.blocks define la cantidad bloques disjuntos en el tiempo para los cuales se calculará el estimador de la SDF —se calcula por default como máx $(2, \lfloor \log_2{(N)} \rfloor)$, donde N es la cantidad de datos en la serie. Los filtros tapers son usados para compensar el efecto de la transformada rápida de Fourier sobre una cantidad de datos que no es potencia de 2. Cabe señalar el antepenúltimo renglón (p-value for T), que refleja el rechazo de hipótesis de estacionariedad débil —en el tiempo.

Loess (STL) [4] y que está implementado en R bajo la función stl().

Los detalles teóricos de la prueba PSR fueron discutidos con anterioridad. A modo de resumen: se estima localmente la SDF para algunos tiempos y frecuencias puntuales, se obtiene el logaritmo de su módulo, y se procede a revisar si las cantidades obtenidas son estadísticamente constantes en el tiempo —como prueba de hipótesis. La prueba PSR se encuentra implementado en R bajo la función stationarity() del paquete fractal; en la figura 2-2 puede verse un ejemplo de los resultados de esta función en la consola de R.

Los resultados de la prueba PSR, aplicado a todas las épocas contenidas en los registros de PSG, fueron almacenados para su análisis posterior, mismo que se presenta más adelante.

Capítulo 3

Resultados

En cada canal que conforma el PSG (EEG, EOG y EMG), cada época registrada fue clasificada como 'posiblemente estacionaria' (PE) si, usando la prueba PSR no pudo rechazarse la hipótesis de estacionariedad ($\alpha < 0.05$), o como 'no-estacionaria' en caso contrario. La cantidad de épocas PE en cada individuo, durante el sueño MOR y NMOR, se muestra en las tablas A-1, A-2 y A-3. Debido a la gran variabilidad entre los sujetos para la duración del sueño MOR, se consideró no el total de épocas PE sino la proporción de éstas en cada etapa de sueño; tales resultados se muestran en las tablas A-4, A-5 y A-6. Adicionalmente se han calculado promedios y desviaciones estándar para ambos grupos (Control y PDC).

3.1. Resultados principales

Como un primer análisis se verificó si el sueño MOR, entendido como muestra del registro completo, tiene o no propiedades estadáticas parecidas a este último –y si ésta similaridad pudiera estar relacionada con el PDC. Se comparó la proporción de épocas PE en cada canal durante sueño MOR y NMOR usando la prueba χ^2 para proporciones¹; los resultados se muestran en la tabla A-7, aunque son resumidos esquemáticamente en la figura 3-1.

Se encontró que no hay diferencias significativas, consistentes en todos los sujetos,

¹Implementada en R como la función prop.test()

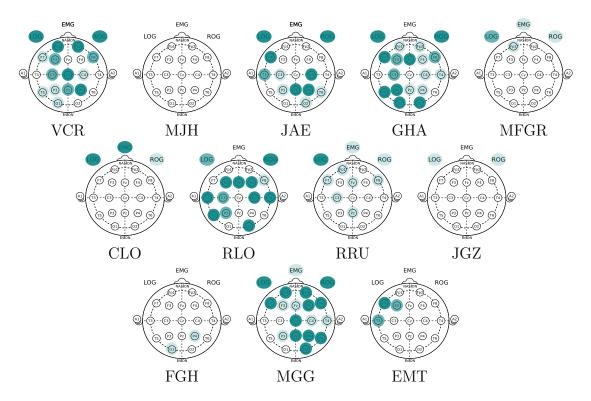


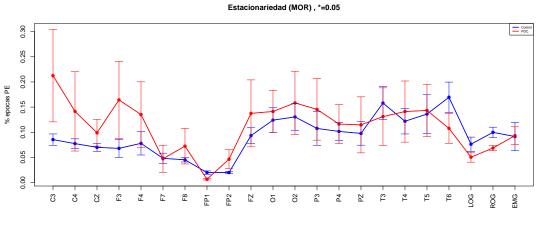
Figura 3-1: Representación esquemática de las diferencias significativas para la comparación entre la proporción de épocas PE durante el sueño MOR y NMOR. La intensidad del color representa el p-valor con el cual se rechaza la hipótesis en que las proporciones son estadáticamente diferentes.

en los canales LOG y ROG, lo cual puede ser explicado por la tipificación del sueño MOR. Por otro lado, no se encontró una relación clara entre el estado de salud del sujeto y la aparición de diferencias significativas entre estas proporciones.

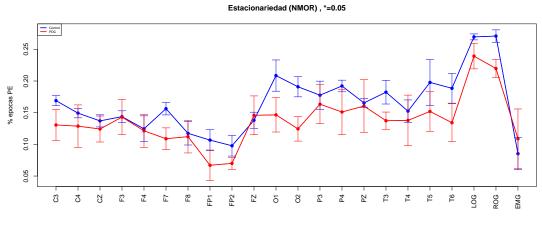
Posteriormente se buscó una diferencia más directa entre los grupos, comparando grupalmente las proporciones de épocas PE (en cada canal y durante las diferentes etapas). Para la comparación per se se usó la prueba U de Mann-Whitney². No se encontraron diferencias significativas para ninguno de los canales, los resultados se muestran en las tablas A-4, A-5, A-6; para una mejor vizualización, éstos se han graficado en la figura 3-2.

Una segunda variación del primer análisis es considerar grupalmente a los sujetos como 'unidades' que transitan entre etapas de sueño; se comparan grupalmente las proporciones de épocas PE –en cada canal– durante sueño MOR y NMOR, usando la

²Implementada en R como la función wilcox.test()



(a) Comparación entre épocas MOR (fase R)



(b) Comparación entre épocas no-MOR (fases W y N)

Figura 3-2: Comparación sobre las proporciones de épocas PE entre los grupos Control (azul) y PDC (rojo), para diferentes etapas de sueño (MOR y NMOR). Se grafica el promedio grupal \pm 1 desviacón estándar³/2, como visualización aproximada de la varianza.

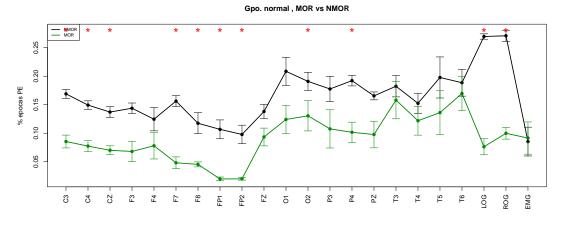
prueba U de Mann-Whithney; en la figura 3-3 se han representado gráficamente estas diferencias. Se encontró que hay diferencias significativas ($\alpha < 0.1$) para el grupo Control en los canales C3, C4, F7, F8, FP1, FP2, O2, P4, LOG y ROG, mientras que en el grupo PDC sólo se observaron diferencias en LOG y ROG. Descartando los canales LOG y ROG, ya que no son parte del EEG, las diferencias encontradas pueden ser relevantes fisiológicamente, ya que abarcan gran parte de los lóbulos frontal y parietal, y parte de la región occipital-parietal derecha; en la figura 3-4 se indican esquemáticamente estas regiones.

