



**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

Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres

Pachuca, Hidalgo, Octubre de 2017
México

Resumen

Agradecimientos

Acrónimos

AABFM	Actividad de Amplitud Baja y Frecuencias Mixtas
AASM	American Association of Sleep Medicine
EEG	Electroencefalografía
EMG	Electromiografía
EOG	Electrooculografía
FDE	Función de Densidad Espectral
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
NMOR	No-MOR
PSG	Polisomnografía
PDC	Possible Deterioro Cognitivo
PSR	[Prueba de] Priestley-Subba Rao
VA	Variable Aleatoria

Índice general

Índice de figuras	VI
Índice de cuadros	VII
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	2
1.2. Pregunta de investigación	3
1.2.1. Hipótesis	3
1.2.2. Objetivo general	3
1.2.3. Objetivos específicos	3
2. Conceptos	5
2.1. Psicología	6
2.1.1. Psicometría	7
2.2. Fisiología	7
2.2.1. Polisomnografía	9
2.2.2. Estructura del sueño	12
2.3. Matemáticas	15
2.3.1. Frecuencia y energía	16
2.3.2. Estacionariedad débil	16
2.3.3. Función de densidad espectral	17
2.3.4. Estimadores	18
2.3.5. Espectro evolutivo, generalidades	20
2.3.6. Prueba de Priestley-Subba Rao	20

3. Metodología	24
3.1. Participantes	24
3.2. Registro del polisomnograma	26
3.3. Aplicación de la prueba de Priestley-Subba Rao	28
3.3.1. Espectro de potencias	30
4. Resultados	34
4.1. Estacionariedad en sueño MOR	34
4.2. Discusión	37
4.2.1. Efecto del tamaño de las épocas	37
4.3. Conclusiones	39
4.4. Trabajo a futuro	39
A. Compilados gráficos	40
Bibliografía	78

Índice de figuras

2-1. División de la corteza cerebral en lóbulos	8
2-2. Estructuras anatómicas involucradas en la generación del EEG	9
2-3. Ejemplos de ondas cerebrales encontradas en el EEG.	10
2-4. Colocación de electrodos según el sistema 10–20.	12
2-5. Colocación de electrodos para registrar actividad ocular y tono muscular	13
2-6. Registro de polisomnograma durante sueño MOR	15
3-1. Patrones emergentes de épocas estacionarias	29
3-2. Cambio en el porcentaje de épocas estacionarias conforme el tamaño de ventana	31
3-3. Distribución en el tiempo de ventanas estacionarias, usando diferentes tamaños de ventana	32
4-1. Proporciones de épocas estacionarias, durante sueño MOR y NMOR .	35
4-2. Proporciones de épocas estacionarias, grupos CTL y PDC	36
4-3. Efecto del tamaño de ventana sobre la clasificación de estacionariedad	38

Índice de cuadros

2.1. Generalidades sobre ondas cerebrales	11
2.2. Criterios para la clasificación de etapas de sueño	14
2.3. Estadísticos involucrados en la prueba PSR	22
2.4. Modelos que pueden ser contrastados usando la prueba PSR	23
3.1. Puntajes de corte para la prueba Neuropsi	25
3.2. Datos generales de los participantes	26
3.3. Datos generales sobre los registros de PSG	27

Capítulo 1

Introducción

Gracias a los avances médicos del último siglo, ha incrementado la esperanza de vida y la calidad de vida; desafortunadamente también ha aumentado la presencia de enfermedades no-transmisibles asociadas con la edad, de las cuales no se han identificado factores causales [38]. Particularmente en México, el sector de la población con más de 60 años fue de 10 millones de personas en 2010, aunque se estima que ha aumentado a 12 millones y medio en 2015 [13, 14].

De entre las enfermedades ante las cuales este grupo de edad es vulnerable, en este trabajo se destaca la demencia. La demencia consiste en el desarrollo de déficit cognoscitivos suficientemente graves como para interferir en las actividades laborales y sociales. El deterioro cognitivo característico de la demencia se considera irreversible, debido a lo cual ha surgido un gran interés en definir y diagnosticar etapas tempranas de este padecimiento con el fin de evitar en lo posible dicho síntoma.

Como ejemplo Petersen [?] define una muy detallada escala de subtipos para el deterioro cognitivo, basándose principalmente en criterios psicológicos orientados a la funcionalidad del paciente; en contraparte Montplaisir [3] reporta asociaciones entre ejecuciones pobres en pruebas neuropsicológicas y atrofias en el hipocampo, detectadas usando resonancia magnética funcional. En el presente trabajo se otorga cierta preferencia a los criterios basados en registros electrofisiológicos, ya que son más fáciles de cuantificar; aún así se mantiene una conexión estrecha con los criterios neuropsicológicos.

Cabe destacar que la convergencia de enfoques entre distintos niveles del sujeto (conductual, sistémico) no sería posible sin un cuerpo común de modelos y métodos

que permitan entender los datos recabados dentro de un mismo marco conceptual centrado en el sujeto de estudio (el deterioro cognitivo); es bajo estas circunstancia que emerge el estudio de los métodos de análisis *per se* como una necesidad ante la innovación tecnológica acelerada, que en fechas recientes ha hecho de uso común el registro y procesamiento de conjuntos masivos datos.

El principal problema que se aborda en el presente trabajo comienza en que las señales electrofisiológicas típicamente son complejas, y representan procesos no-lineales y no-estacionarios; sin embargo, las herramientas para analizar tales datos a menudo siguen asumiendo linealidad y estacionariedad. A consecuencia de lo anterior, los conjuntos de datos pueden contener información *oculta* y que puede ser de valor clínico; o información que no es extraída y manejada de forma apropiada, y por tanto puede no ser representativa del fenómeno que se estudia.

En el presente trabajo se exponen herramientas relativas a verificar (en el sentido estadístico) la estacionariedad débil en series de tiempo, un supuesto básico para calcular el espectro de potencias; esta cantidad, calculada para el polisomnograma, ha sido reportada como relacionada con el deterioro cognitivo [?, ?, ?].