3.2. Patrones visuales

Como un análisis exploratorio, buscando explicar la variabilidad entre los resultados, se graficaron los resultados obtenidos con la prueba PSR de la siguiente manera: se colocan en línea horizontal una serie de cuadros, uno por cada época analizada según fue clasificada (blanco: PE, negro: no-estacionario), y posteriormente se juntaron verticalmente las líneas correspondientes a los diferentes canales; en la figura 3-5 se muestra un ejemplo de ello, mientras que en el anexo se muestran los gráficos construidos para cada uno de los sujetos.

Al construir estos gráficos, se hacen presentes 'bloques' de épocas que en su mayoría son PE –similarmente con épocas no-estacionarias. Ha parecido conveniente reportar este hallazgo ya que los patrones son consistentes en todos los sujetos, y porque parece que estos 'bloques' aparecen asociados al sueño MOR en cierto orden (ilustrado en la figura 3-6):

- Bloque abundante en épocas PE, visualmente oscuro
- Bloque abundante en épocas no-estacionarias, visualmente claro
- Sección que contiene el sueño MOR, los canales LOG y ROG muestran son visualmente más abundante en épocas no-estacionarias en esta zona del tiempo



(a) Comparación para el grupo control

Gpo. PDC , MOR vs NMOR Gpo. PDC , MOR vs NMOR Sport NMOR vs NMOR Gpo. PDC , MOR vs NMOR Sport NMOR vs

(b) Comparación para el grupo PDC

Figura 3-3: Comparación sobre las proporciones de épocas PE entre las etapas de sueño MOR (verde) y NMOR (negro), para ambos grupos por separado. Se han graficado las proporciones de PE en todos los sujetos de cada grupo, para todo el sueño y la etapa MOR. Se grafica el promedio grupal \pm 1 desviacón estándar³/², como visualización aproximada de la varianza.

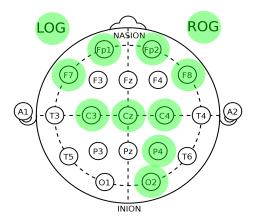


Figura 3-4: Representación esquemática de los sitios donde se encontraron diferencias significativas en la comparación entre el porcentaje de épocas PE durante sueño MOR y NMOR, para el grupo Control (ver texto)

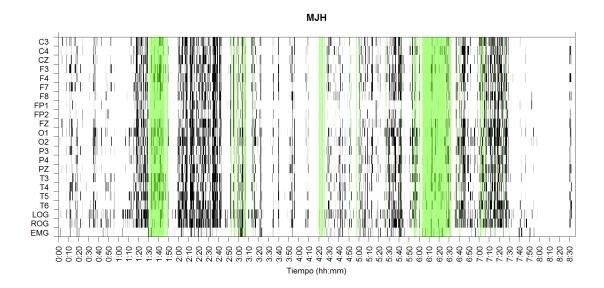


Figura 3-5: Disposición gráfica para los resultados de la prueba PSR en el sujeto MJH. Se han resaltado con color verde las épocas clasificadas como de sueño MOR.

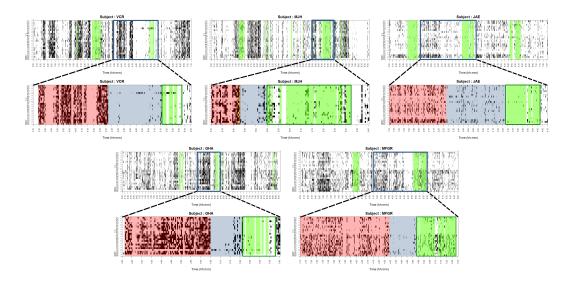


Figura 3-6: Ejemplos de los patrones visuales que, se propone, está asociado con la aparición del sueño MOR: un bloque de épocas PE (rojo), un bloque de épocas no-estacionarias (azul) y un bloque que contiene al sueño MOR. En este ejemplo se ilustra uno de estos patrones por cada uno de los sujetos del grupo Control.

3.3. Discusión

Como se mencionó en la sección de hipótesis, este trabajo pare del supuesto en que los sujetos con PDC presentan con mayor probabilidad estacionariedad débil en sus registros de EEG. Se ha aportado evidencia para afirmar que no hay cambios significativos en la porción de tiempo durante la cual el registro de PSG se comporta de manera 'simple', al comparar sujetos del grupo Control y con PDC. Esto puede interpretarse como que –quizá– los mecanismos afectados durante el PDC no provocan que la señal se vuelva más 'simple' en el sentido de volverse estacionaria.

Cabe un comentario sobre cómo la evidencia presentada exhibe al PSG como un conjunto de señales mayoritariamente no-estacionarias, y que se comportan como estacionarias por una porción más bien pequeña del sue no nocturno; luego entonces, no es adecuado analizar este tipo de señales con métodos que supongan estacionariedad –por ejemplo, análisis clásico de Fourier. Más aún este comentario se acentúa en individuos con PDC.

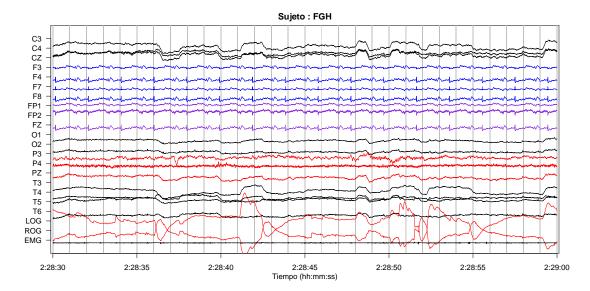


Figura 3-7: Una época, clasificada como MOR, del registro PSG para el sujeto FGH. Los patrones rítmicos en los canales correspondientes a la zona frontal

3.3.1. La inclusión de sujetos

Durante el trabajo se menciona constantemente a tres sujetos (FGH, MGG, EMT) cuyos registros de PSG fueron analizados pero que no son considerados estadísticamente; cada uno de ellos fue excluído del trabajo original [42] por diversos motivos, pero dieron su consentimiento informado para el registro de PSG, debido a lo cual se decidió analizar el efecto de su inclusión dentro de los estadísticas.

El caso más notorio es el sujeto FGH, quien padece de parálisis facial, cataratas, y problemas no especificados en la hipotiroides y la columna. Según se reporta, el sujeto no informó de estos padecimientos sino hasta después del registro de PSG, por lo que su exclusión se efectuó a posteriori.

Dentro del marco de este trabajo, son destacables las proporciones inusuales de épocas PE para este sujeto en los canales F4, F7, F8, FP1, FP2, FZ, tanto en sueño MOR como no-MOR; estas haciendo uso de la representación gráfica mencionada, la estructura de estos datos es más inusual aún (figura 3-8). Como comentario, un vistazo a estos resultados inusuales pudiera haber delatado las características de este sujeto, si bien esta metodología no se usa explícitamente para tal fin.