1.1. Antecedentes

En algunos estudios de gran escala se han hallado correlaciones entre diferentes trastornos del sueño y algún grado de deterioro cognitivo objetivo en adultos mayores [1, 24, 34, 29]; entendiendo por ello una ejecuciones más pobres en tareas cognitivas, pero que no impiden llevar a cabo actividades cotidianas.

En 2016 Vázquez-Tagle y colaboradores estudiaron la epidemiología del deterioro cognitivo en adultos mayores dentro del estado de Hidalgo y su posible relación con trastornos de sueño, encontrando una correlación entre una menor eficiencia del sueño¹ y la presencia de deterioro cognitivo [42].

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 a partir de registros. 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 [6], quien a

¹Porcentaje de tiempo de sueño respecto al tiempo en cama

su vez se refiere a trabajos anteriores sobre estacionariedad y normalidad en registros de EEG [22, 40, 17].

1.2. Pregunta de investigación

¿Los registros de PSG² en adultos mayores, pueden considerarse como series tiempo débilmente estacionarias? ¿Es posible que tal caracterización se relacione con el estado cognoscitivo del adulto mayor?

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 débilmen-

²Polisomnograma: actividad eléctrica del cerebro durante el sueño, además de otros marcadores como la actividad ocular o la respiración

te estacionarios. Revisar si la información obtenida en los diferentes sujetos muestra diferencias entre sujetos con y sin PDC

Capítulo 2

Conceptos

Para poder identificar marcadores significativos para el diagnóstico del deterioro cognitivo, éste debe ser estudiado desde la neuropsicología; dentro de ésta última se destaca la técnica de electroencefalografía, que es usada para medir cierto tipo de actividad cerebral y que posiblemente esté asociada al deterioro cognitivo. Una vez expuestos los conceptos pertinentes, se presenta una colección de objetos matemáticos (procesos estocásticos débilmente estacionarios) con los cuales se han modelado un tipo de actividad cerebral, y que fue comparado con mediciones de la misma.

La exposición se divide en dos subsecciones marcadamente diferentes: matemáticas y fisiología/psicología. En la primera se menciona al deterioro cognitivo en adultos mayores, con énfasis en su caracterización dentro del sistema nervioso. La segunda subsección se centra en las herramientas estadísticas utilizadas para analizar datos experimentales, entendidas no como simples *técnicas* sino como objetos abstractos definidos formalmente.

Estas dos partes difieren no sólo en temas sino también epistemológicamente: en la primera aparecen afirmaciones basadas en datos experimentales, acompañadas de las citas pertinentes, mientras que en la segunda las afirmaciones son formalmente verdaderas y demostrables en el sistema axiomático usual. Respecto a estas últimas, varias de las demostraciones se presentan como apéndice junto las definiciones pertinentes, mientras otras son citadas debido a diversos motivos.

2.1. Psicología

La **demencia** es, según el Manual diagnóstico de y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV), *un síndrome que consiste en el desarrollo de déficit cognoscitivos suficientemente graves como para interferir significativamente en las actividades laborales y sociales, respecto al nivel de actividad previo. Los sujetos con demencia tienen una baja capacidad para aprender información nueva y suelen olvidar lo aprendido anteriormente, siendo éste el síntoma más prominente [20]*.

Cuando un sujeto presenta cambios marcados en su conducta, es relativamente fácil identificar la demencia; caso contrario es el diagnóstico temprano de la misma, el cual es importante para un tratamiento adecuado que revierta o desacelere el avance de este síndrome. Se ha señalado que los criterios del manual DSM-IV son suficientes para este diagnóstico [19].

Considerando a los **adultos mayores**, entendidos como individuos de 60 años o más, conviene destacar que el envejecimiento es determinado por una serie de procesos moleculares, celulares, fisiológicos y psicológicos que conducen directamente al deterioro de funciones cognitivas, específicamente atención y memoria [28]. La funcionalidad durante esta etapa se relaciona con el estilo de vida, los factores de riesgo, el acceso a la educación y las acciones para el cuidado de la salud realizadas en edades más tempranas [39].

Al momento de diagnosticar deterioro cognitivo en adultos mayores, deben tenerse en cuenta el envejecimiento normal y la posible **pseudodemencia depresiva**, ya que presentan características similares. Con respecto a ésta última, definida como *un trastorno del afecto y que produce un aparente deterioro cognitivo [20]*, aunque no es efectivamente un tipo de demencia bien puede desencadenar en ello en ausencia de un tratamiento adecuado.

Así mismo, para construir un diagnóstico temprano se considerará como etapa precursora de la demencia al **deterioro cognitivo leve**, definido como *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]*; dentro del presente escrito, este síndrome será manejado como **possible deterioro cognitivo (PDC)** ya que el autor no tiene la autoridad ni la autorización para efectuar un diagnóstico clínico, y porque los síntomas en esta etapa se consideran reversibles.

2.1.1. Psicometría

En psicología los instrumentos de medición comunes son las **pruebas neuropsicológicas**, entendidas como muestras de alguna conducta de interés a las que se asignan puntajes para comparar cuantitativamente entre sujetos [2]. Es a través de estas herramientas que se declaran formalmente las deficiencias cognitivas o conductuales, así como su severidad y clasificación.

Las habilidades que se miden usando este tipo de pruebas, se suelen agrupar en áreas o **dominios**: atención, lenguaje, cálculo, memoria y aprendizaje, percepción, motricidad, funciones somatosensoriales, habilidades espaciales, funciones ejecutivas, entre otros. La clasificación de dominios, así como la inclusión de unos u otros, suele variar según algunos autores.