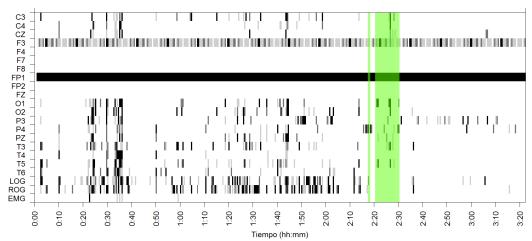


Figura 3-8: Compilado gráfico para el sujeto FGH; nótese el patrón inusual en los canales corresppondientes a la región frontal

3.3.2. Efecto del tamaño de las época

El uso de épocas de 30 segundos está motivado por las recomendaciones de la AAMS para clasificar, de manera estandarizada, las etapas de sueño a partir de registros de PSG [18]. No se discutirán en este trabajo motivaciones o evidencia para usar esta longitud de época en particular, ni para el caso contrario, sino que se acepta por fines de comparabilidad. Sin embargo, debido a un problema técnico, en algún momento de este trabajo se usaron los registros de PSG organizados en épocas de 10 segundos de duración; se realizaron los análisis descritos usando esta segmentación mixta (algunos sujetos con épocas de 10 s, otros con épocas de 30 s) y se obtuvieron resultados según los cuales no hay diferencias significativas en ninguno de los análisis. Por otro lado, la representación gráfica construida a partir de los mismos datos, organizados en épocas de 10 s, cambia sustancialmente (ver figura 3-9).

El hecho de que los resultados fueran afectados de manera contundente por la forma en que se organizan los datos, sugiere que será provechoso prestar mayor atención a la naturaleza de las características estudiadas y su posible interpretación en la fisiología. Se propone que los registros de PSG tienen una propiedad referida como 'estacionariedad local', concepto introducido por Dahlhaus [9]. A grosso modo, un

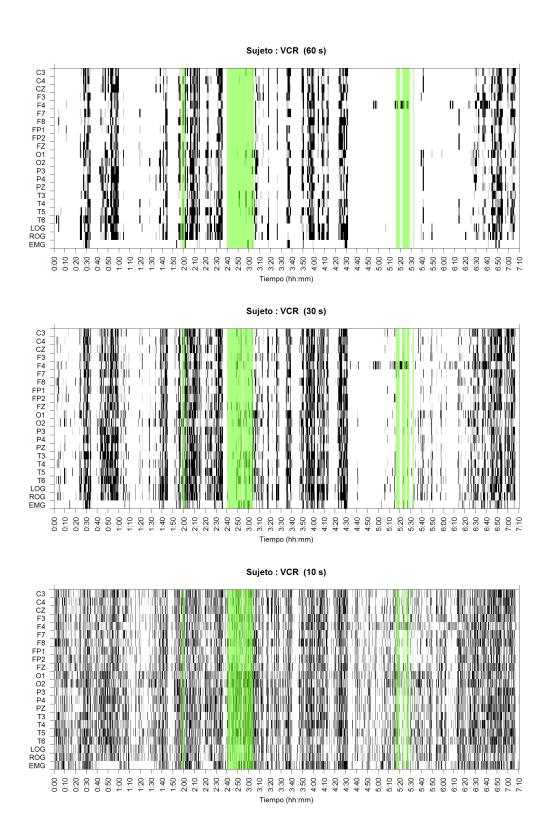


Figura 3-9: Compilación gráfica de las épocas clasificadas como PE, distribuidas en el tiempo para cada uno de los canales. El registro corresponde al sujeto VCR, organizando el registro en épocas de diferente duración

proceso localmente estacionario es aquél cuya SDF –que puede depender del tiempo—puede ser aproximada 'a trozos': usando SDF's correspondientes a procesos que poseen una representación espectral de Cramér, que están definidos para el intervalo de tiempo [0, 1] y que están 'correctamente ensamblados'.

Se propone que los registros de PSG se comportan como procesos localmente estacionarios; más aún, esta característica podría cambiar en adultos mayores con y sin PDC. Una motivación fisiológica para la hipótesis anterior es el contenido de los registros de PSG: un conjunto descoordinado y homogéneo de ondas cerebrales, complejos K y husos de sueño. Si bien esta composición sugiere que la no-estacionariedad es la opción más obvia, el análisis llevado a cabo revela que el contenido de estos eventos no es homogéneo durante el sueño; más aún, mientras más pequeño sea el intervalo de tiempo observado, es más posible encontrar zonas de composición más o menos homogénea que puedan ser clasificadas como PE. Esta hipótesis explicaría el cambio observado al cambiar el tamaño de la época; de manera arriesgada, se podría concluir que, entre los individuos con PDC, la homogeneidad del PSG es muy similar durante MOR y NMOR. Sin embargo, para poder convertir esta hipótesis en una conclusión auténtica, faltaría más investigación al respecto –en particular, una prueba para detectar estacionariedad local.

3.4. Conclusiones

En registros de PSG para adultos mayores, segmentado en épocas de 30 segundos, la presencia proporcional de estacionariedad débil es significativamente diferente durante el sueño MOR y NMOR. Estas diferencia se pudieron observar en el grupo Control para los canales C3, C4, F7, F8, FP1, FP2, O2, P4, LOG, ROG; en el grupo con PDC sólo se detectaron estas diferencias para los canales LOG y ROG. Estos cambios entre MOR y NMOR pueden explicarse (1) en LOG y ROG por las características propias del sueño MOR, y (2) en el resto de los canales –para el grupo control– porque se tratan de la región frontal, asociada a la toma de decisiones, y posterior, asociada con la memoria.

Al realizar estas mismas comparaciones a nivel individual, no aparecieron patrones prominentes que permitieran diferenciar a sujetos con y sin PDC, por lo que se concluye que no es un marcador adecuado para el diagnóstico deterioro cognitivo en adultos mayores—al menos no uno inmediato.

Los resultados encontrados sugieren, en cambio, que es posible interpretar los cambios neurofisiológicos durante el deterioro cognitivo como un cambio en la dinámica del PSG al transitar entre sueño MOR y NMOR: el cambio es menos acentuado durante el PDC, pues tienen proporciones estadáticamente similares de épocas clasificadas como PE. Esta interpretación propuesta es consistente con [14].

En otro ámbito, los patrones visuales descritos, visibles al mostrar gráficamente la distribución de épocas PE, predicen parcialmente con las épocas de sueño MOR clasificadas por un experto –cuando menos en el grupo Control. Se propone que la representación gráfica pudiera ser usado como auxiliar en la clasificación de segmentos de registro según la etapa de sueño.

Se presenta evidencia según la cual los registros de PSG, al menos para adultos mayores, no corresponden a series de tiempo no—estacionarias sino a series localmente estacionarias; esta distinción cobra importancia al momento de elegir el tamaño de ventana, en el tiempo, usada al organizar los registros.

3.5. Trabajo a futuro

Primeramente, conviene mencionar que se mantiene un nivel mediano de escepticismo sobre los resultados encontrados, en cuanto a que la cantidad de sujetos analizados en este trabajo es relativamente baja. Si bien nunca es realista 'exigir' más sujetos y con características más específicas, dada una automatización adecuada del proceso y un informe debidamente entregado a los sujetos respecto a los datos obtenidos –gracias a su apoyo–, se espera poder aplicar estos análisis a un número mayor de pacientes.