En el estudio realizado por Vázquez-Tagle en 2016 [42] se investigó el deterioro cognitivo en el estado de Hidalgo, para lo cual se aplicó la siguiente batería de pruebas neuropsicológicas:

- Estado cognoscitivo general
 - Evaluación Neuropsicológica (**Neuopsi**) [26]
 - Mini Mental State Examination (**MMSE**) [43]
- Detectar pseudodemencia depresiva y ansiedad
 - Escala breve para la detección de ansiedad del anciano (**SATS**) [41]
 - Escala de Depresión Geriátrica (**GDS**) [44, 11]
- Detectar cambios en la vida cotidiana
 - Escala sobre las actividades cotidianas de la vida diaria (**KATZ**) [37]

2.2. Fisiología

El registro de la actividad eléctrica en el cerebro, referido como **electroencefalograma** (EEG), está tradicionalmente relacionado con la exploración de procesos mentales y sus trastornos; como ejemplo se puede citar que Hans Berger, reconocido como el inventor del EEG, reportó usar dicha técnica en 1932 para estudiar posibles

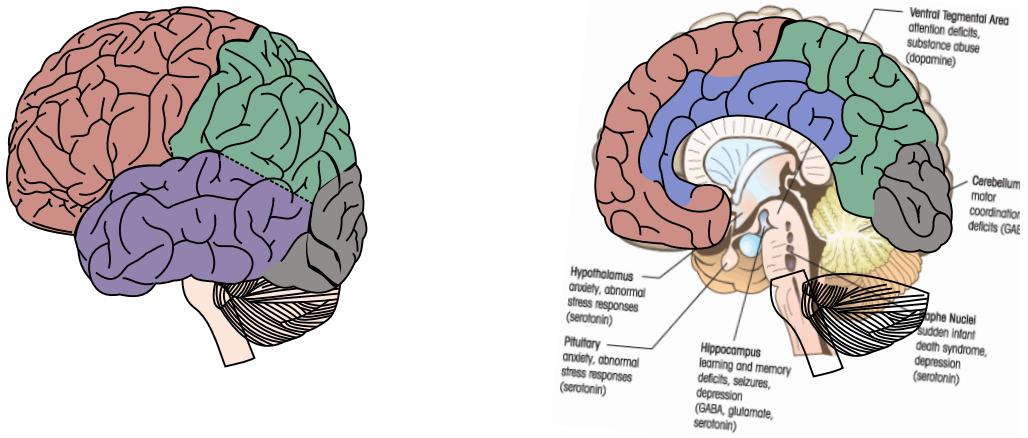


Figura 2-1: División de la corteza cerebral en lóbulos

cambios en un paciente con Alzheimer [25]. A continuación se expone el *sustrato fisiológico* del EEG, es decir, el mecanismo biológico que da lugar a este fenómeno.

De manera general, el sistema nervioso central consiste en la médula espinal y el cerebro, una porción altamente especializada de la primera. El cerebro se encuentra protegido primeramente por las meninges, varias capas de tejido conectivo irrigadas capilarmente, en segundo lugar por un fluido conocido como líquido encefalorraquídeo, y en tercer lugar por el cráneo, un conjunto de placas óseas; en la mayor parte de la cabeza no hay tejido muscular entre el cráneo y la piel. En cuanto a estructura, el cerebro se divide en tallo cerebral, cerebelo y hemisferios cerebrales (ver figura 2-1).

Los hemisferios cerebrales se estructuran en capas, de las cuales la **corteza cerebral** es la más externa. La corteza cerebral, o simplemente *corteza*, tiene cerca de 1 cm de grosor y está integrada casi exclusivamente por neuronas piramidales (2-2) acomodadas densamente y altamente interconectadas con neuronas en la corteza. La corteza es una de las estructuras evolutivamente más recientes, siendo algunas regiones exclusivas de la especie humana; se ha mostrado su papel protagónico en las llamadas *funciones superiores* [5].

La corteza cerebral presenta numerosos pliegues estructurados en *giros* (crestas) y *surcos* (valles), los surcos más profundos son llamados *fisuras*. Algunas fisuras sirven

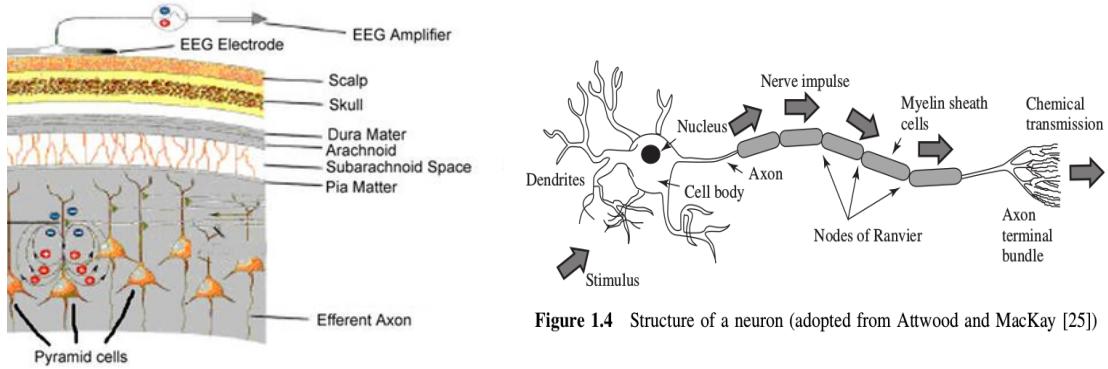


Figure 1.4 Structure of a neuron (adopted from Attwood and MacKay [25])

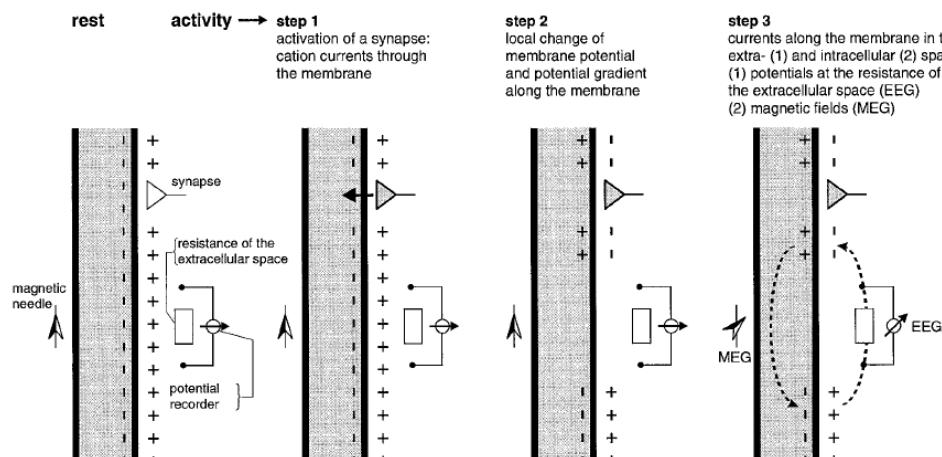


Figura 2-2: Estructuras anatómicas involucradas en la generación del EEG (A) Estructuras principales involucradas. (B) Neurona. (C) Generación del EEG a partir de la transmisión neuronal.