En otro ámbito, en la literatura se reportan frecuentemente relaciones entre actividades mentales específicas y picos de actividad para distintas ondas cerebrales y diferentes regiones del cerebro. En particular, un marcador conocido del deterioro cognitivo es el 'enlentecimiento de la actividad cerebral', entendido como un cambio en la concentración de energía desde ondas rápidas a ondas lentas. Dado que para detectar la estacionariedad ébil se ha usado una prueba basado en estimadores para la SDF, fue recomendado en repetidas ocasiones el usar como tal la SDF estimada. Más ún, si bien los estimadores espectrales de ventana son un método viejo, es un método bastante rápido (de orden $N \log N$) y que admite una interpretación relativamente sencilla como periodogramas modificados; cabe mencionar que el uso de periodogramas 'crudos' es habitual aún en la estimación espectral para series electrofisiológicas —el cual, se mencionó, es un estimador inconsistente aún para el caso estacionario. Existe la posibilidad de difundir estas herramientas formales y usarlas per se en estudios posteriores.

Finalmente, y como se mencionó anteriormente, los patrones visuales en la representación gráfica pueden tener un uso como características auxiliares para la detección semi-automática de épocas MOR en registros de PSG; en ese sentido, cabe mencionar el caso de los sujetos excluídos del estudio, para los cuales estos patrones parecen no cumplirse. Es en principio posible que la identificabilidad del sueño MOR, a través de estos patrones, pudiera fungir como marcador clínico. Hace falta más indagación al respecto.

Apéndice A

Tablas

En este apéndice se incluyen las gráficas y tablas obtenidas durante el trabajo; todos ellos son referidos en la sección de Resultados, pero son presentados como apéndice a fin de resaltar en el texto las conclusiones obtenidas.

En las primeras tres tablas (A-1, A-2, A-3) se muestra el número total de épocas clasificadas como PE para cada sujeto y cada canal para las diferentes etapas de sueño. En las siguientes tablas (A-4, A-5, A-6) se exhibe la misma información pero como proporciones, a modo de normalización entre los diferentes sujetos. Se muestran promedios y desviaciones estándar por cada grupo.

Posteriormente, en la tabla A-7 se muestran los resultados de comparar la proporción de épocas PE durante MOR y NMOR; este análisis se hizo individualmente por cada sujeto usando la prueba χ^2 para proporciones.

Épocas clasificadas como PE, sueño MOR

$^{\prime}\mathrm{CR}$		JAE	$_{ m GHA}$	MFGR	CLO	RLO	RRU	JGZ	FGH	MGG	EMT
	18	10	П	12	9	35	16	1	2	28	22
	16	4	2	10	4	40	ರ	0	-	23	26
	16	13	2	∞	ರ	22	4	Н	-	13	19
	23	10	0	3	2	43	33	33	9	14	20
	23	ರ	П	_	9	36	ಬ	0	0	4	24
	15	2	0	4	Н	18	0	0	0	2	24
	11	9	П	3	4	23	П	0	0	2	20
	7	\vdash	0		0	0	\vdash	0	22	0	22
	9	ဘ	0	2	П	15	П	0	0	П	18
	18	19	0	9	_	38	2	2	0	20	23
	20	ರ	3	23	2	25	6	2	ಬ	18	19
	23	ဘ	3	21	3	34	6	Н	\vdash	12	16
	17	2	2	26	ರ	33	∞	0	-	24	17
	19	4	5	18	4	27	ರ	Н	4	15	21
	15	5	ဘ	22	4	32	4	0	-	∞	20
	29	П	∞	26	10	34	4	0	2	29	31
	20	2	ဘ	21	3	35	9	Н	0	10	17
	26	0	3	27	ರ	34	ರ	2	2	31	19
	18	သ	15	20	က	24	4	2	0	6	19
	20	∞	0	6	ರ	11	2	0	-	∞	30
	21	17	2	11	6	7	4	Н	0	19	33
	11	0	0	17	14	16	4	0	0	က	7
	127	171	55	95	132	66	38	33	22	166	47

Figura A-1: Total de épocas PE clasificadas como sueño MOR (fase R) para cada canal. En la última fila se reporta el número total de épocas clasificadas como sueño MOR para cada sujeto (en todos los canales se registró la misma cantidad de épocas).

Épocas clasificadas como PE, sueño NMOR

EMT	478	598	518	331	549	262	574	518	449	533	675	573	490	495	497	603	531	621	558	820	873	266	1376
MGG	201	207	180	143	137	152	128	169	146	177	140	161	212	206	177	115	122	208	209	437	455	55	864
FGH	16	7	∞	107	0	0	0	381	0	0	20	22	29	18	15	27	10	19	18	50	29	П	383
JGZ	56	47	62	89	49	58	48	44	44	65	96	106	92	73	59	102	87	61	84	225	225	10	1174
RRU	92	94	69	79	80	89	98	71	26	91	92	20	108	110	112	80	112	104	86	128	110	110	376
RLO	153	135	145	175	135	112	96	0	66	163	150	136	147	135	167	112	110	137	118	185	179	82	747
CLO	55	36	54	22	41	45	41	34	33	55	48	32	72	56	22	81	26	78	38	144	126	20	812
MFGR	112	87	22	73	24	87	36	65	21	51	175	173	132	140	112	171	128	199	181	170	159	157	727
GHA	175	156	107	150	146	213	168	128	116	156	295	247	288	252	216	230	182	265	194	287	334	Т	1038
JAE	100	88	88	83	55	22	30	23	44	28	51	63	53	108	06	52	35	16	49	214	212	16	736
MJH	135	129	131	134	132	137	123	75	82	134	174	165	122	136	131	140	121	146	148	224	205	62	905
VCR	187	168	167	168	180	158	157	163	156	170	202	166	175	180	156	181	181	218	218	236	236	94	788
	C3	C4	CZ	F3	F4	F7	F8	FP1	FP2	ŁΖ	01	02	P3	P4	PZ	T3	T4	T2	9L	LOG	ROG	EMG	Total

En la última fila se reporta el número total de épocas clasificadas como sueño NMOR para cada sujeto (en todos los canales se Figura A-2: Total de épocas PE dentro del registro pero que no fueron clasificadas como MOR (fases W y N) para cada canal. registró la misma cantidad de épocas).

Épocas clasificadas como PE, todo el registro

EMT	500	624	537	351	573	286	594	540	467	556	694	589	202	516	517	634	548	640	222	850	906	273	1423
MGG	229	230	193	157	141	154	130	169	147	197	158	173	236	221	185	144	132	239	218	445	474	28	1030
FGH	18	∞	6	113	0	0	0	403	0	0	25	23	30	22	16	29	10	21	18	51	29	П	405
JGZ	22	47	63	71	49	58	48	44	44	29	86	107	92	74	59	102	88	63	98	225	226	10	1207
RRU	92	66	73	85	85	89	87	72	27	93	101	79	116	115	116	84	118	109	102	130	114	114	414
RLO	188	175	167	218	171	130	119	0	114	201	175	170	180	162	199	146	145	171	142	196	186	86	846
CLO	61	40	59	64	47	46	45	34	34	62	20	35	22	09	61	91	29	83	41	149	135	34	944
MFGR	124	26	85	92	25	91	39	99	23	22	198	194	158	158	134	197	149	226	201	179	170	174	822
GHA	176	158	109	150	147	213	169	128	116	156	298	250	290	257	219	238	185	268	209	287	336	П	1093
JAE	110	93	101	93	09	79	36	24	47	26	26	99	55	112	92	53	37	16	52	222	229	16	206
MJH	153	145	147	157	155	152	134	82	88	152	194	188	139	155	146	169	141	172	166	244	226	73	1032
VCR	193	175	169	173	191	163	161	165	157	181	212	179	181	184	160	191	193	228	233	242	242	108	861
	C3	C4	CZ	F3	F4	F7	F8	FP1	FP2	FZ	01	02	P3	P4	PZ	T3	T4	T5	9L	LOG	ROG	EMG	Total

Figura A-3: Total de épocas PE registradas (todas las fases) para cada canal. En la última fila se reporta el número total de épocas registradas para cada sujeto (en todos los canales se registró la misma cantidad de épocas).