como referencias anatómicas para dividir la corteza en **lóbulos**: la *fisura lateral* define al lóbulo temporal, mientras que la *fisura central* divide los lóbulos frontal y parietal, como en la figura 2-1.

La parte central de la generación son las neuronas, cuyo mecanismo de transmisión a partir de descargas iónicas en la membrana ha sido extensamente estudiado, la descripción puede verla en Ermentroutt

2.2.1. Polisomnografía

El registro de la actividad eléctrica en el cerebro se conoce como **electroencefalograma** (EEG); usualmente estos registros muestra una actividad osculatoria

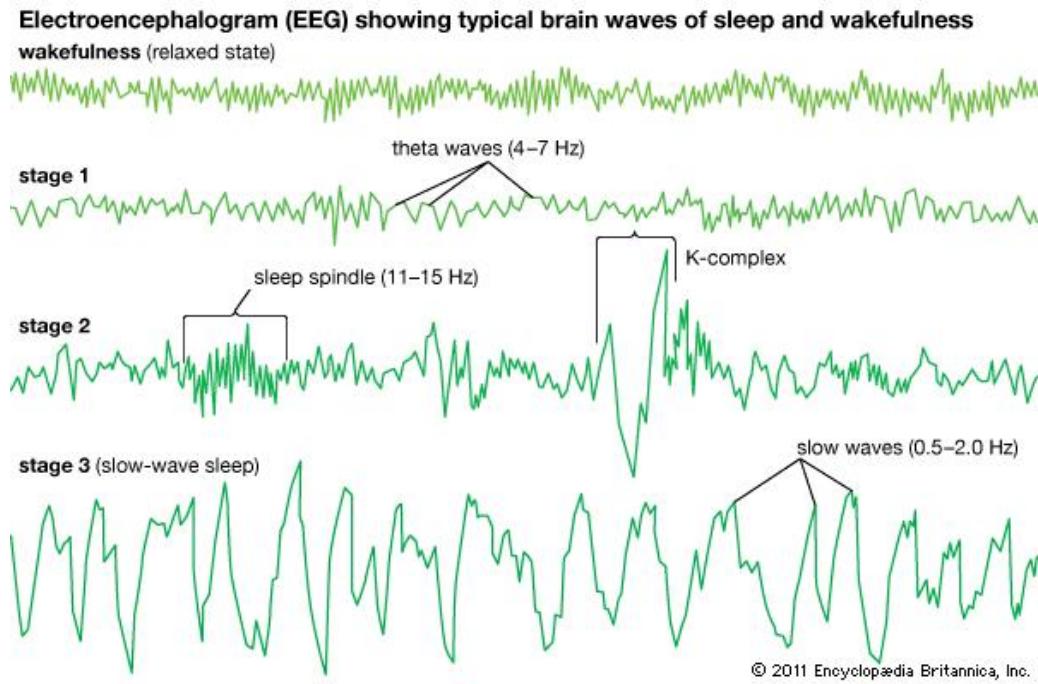


Figura 2-3: Ejemplos de ondas cerebrales encontradas en el EEG.

continua y cambiante con frecuencia¹ de entre 0.5 y 100 Hz; su composición está fuertemente relacionada con el grado de actividad cerebral mostrando, por ejemplo, diferencias claras durante vigilia y sueño o durante quietud y concentración [5].

Aunque la mayor parte del tiempo el EEG es irregular, muestra patrones relativamente organizadas conocidos como **ondas cerebrales** que, por referencia, se suelen clasificar en grupos según su *frecuencia*: alfa, beta, gamma, delta, theta. En la figura 2-3 se representa un arquetipo visual de cada tipo de onda.

Para realizar el registro *per se* en una forma estandarizada y comparable, se definen arreglos llamados **montajes**, entendidos como el conjunto de (1) los sitios donde se colocan los electrodos de registro y (2) la manera en que los electrodos de registro están conectados entre sí.

En el trabajo de Vázquez Tagle [42] se usa un montaje *referencial*, en el cual los electrodos se conectan en paralelo con un electrodo de referencia cuya actividad eléctrica es constante y negligible (lóbulos de las orejas, electrodos A1, A2); los electrodos fueron colocados según el **Sistema 10–20** [15, 18]. Dicho sistema define

¹En el anexo B se presenta una discusión sobre la definición de este concepto, que resulta ser paradigmáticamente complicado.

Cuadro 2.1: Generalidades sobre ondas cerebrales

Tipo de onda	Frecuencia [Hz]	Ubicación usual	Condiciones usuales
Delta	0.5 – 3.5		Síndromes focales. Sueño profundo en infantes
Theta	3.5 – 7	P, T	Durante estrés emocional. En infantes
Alfa	7 – 12	F, P, O	Vigilia en reposo con ojos cerrados
Beta	12 – 30	P, F	Actividad mental en adultos
Gamma	30 – 100		
Husos de sueño			
Complejo K			

Se abrevian los lóbulos cerebrales: F=frontal, P=parietal, T=temporal, O=occipital

los sitios según una cuadrícula construida respecto a distancias relativas entre varios puntos de referencia: el *inion*, protuberancia la región posterior del cráneo, el *nasión*, unión del hueso frontal y los huesos nasales, y el *punto preauricular*, ubicado arriba del cartílago que protege el canal auditivo.

Debido a que las neuronas en la corteza cerebral tienen orientaciones muy diversas y a que disparan de manera asíncrona, además de que el cerebro se encuentra cubierto por las muchas capas descritas anteriormente, las señales captadas por los electrodos deben ser amplificadas analógicamente antes de ser registradas digitalmente. A ello hay que añadir la difusión generada por las meninges, el líquido encefalorraquídeo y el cráneo.

Un efecto colateral de amplificar la señal es la inclusión de **ruido**, entendido como señales que son registradas de manera no deseada; como ejemplo, los músculos faciales medianamente contraídos generan campos eléctricos con frecuencia de 100 Hz. Este tipo de ruido *persistentes* son eliminados usando un filtro² que *elimine* los componentes de frecuencia específicos. Los ruidos de duración corta son referidos como **artefactos**; como ejemplo, pestañear voluntariamente durante un episodio de quietud mental interrumpe las ondas alfa por cerca de dos segundos. El enfoque

²Los detalles sobre el uso y construcción de estos filtros se discute en el anexo A

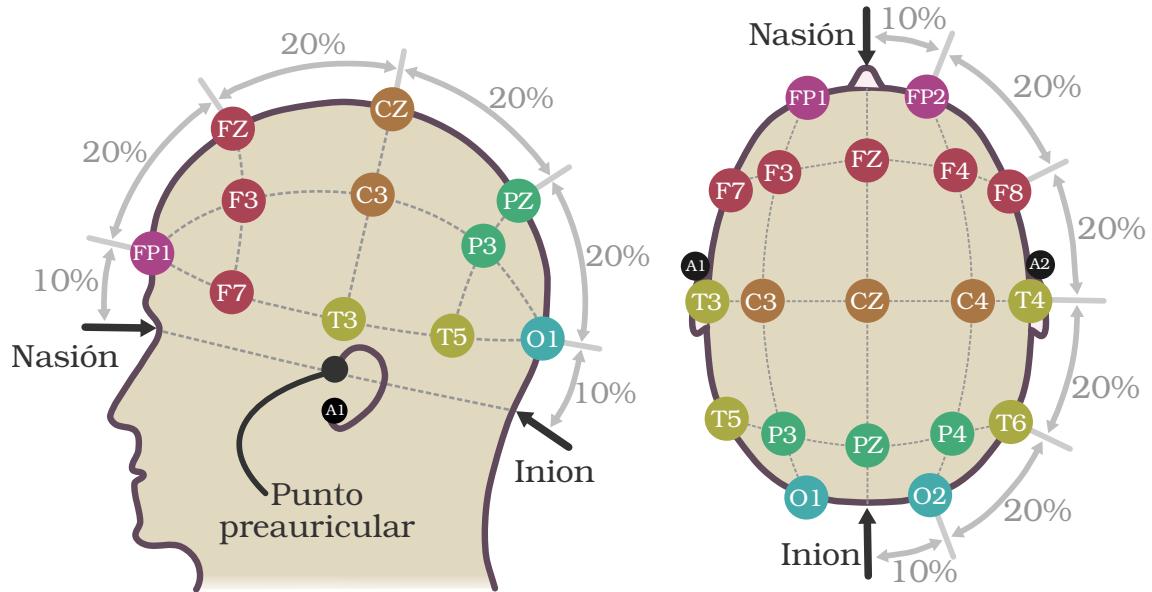


Figura 2-4: Colocación de electrodos según el sistema 10–20.

tradicional es de eliminar las porciones de registro afectadas por artefactos.

Adicionalmente al registro del EEG, el PSG incluye el registro de algunas otras *variables fisiológicas*, como respiración, ritmo cardiaco, temperatura, entre otros. En el estudio por Vázquez-Tagle el registro de PSG fue complementado con registros de actividad ocular (**electrooculograma**, EOG) y tono muscular (**electromiograma**, EMG), según las recomendaciones de la AASM; la ubicación de los electrodos pertinentes es ilustrado en la figura 2-5

Para interpretar los registros de EOG (canales LOG, ROG) se puede entender al ojo como una batería cuyos polos son la retina y la pupila, y que genera pequeñas variaciones en el campo eléctrico cuando se mueve; el registro consiste en la proyección del movimiento sobre el eje que forman los electrodos. Los registros de EMG (canal EMG) admiten una interpretación más *sencilla*, ya que los músculos son activados directamente por señales eléctricas: el tono muscular es la actividad muscular basal, y se relaciona con la velocidad con que los músculos pueden *salir* del reposo.

2.2.2. Estructura del sueño

Se entiende al sueño como un proceso vital, con una estructura característica, y que en el ser humano presenta las siguientes propiedades [4]:

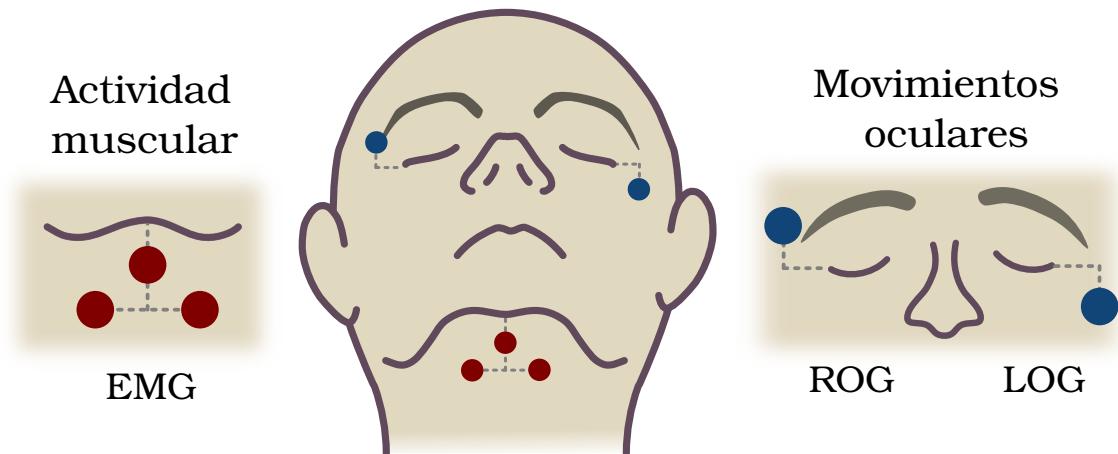


Figura 2-5: Colocación de electrodos para registrar actividad ocular y tono muscular