Porcentaje de épocas PE, sueño MOR

EMT	0.468	0.553	0.404	0.426	0.511	0.511	0.426	0.468	0.383	0.489	0.404	0.340	0.362	0.447	0.426	0.660	0.362	0.404	0.404	0.638	0.702	0.149
MGG	0.169	0.139	0.078	0.084	0.024	0.012	0.012	0.000	0.006	0.120	0.108	0.072	0.145	0.090	0.048	0.175	0.060	0.187	0.054	0.048	0.114	0.018
FGH	0.091	0.045	0.045	0.273	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.227	0.045	0.045	0.182	0.045	0.091	0.000	0.091	0.000	0.045	0.000	0.000
ψ	0.204	0.184	0.089	0.181	0.162	0.090	0.108	0.013	0.071	0.164	0.121	0.158	0.155	0.115	0.146	0.148	0.155	0.139	0.096	0.046	0.031	0.068
(π)	0.213	0.141	0.099	0.164	0.135	0.047	0.072	0.007	0.046	0.138	0.141	0.158	0.145	0.116	0.115	0.131	0.141	0.143	0.108	0.050	0.069	0.093
JGZ	0.030	0.000	0.030	0.091	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.061	0.061	0.030	0.000	0.030	0.000	0.000	0.030	0.061	0.061	0.000	0.030	0.000
RRU	0.421	0.132	0.105	0.079	0.132	0.000	0.026	0.026	0.026	0.053	0.237	0.237	0.211	0.132	0.105	0.105	0.158	0.132	0.105	0.053	0.105	0.105
RLO	0.354	0.404	0.222	0.434	0.364	0.182	0.232	0.000	0.152	0.384	0.253	0.343	0.333	0.273	0.323	0.343	0.354	0.343	0.242	0.111	0.071	0.162
CLO	0.045	0.030	0.038	0.053	0.045	0.008	0.030	0.000	0.008	0.053	0.015	0.023	0.038	0.030	0.030	0.076	0.023	0.038	0.023	0.038	0.068	0.106
ϕ	0.050	0.045	0.040	0.069	0.081	0.047	0.027	0.022	0.017	0.062	0.085	0.089	0.104	890.0	0.082	0.103	0.086	0.114	0.097	0.058	0.047	0.093
$\widehat{\mu}$	0.085	0.077	0.070	0.068	0.078	0.048	0.045	0.020	0.020	0.093	0.124	0.130	0.108	0.102	0.098	0.158	0.122	0.136	0.170	0.076	0.100	0.091
MFGR	0.126	0.105	0.084	0.032	0.011	0.042	0.032	0.011	0.021	0.063	0.242	0.221	0.274	0.189	0.232	0.274	0.221	0.284	0.211	0.095	0.116	0.179
GHA	0.018	0.036	0.036	0.000	0.018	0.000	0.018	0.000	0.000	0.000	0.055	0.055	0.036	0.091	0.055	0.145	0.055	0.055	0.273	0.000	0.036	0.000
JAE	0.058	0.023	0.076	0.058	0.029	0.012	0.035	0.006	0.018	0.111	0.029	0.018	0.012	0.023	0.029	0.006	0.012	0.000	0.018	0.047	0.099	0.000
MJH	0.142	0.126	0.126	0.181	0.181	0.118	0.087	0.055	0.047	0.142	0.157	0.181	0.134	0.150	0.118	0.228	0.157	0.205	0.142	0.157	0.165	0.087
VCR	0.082	0.096	0.027	0.068	0.151	0.068	0.055	0.027	0.014	0.151	0.137	0.178	0.082	0.055	0.055	0.137	0.164	0.137	0.205	0.082	0.082	0.192
	C3	C4	CZ	F3	F4	F7	ъ 8	FP1	FP2	FZ	01	02	P3	P4	PZ	T3	T4	T2	9L	TOG	ROG	EMG

Figura A-4: Proporción estimada de épocas PE respecto al total de épocas MOR (fase R) para cada canal. Se incluyen las medias y desviaciones estándar estimadas para los grupos Control (izquierda) y PDC (centro).

Porcentaje de épocas PE, sueño NMOR

EMT	0.347	0.435	0.376	0.241	0.399	0.190	0.417	0.376	0.326	0.387	0.491	0.416	0.356	0.360	0.361	0.438	0.386	0.451	0.406	0.596	0.634	0.193
MGG	0.233	0.240	0.208	0.166	0.159	0.176	0.148	0.196	0.169	0.205	0.162	0.186	0.245	0.238	0.205	0.133	0.141	0.241	0.242	0.506	0.527	0.064
FGH	0.042	0.018	0.021	0.279	0.000	0.000	0.000	0.995	0.000	0.000	0.052	0.057	0.076	0.047	0.039	0.070	0.026	0.050	0.047	0.131	0.175	0.003
ϕ	0.085	0.104	0.075	0.092	0.088	0.066	0.087	0.083	0.044	0.098	0.090	0.072	0.098	0.109	0.120	0.057	0.117	0.099	0.097	0.074	090.0	0.130
(\mathcal{I})	0.131	0.129	0.124	0.143	0.121	0.109	0.112	0.067	0.070	0.146	0.147	0.124	0.163	0.151	0.160	0.137	0.138	0.152	0.134	0.239	0.220	0.109
JGZ	0.048	0.040	0.053	0.058	0.042	0.049	0.041	0.037	0.037	0.055	0.082	0.090	0.081	0.062	0.050	0.087	0.074	0.052	0.072	0.192	0.192	0.009
RRU	0.202	0.250	0.184	0.210	0.213	0.181	0.229	0.189	0.069	0.242	0.245	0.186	0.287	0.293	0.298	0.213	0.298	0.277	0.261	0.340	0.293	0.293
RLO	0.205	0.181	0.194	0.234	0.181	0.150	0.129	0.000	0.133	0.218	0.201	0.182	0.197	0.181	0.224	0.150	0.147	0.183	0.158	0.248	0.240	0.110
CLO	0.068	0.044	0.067	0.070	0.050	0.055	0.050	0.042	0.041	0.068	0.059	0.039	0.089	0.069	0.070	0.100	0.032	0.096	0.047	0.177	0.155	0.025
(ρ	0.040	0.038	0.045	0.044	0.075	0.046	0.070	0.065	0.064	0.055	0.085	0.063	0.079	0.044	0.036	0.070	0.068	0.109	0.082	0.028	0.046	0.086
$\hat{\mu}$	0.169	0.149	0.137	0.144	0.125	0.156	0.117	0.107	0.098	0.138	0.209	0.191	0.178	0.192	0.165	0.182	0.152	0.198	0.189	0.270	0.271	0.085
MFGR	0.154	0.120	0.106	0.100	0.033	0.120	0.050	0.089	0.029	0.070	0.241	0.238	0.182	0.193	0.154	0.235	0.176	0.274	0.249	0.234	0.219	0.216
GHA	0.169	0.150	0.103	0.145	0.141	0.205	0.162	0.123	0.112	0.150	0.284	0.238	0.277	0.243	0.208	0.222	0.175	0.255	0.187	0.276	0.322	0.001
JAE	0.136	0.121	0.120	0.113	0.075	0.105	0.041	0.031	0.060	0.106	0.069	0.086	0.072	0.147	0.122	0.071	0.048	0.022	0.067	0.291	0.288	0.022
MJH	0.149	0.143	0.145	0.148	0.146	0.151	0.136	0.083	0.091	0.148	0.192	0.182	0.135	0.150	0.145	0.155	0.134	0.161	0.164	0.248	0.227	0.069
VCR	0.237	0.213	0.212	0.213	0.228	0.201	0.199	0.207	0.198	0.216	0.256	0.211	0.222	0.228	0.198	0.230	0.230	0.277	0.277	0.299	0.299	0.119
	C3	C4	CZ	F3	F4	F7	ъ 8	FP1	FP2	FZ	01	02	P3	P4	PZ	T3	T4	T2	9L	TOG	ROG	EMG