1. Disminución de conciencia y reactividad a estímulos externos
2. Fácilmente reversible, a diferencia de estados patológicos como estupor y 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

La duración del sueño es determinada en gran parte por la edad; el recién nacido duerme entre 14 y 18 horas, el lactante entre 12 y 14 horas, el niño en etapa escolar entre 11 y 12 horas y en la edad adulta, la mayoría duerme entre 7 y 8 horas por noche [8]. Sin embargo, el sueño no es un proceso homogéneo sino que tiene una estructura por etapas con rasgos electroencefalográficos y fisiológicos distintivos.

Para su estudio, la clasificación del sueño contempla dos etapas fundamentalmente diferentes: N y R. La primera de ellas, la **fase N**, se caracteriza por movimientos oculares lentos, tono muscular que decrece constantemente, actividad cerebral que recuerda al reposo, y la presencia de husos de sueño y complejos K; en base a estos indicadores, se definen las sub-fases N1, N2, N3.

Durante la **fase R** el tono muscular disminuye (con excepción de los músculos respiratorios y los esfínteres), la frecuencia cardíaca y respiratoria se vuelve irregular,

Cuadro 2.2: Criterios para la clasificación de etapas de sueño según la AASM

Etapa		Características del EEG	Movimientos oculares	Tono muscular
Vigilia	W	Ritmo alfa en > 50 % de la época en la región occipital	No	Alto
NMOR 1	N1	Cambio de alfa por AABFM, atenuación del ritmo dominante. Ondas agudas	Lentos	<W
NMOR 2	N2	Husos de sueño y complejos K en la primera mitad de la época. AABFM	No	<W, >R
NMOR 3	N3	Ondas lentas (0.5–2 Hz, > 75 µV) en > 20 % de la época. Husos de sueño	No	<N2, ≈R
MOR	R	Actividad baja amplitud y frecuencias mixtas. Ondas 'saw-tooth'	MOR's	Bajo

Se abrevia AABFM=Actividad de Amplitud Baja y Frecuencias mixtas

y el sujeto exhibe movimientos oculares rápidos (MOR); en base a esta característica, la fase R es mejor conocida como **sueño MOR**. En el EEG, aparecen ondas rápidas de bajo voltaje, irregulares, y que recuerdan la actividad durante el estado de alerta; la presencia de estos patrones no interrumpen el sueño, sino que incrementan el umbral para estímulos externos, motivo por el cual esta fase también es referida como **sueño paradójico**. Cabe mencionar que durante el sueño MOR se producen la mayoría de las ensoñaciones (referidas coloquialmente como *sueños*), y que la mayoría de los pacientes que despiertan durante esta fase suelen recordar vívidamente el contenido de sus ensoñaciones [36].

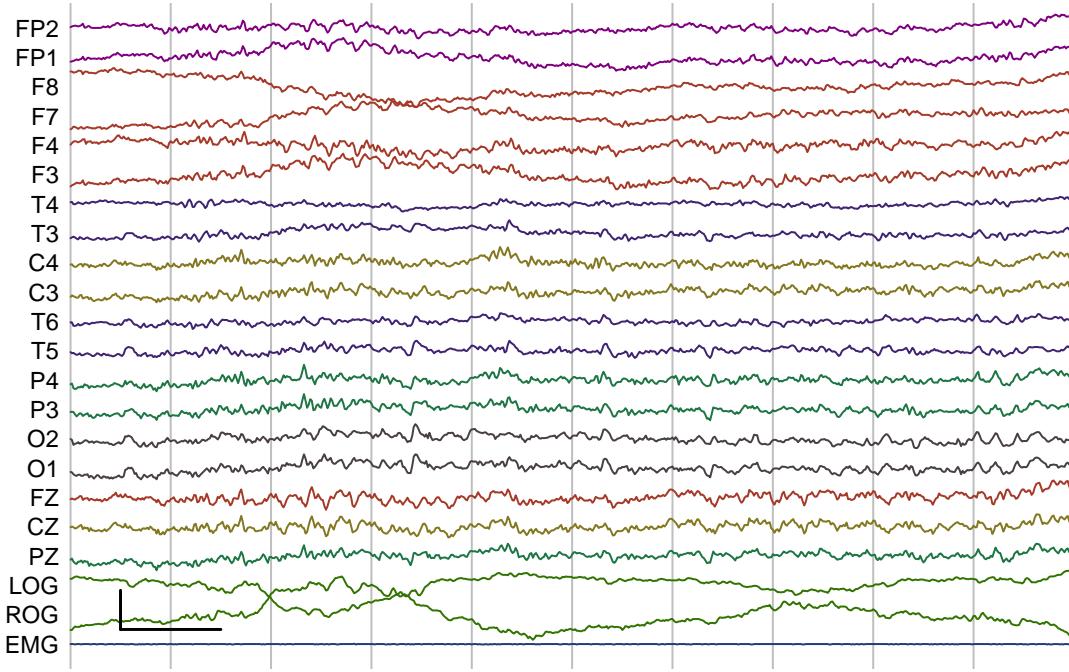


Figura 2-6: Registro de polisomnograma durante sueño MOR. Marca de calibración: vertical, 10 μ V, horizontal, 1 segundo

2.3. Matemáticas

Existe una larga tradición para entender –y modelar– las señales electrofisiológicas en términos de ondas y frecuencias, ya que fundamentalmente son fenómenos eléctricos [16]. En el presente trabajo se aborda el enfoque usual de asociar la *energía* de una señal con su varianza, y usar la transformada de Fourier para estudiar como se *reparte* dicha energía entre los *componentes de frecuencia*. Para modelar los registros de PSG como procesos estocásticos conviene mencionar que

- Usar un modelo estocástico para las señales no implica suponer que son aleatorias, sino que en principio no se rechaza el no-determinismo
- Las señales ocurren efectivamente *a tiempo continuo* aunque sólo son registrables *a tiempo discreto*, lo cual es importante dentro del modelo

El objetivo principal de este trabajo es estudiar si el modelo descrito admite –en el sentido estadístico– algunas propiedades, entre las cuales destaca la estacionariedad débil, y cómo la información recabada durante la comparación puede relacionarse con las fases de sueño y el PDC.

2.3.1. Frecuencia y energía

La **transformada de Fourier clásica** (\mathcal{F}) se entiende formalmente como un operador³ que asocia una función $S = S(t)$, periódica con periodo $2T$, con una serie $A = A(n), n \in \mathbb{Z}$ tal que

$$A(n) = \frac{1}{2T} \int_{-T}^T S(t) e^{-it\frac{n}{2T}} dt \quad (2.1)$$

donde el factor $\frac{n}{2T}$ es referido como *frecuencia*; y se dice que $\mathcal{F}[S] = A$. Los detalles formales sobre \mathcal{F} se exponen en el anexo A. Con respecto a la **energía**, de manera operativa ésta se define como⁴

$$\text{potencia}[S]_{[a,b]} = \frac{1}{b-a} \int_a^b |S(t)|^2 dt \quad (2.2)$$

La relación de Parseval permite caracterizar la potencia de una señal si ésta admite una tr. de Fourier bien definida

$$\int_{-T}^T |S(t)|^2 dt = \sum_{n=-\infty}^{\infty} |A(n)|^2 \quad (2.3)$$

Reemplazando la expresión 2.3 sobre la definición de potencia, el módulo de la tr. de Fourier puede verse como indicador de como se *distribuye* la energía de la señal S , motivo por el cual es referido como **espectro de potencia**. En las diferentes generalizaciones que se presentan, se busca conservar tal interpretación.

2.3.2. Estacionariedad débil

En el sentido formal un **proceso estocástico**⁵ $\{X(t)\}_{t \in T}$ es una colección de *variables aleatorias* (VA) indexadas. El significado preciso y formal de los conceptos mencionados en la presente sección se discuten en el anexo B.

El conjunto $T \in \mathbb{R}$ que indexa a un proceso, referido como *tiempo*, se considerará como un intervalo cerrado (**tiempo continuo**) o bien un suconjunto de

³Un operador es efectivamente una función, cuyo dominio es un conjunto de funciones; toma un nombre distinto para evitar confusiones

⁴Potencia = Energía / Tiempo, ver anexo A

⁵Durante el texto será referido simplemente como **proceso**, por comodidad

$\{t \in \mathbb{R} | t \cdot \Delta_t \in \mathbb{Z}\}$ para algún Δ_t (**tiempo discreto**). Estos procesos suelen ser referidos como *univariados* o *series de tiempo*. Las diferentes partes de un proceso estocástico serán denotadas como:

$\{X(t)\}_{t \in T}$	Todo el proceso
$X(t)$	Una VA que compone al proceso, en el tiempo t
$x(t)$	Una realización de $X(t)$
$F_{X(t)}$	Función de probabilidad acumulada para $X(t)$
Δ_t	Frecuencia de muestreo (sólo en tiempo discreto)

La estacionariedad es un indicativo de la *homogeneidad* de un proceso, un proceso fuertemente estacionario se compone de VA que tienen la misma distribución y distribuciones conjuntas que no dependen del tiempo (definición ??); tal característica usualmente se considera *innecesariamente* fuerte y se reemplaza por la siguiente

Definición 2.1 *Un proceso $\{X(t)\}_{t \in T}$ es débilmente estacionario si y sólo si para cualesquiera tiempos admisibles⁶ t, s se tiene que*

- $E[X(t)] = \mu_X$
- $\text{Var}(X(t)) = \sigma_X^2$
- $\text{Cov}(X(t), X(s)) = R_X(s - t)$

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

Por simplicidad de notación, a lo largo del texto los procesos débilmente estacionarios serán referidos simplemente como *estacionarios*.

2.3.3. Función de densidad espectral

La forma más natural de definir un espectro de potencias para un proceso estacionario es a través de la tr. de Fourier de sus realizaciones; sin embargo, en general no se puede garantizar que quede bien definida: puede no ser periódica, cuadrado-integrable, uniformemente continua, etc. Este problema se aborda restringiendo el tiempo a un conjunto *sin problemas*, para luego considerar el límite cuando tal conjunto tiende a su *forma original*.

⁶**Tiempos admisibles** significa que la definición es la misma para tiempo y discreto, bajo las restricciones pertinentes

Definición 2.2 Sea $\{X(t)\}_{t \in T}$ un proceso estacionario a tiempo continuo. Se define su **función de densidad espectral** como

$$h(\omega) = \frac{1}{2\pi} \lim_{T \rightarrow \infty} E \left[\frac{1}{2T} \left| \int_{-T}^T X(t) e^{-i\omega t} dt \right|^2 \right] \quad (2.4)$$

Definición 2.3 Sea $\{X(t)\}_{t/\Delta_t \in \mathbb{Z}}$ un proceso estacionario a tiempo discreto. Se define su **función de densidad espectral** como

$$h(\omega) = \frac{1}{2\pi} \lim_{N \rightarrow \infty} E \left[\frac{1}{2N} \left| \sum_{n=-N}^N X(n\Delta_t) e^{-i\omega n\Delta_t} \right|^2 \right] \quad (2.5)$$

Los detalles formales sobre la definición de la función de densidad espectral (FDE) se discuten en el anexo B; algunas de sus propiedades que conviene resaltar son

- La FDE de un proceso en tiempo continuo está definida para $\omega \in \mathbb{R}$, y en tiempo discreto para $\omega \in [-\pi, \pi]$
- Es una función par ($h(-\omega) = h(\omega)$) y no-negativa
- $h(0) = \mu_X$, el promedio del proceso
- $\int h(\omega) d\omega = \sigma_X^2$, la varianza del proceso
- Como consecuencia de los teorema de Wiener-Khinchin (??) y de Wold (??), y suponiendo que el espectro es continuo, se puede escribir

$$R(\tau) = \int_T h(\omega) e^{i\omega\tau} d\omega \quad (2.6)$$

con R la función de autocovarianza del proceso

2.3.4. Estimadores

Cuando se supone la existencia de la FDE es inmediato el querer calcularla; sin embargo, manejar procesos estocásticos implica la imposibilidad de *acceder* a las VA's a partir de observaciones, de modo que el cálculo se basa en realizaciones y no da lugar a un resultado *exacto* (como con la tr. de Fourier) sino una VA.