Figura A-5: Proporción estimada de épocas PE respecto al total de épocas no-MOR (fases W y N) para cada canal. Se incluyen las medias y desviaciones estándar estimadas para los grupos Control (izquierda) y PDC (centro).

Porcentaje de épocas PE, todo el registro

EMT	0.351	0.439	0.377	0.247	0.403	0.201	0.417	0.379	0.328	0.391	0.488	0.414	0.356	0.363	0.363	0.446	0.385	0.450	0.405	0.597	0.637	0.192
MGG	0.222	0.223	0.187	0.152	0.137	0.150	0.126	0.164	0.143	0.191	0.153	0.168	0.229	0.215	0.180	0.140	0.128	0.232	0.212	0.432	0.460	0.056
FGH	0.044	0.020	0.022	0.279	0.000	0.000	0.000	0.995	0.000	0.000	0.062	0.057	0.074	0.054	0.040	0.072	0.025	0.052	0.044	0.126	0.165	0.002
<ρ	0.096	0.106	0.075	0.098	0.092	0.064	0.081	0.077	0.046	0.099	0.093	0.080	0.100	0.105	0.118	0.058	0.113	0.098	0.093	0.068	0.056	0.120
$\widehat{\mu}$	0.139	0.132	0.122	0.146	0.124	0.104	0.110	0.062	0.068	0.146	0.146	0.129	0.163	0.149	0.157	0.139	0.140	0.151	0.132	0.222	0.206	0.109
JGZ	0.047	0.039	0.052	0.059	0.041	0.048	0.040	0.036	0.036	0.056	0.081	0.089	0.079	0.061	0.049	0.085	0.073	0.052	0.071	0.186	0.187	0.008
RRU	0.222	0.239	0.176	0.198	0.205	0.164	0.210	0.174	0.065	0.225	0.244	0.191	0.280	0.278	0.280	0.203	0.285	0.263	0.246	0.314	0.275	0.275
RLO	0.222	0.207	0.197	0.258	0.202	0.154	0.141	0.000	0.135	0.238	0.207	0.201	0.213	0.191	0.235	0.173	0.171	0.202	0.168	0.232	0.220	0.116
CLO	0.065	0.042	0.063	0.068	0.050	0.049	0.048	0.036	0.036	990.0	0.053	0.037	0.082	0.064	0.065	0.096	0.031	0.088	0.043	0.158	0.143	0.036
$\langle \mathcal{D}$	0.038	0.038	0.040	0.043	0.075	0.047	0.065	0.061	0.059	0.052	0.084	0.066	0.078	0.046	0.038	0.074	0.069	0.107	0.083	0.024	0.042	0.086
$\widehat{\mu}$	0.161	0.142	0.131	0.137	0.121	0.146	0.112	0.099	0.091	0.135	0.202	0.186	0.173	0.183	0.159	0.180	0.150	0.194	0.185	0.249	0.253	0.085
MFGR	0.151	0.118	0.103	0.092	0.030	0.1111	0.047	0.080	0.028	0.069	0.241	0.236	0.192	0.192	0.163	0.240	0.181	0.275	0.245	0.218	0.207	0.212
GHA	0.161	0.145	0.100	0.137	0.134	0.195	0.155	0.117	0.106	0.143	0.273	0.229	0.265	0.235	0.200	0.218	0.169	0.245	0.191	0.263	0.307	0.001
JAE	0.121	0.103	0.111	0.103	0.066	0.087	0.040	0.026	0.052	0.107	0.062	0.073	0.061	0.123	0.105	0.058	0.041	0.018	0.057	0.245	0.252	0.018
MJH	0.148	0.141	0.142	0.152	0.150	0.147	0.130	0.079	0.085	0.147	0.188	0.182	0.135	0.150	0.141	0.164	0.137	0.167	0.161	0.236	0.219	0.071
VCR	0.224	0.203	0.196	0.201	0.222	0.189	0.187	0.192	0.182	0.210	0.246	0.208	0.210	0.214	0.186	0.222	0.224	0.265	0.271	0.281	0.281	0.125
	C3	C4	CZ	F3	F4	F7	F1 8	FP1	FP2	FZ	01	02	P3	P4	PZ	T3	T4	T_{2}	9L	TOG	ROG	EMG

Figura A-6: Proporción estimada de épocas PE respecto al total de épocas registradas (todas las fases) para cada canal. Se incluyen las medias y desviaciones estándar estimadas para los grupos Control (izquierda) y PDC (centro).

Comparación individual para proporción de épocas PE, MOR vs NMOR

EMT				* *		* * *										* *							
MGG		*	* * *	*	* * *	* * *	* * *	* * *	* * *	*		* * *	*	* * *	* * *		*		* * *	* * *	* * *		
FGH											*			*									
JGZ																				*	*		
RRU	*					*	*	*		*					*					* * *	*	*	*
RLO	* *	* * *		* * *	* * *		*			* * *		* * *	* *			* * *	* * *	* * *		*	* * *		
CLO																				* * *	*	* * *	* * *
GHA MFGR CLO RLO RRU JGZ FGH MGG								*												* *	*		
	* *	*		* *	*	* * *	*	*	*	* * *	* * *	* * *	* * *	*	*		*	* * *		* * *	* * *		
JAE	*	* * *				* * *						*	*	* * *	* * *	* *			*	* * *	* * *		
VCR MJH JAE																							
VCR	*	*	* * *	* *		*	* *	* * *	* * *		*		*	* * *	* *			*		* * *	* * *		
	C3	C4	CZ	F3	F4	F7	F 8	FP1	FP2	FZ	01	02	P3	P4	PZ	T3	T4	T2	9L	TOG	ROG	EMG	General

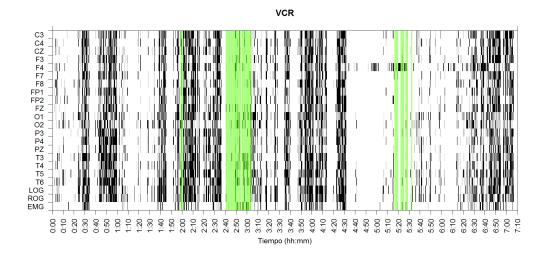
(fases W y N). Los asteriscos representan el p-valor con el cual se rechaza la hipótesis en que las proporciones son estad śticamente diferentes: *=0.05, **=0.01, ***=0.005Figura A-7: Diferencias significativas para la comparación entre la proporción de épocas PE en sueño MOR (fase R) y NMOR

Apéndice B

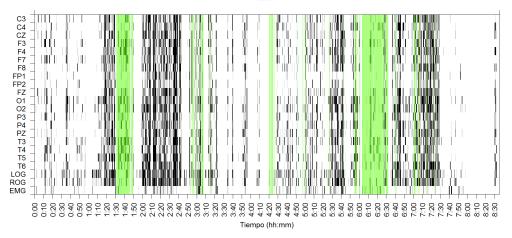
Compilados gráficos

En este apéndice se muestran los compilados gráficos mencionados en la parte de resultados, y que representan la distribución temporal y pseudo-espacial de las ocurrencia de épocas PSG dentro de los registros para cada paciente.

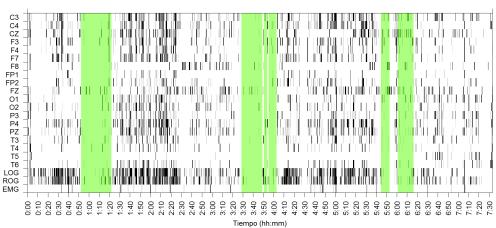
Primeramente se presentan los compilados gráficos per se, donde se ha destacado el sueño MOR. Posteriormente se presentan los mismos gráficos haciendo énfasis a los patrones visuales propuestos.



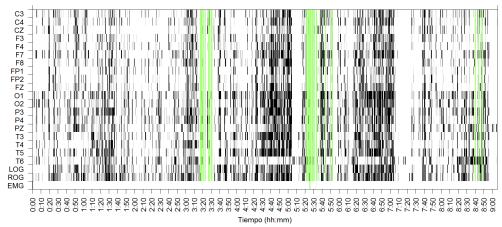
МЈН



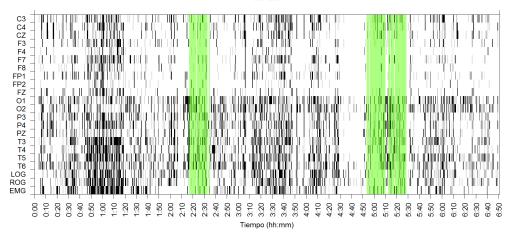
JAE



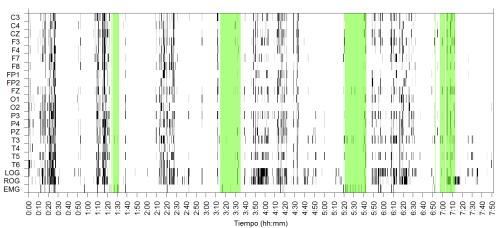
GHA



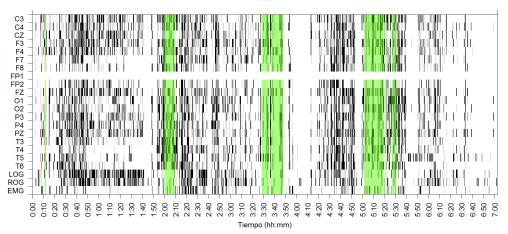
MFGR

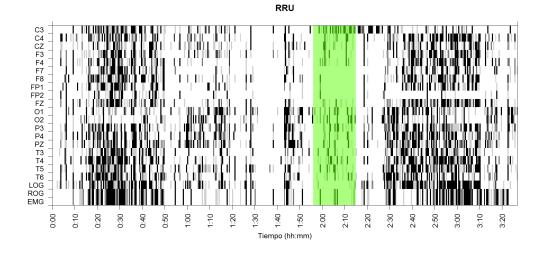


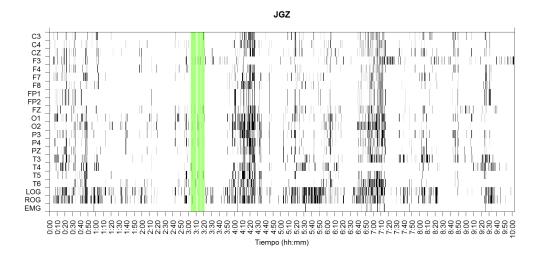
CLO

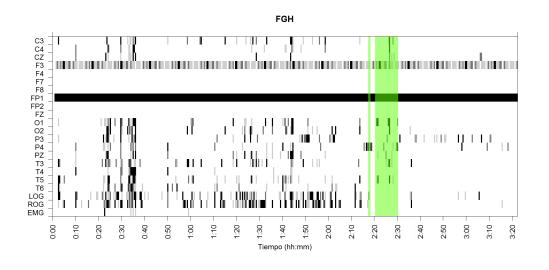


RLO

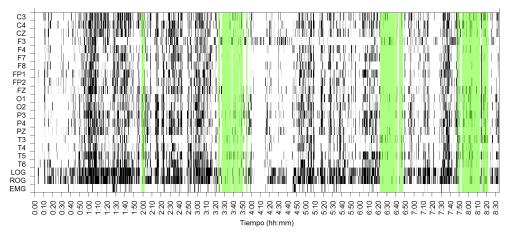




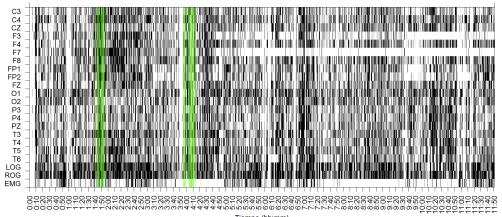








EMT



Bibliografía

- [1] M. S. Amer, S. A. Hamza, R. M. El Akkad, and Y. I. Abdel Galeel. Does self-reported sleep quality predict poor cognitive performance among elderly living in elderly homes? *Aging & mental health*, 17(7):788–792, 2013.
- [2] P. Carrillo-Mora, J. Ramírez-Peris, and K. Magaña Vázquez. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. Revista de la Facultad de Medicina, 56(4):5–15, 2013.
- [3] S. Chokroverty. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. Elsevier Health Sciences, 2009.
- [4] R. B. Cleveland, W. S. Cleveland, J. E. McRae, and I. Terpenning. STL: A seasonal-trend decomposition procedure based on loess. *Journal of Official Sta*tistics, 6:3–73, 1990.
- [5] B. A. Cohen and A. Sances. Stationarity of the human electroencephalogram.

 Medical and Biological Engineering and Computing, 15(5):513–518, 1977.
- [6] P. D. Coleman and D. G. Flood. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and alzheimer's disease. *Neurobioly of Aging*, 8(6):521–545, 1987.
- [7] W. Constantine and D. Percival. fractal: Fractal Time Series Modeling and Analysis, 2016. R package version 2.0-1.
- [8] P. Cuijpers, M. Berking, G. Andersson, L. Quigley, A. Kleiboer, and K. S. Dobson. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone

- and in comparison with other treatments. The Canadian Journal of Psychiatry, 58(7):376–385, 2013.
- [9] R. Dahlhaus et al. Fitting time series models to nonstationary processes. *The annals of Statistics*, 25(1):1–37, 1997.
- [10] I. N. de Geriatría / Secretaría de Salud. Plan de acción alzheimer y otras demencias. méxico, 2014, 2014. México.
- [11] M. M. Esiri. Ageing and the brain. The Journal of pathology, 211(2):181–187, 2007.
- [12] A. Fernández Conde and E. Vázquez Sánchez. El sueño en el anciano. atención de enfermería. *Enfermería Global*, 10:1–17, 2007.
- [13] B. García Cabrero. Manual de metodos de investigación para las ciencias sociales.

 Un enfoque de enseñanza basado en proyectos. [revisar], 2009.
- [14] V. García-Muñoz, E. Rodríguez Torres, O. Reséndiz-Flores, G. R. Vázquez-Tagle Gallegos, and A. Rosales-Lagarde. El color del ruido durante el sueño mor en el adulto mayor con deterioro cognitivo, 2016. XLIX Congreso Nacional Sociedad Matemática Mexicana. Aguascalientes, México.
- [15] S. A. Greenberg. The geriatric depression scale (gds). Best Practices in Nursing Care to Older Adults, 4:1–2, 2012.
- [16] E. M. Hita Yáñez. Caracterización de las alteraciones del sueño en personas mayores con deterioro cognitivo leve. Tesis doctoral, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España, 2014.
- [17] T. Hori, Y. Sugita, E. Koga, S. Shirakawa, K. Inoue, S. Uchida, H. Kuwahara, M. Kousaka, T. Kobayashi, Y. Tsuji, et al. Proposed supplements and amendments to 'a manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects', the rechtschaffen & kales (1968) standard. Psychiatry and clinical neurosciences, 55(3):305–310, 2001.

- [18] C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson, S. F. Quan, et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, volume 1. American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL, 2007.
- [19] H. H. Jasper. The ten twenty electrode system of the international federation. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 10:371–375, 1958.
- [20] D. A. Kaiser. Qeeg: State of the art, or state of confusion. *Journal of Neurothe-rapy*, 4(2):57–75, 2000.
- [21] N. Kawabata. A nonstationary analysis of the electroencephalogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, [revisar]:444–452, 1973.
- [22] W. Klonowski. Everything you wanted to ask about eeg but were afraid to get the right answer. *Nonlinear Biomedical Physics*, 3(1):2, 2009.
- [23] J. A. McEwen and G. B. Anderson. Modeling the stationarity and gaussianity of spontaneous electroencephalographic activity. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, [revisar]:361–369, 1975.
- [24] S. Miyata, A. Noda, K. Iwamoto, N. Kawano, M. Okuda, and N. Ozaki. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *Journal of sleep* research, 22(5):535–541, 2013.
- [25] H. Navarrete and I. Rodríguez-Leyva. La demencia. ¿subdiagnosticada o ignorada? Revista Mexicana de Neurociencias, 4:11–12, 2003.
- [26] M. M. Ohayon, M. A. Carskadon, C. Guilleminault, and M. V. Vitiello. Metaanalysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. SLEEP, 27:1255–1274, 2004.
- [27] D. C. Park and P. Reuter-Lorenz. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual of Revised Psychology*, 60:173–196, 2009.

- [28] O. Potvin, D. Lorrain, H. Forget, M. Dube, S. Grenier, M. Preville, and C. Hudon. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. Sleep, 35(4):491–499, 2012.
- [29] M. Priestley. Design relations for non-stationary processes. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 228–240, 1966.
- [30] M. B. Priestley. Evolutionary spectra and non-stationary processes. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 204–237, 1965.
- [31] M. B. Priestley. Spectral Analysis and Time Series, volume 1,2. Academic Press, 1981.
- [32] M. B. Priestley and T. S. Rao. A test for non-stationarity of time-series. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1(31):140–149, 1969.
- [33] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015.
- [34] K. J. Reid, Z. Martinovich, S. Finkel, J. Statsinger, R. Golden, K. Harter, and P. C. Zee. Sleep: a marker of physical and mental health in the elderly. *The American journal of geriatric psychiatry*, 14(10):860–866, 2006.
- [35] A. Robles, T. Del Ser, J. Alom, J. Peña Acasanova, and [et al]. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de alzheimer. Neurología, 17(1):17–32, 2002.
- [36] B. Roumec, M. Gismondi, A. M. Gomez, and L. Sousa. Escala por interrogatorio de las actividades de la vida diaria: validación y correlación con escalas de severidad de deterioro cognitivo en pacientes con demencia tipo alzheimer. *Neurología Argentina*, 6(3):137–141, 2014.
- [37] C. Sanhueza Guzmán. Programa de entrenamiento cerebral en adultos mayores sin deterioro cognitivo: atención, memoria y funciones ejecutivas. PhD thesis, Universidad Complutense de Madrid, 2014.

- [38] F. O. Solís, M. E. Gómez, E. M. Villaseñor, M. Roselli, A. Ardila, and D. A. Pineda. *Neuropsi atención y memoria 6 a 85 años*. American Book Store, 2003.
- [39] A. L. Sosa, E. Albanese, B. C. M. Stephan, M. Dewey, D. Acosta, C. P. Ferri, M. Guerra, Y. Huang, K. S. Jacob, I. Z. Jiménez-Velázquez, J. J. Llibre Rodriguez, A. Salas, J. Williams, I. Acosta, M. González-Viruet, M. A. Guerra Hernandez, L. Shuran, M. J. Prince, and R. Stewart. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in latin america, china, and india: a 10/66 population-based study. PLoS Med, 9(2):e1001170, 2012.
- [40] H. Sugimoto, N. Ishii, A. Iwata, N. Suzumura, and T. Tomita. On the stationarity and normality of the electroencephalographic data during sleep stages. *Computer programs in biomedicine*, 8(3-4):224–234, 1978.
- [41] B. E. Vargas Terrez, V. Villamil Salcedo, C. Rodríguez Estrada, J. Pérez Romero, and J. Cortés Sotres. Validación de la escala kessler 10 (k-10) en la detección de depresión y ansiedad en el primer nivel de atención. propiedades psicométricas. Salud mental, 34(4):323–331, 2011.
- [42] G. R. Vázquez-Tagle Gallegos, V. García-Muñoz, A. Rosales-Lagarde, E. Rodríguez Torres, C. Martínez-Alcalá, and O. Reséndiz-Flores. Correlación inter-hemisférica durante el sueño mor del adulto mayor con deterioro cognitivo, 2016. Congreso Nacional, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Campeche, México.
- [43] S. L. Velasco, L. L. Ayuso, I. Contador, and F. B. Pareja. Versiones en español del minimental state examination (mmse). cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de neurología*, 61(8):363–371, 2015.