Sea $\{X(t)\}_{t \in T}$ un proceso estacionario y $\{x_t\}_{t=0,\dots,N}$ una muestra de tamaño N para una realización del proceso. Un estimador *natural*⁷ para la FDE es el **periodograma**, definido como

$$I_N(\omega) = \frac{2}{N} \left| \sum_{t=0}^N e^{i\omega t} x(t) \right|^2 \quad (2.7)$$

Como se demuestra en el anexo B, el periodograma es un estimador insesgado⁸ pero inconsistente⁹ para la FDE, lo cual lo descalifica para usarse en la práctica.

Para entender –y evitar– la inconsistencia del periodograma conviene escribirlo de una forma equivalente (teorema ??)

$$I_N(\omega) = 2 \sum_{\tau=-(N-1)}^{N-1} \hat{R}^*(\tau) \cos(\omega\tau) \quad (2.8)$$

donde \hat{R}^* es un estimador para R , la función de autocovarianza, definido como

$$\hat{R}^*(\tau) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^{N-|\tau|} x_t x_{t+|\tau|} \quad (2.9)$$

Como se demuestra en el anexo B, el estimador \hat{R}^* es consistente y sesgado, aunque es *asintóticamente insesgado*¹⁰. La expresión 2.8 bien puede verse como una versión discreta e invertida de la expresión en 2.6, tomando en cuenta que la FDE y la función de autocovarianza son simétricas.

Una ventaja de la segunda forma del periodograma es que puede verse como una suma ponderada de \hat{R}^* para diferentes valores de τ . Mientras más grande es τ , es menor la cantidad de parejas de puntos cuya distancia en el tiempo es τ , de modo que el estimador \hat{R}^* tiene más varianza.

Así entonces, la inconsistencia del periodograma se debe en gran parte a que está construido, indirectamente, usando estimadores con varianza muy elevada. La solución más natural sería evitar los componentes con mucha varianza, considerando

⁷Comparar las expresiones en 2.7 y en 2.5

⁸ $E[I_N(\omega)] = h(\omega)$

⁹ $\lim_{N \rightarrow \infty} \text{Var}(I_N(\omega)) = h^2(\omega) \neq 0$

¹⁰ $\lim_{N \rightarrow \infty} \hat{R}^*(\tau) = R(\tau)$

estimadores de la forma

$$\widehat{h}(\omega) = \frac{1}{2\pi} \sum_{\tau=-(N-1)}^{N-1} g(\tau) \widehat{R}^*(\tau) e^{i\omega\tau} \quad (2.10)$$

donde g , referida como **ventana de retrasos**, es una función de que decae *rápidamente* lejos de cero, con el propósito que \widehat{h} sea un estimador consistente y aunque se vuelva asintóticamente insesgado. En el anexo B se exponen más detalladamente las propiedades de este tipo de estimadores.

2.3.5. Espectro evolutivo, generalidades

La definición de espectro presentada en la sección anterior, para tiempo continuo y discreto, se limita expresamente a procesos estacionarios.

La tarea de definir un espectro de potencias para procesos no-estacionarios¹¹

En el presente trabajo se ha elegido usar el espectro evolutivo, propuesto por Priestley en 1965 [30] debido a que fue diseñado específicamente para (1) conservar linealidad (2) ser siempre positivo, (3) conservar la interpretación física como distribución de energía [21].

2.3.6. Prueba de Priestley-Subba Rao

Una propiedad interesante de poder estimar el espectro evolutivo de un proceso, a partir de una realización del mismo, es la capacidad para identificar si éste pudiera reducirse al espectro usual, definido para procesos débilmente estacionarios –bastaría con revisar si el espectro estimado es constante en el tiempo.

La prueba de estacionariedad propuesta por Priestley y Subba Rao en 1969 [32] tiene como *ingrediente principal* un estimador muy particular para una cantidad que depende del espectro, con propiedades estadísticas adecuadas para detectar la posible estacionariedad.

Sea $\{X(t)\}_{t \in T}$ que se tiene un proceso semi-estacionario y sea $\{x_t\}_{t=0,\dots,N}$ un conjunto de observaciones del proceso, espaciadas uniformemente en el tiempo. Se

¹¹En el presente trabajo se limita al caso de procesos no-estacionarios $\{X(t)\}_{t \in T}$ tales que $E[X(t)] < \infty$, $Cov(X(t), X(s))$ para cualesquiera tiempos admisibles s, t

construye a \widehat{f} , el estimador de doble ventana definido como en la sección anterior, usando las funciones ventana g_h y w_τ , y sus respectivas transformadas de Fourier Γ_h y W_τ . Bajo las condiciones descritas, se cumple que aproximadamente

- $E[\widehat{f}(t, \omega)] \approx f(t, \omega)$
- $\text{Var}(\widehat{f}(t, \omega)) \approx \frac{C}{T} f^2(t, \omega) \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma_h(\theta)| d\theta$

donde $C = \lim_{T \rightarrow \infty} T \int_{-\infty}^{\infty} |W_T(\lambda)| d\lambda$. Se define el estimador $Y(t, \omega) = \log(\widehat{f}(t, \omega))$, que tiene las siguientes propiedades

- $E[Y(t, \omega)] \approx \log(f(t, \omega))$
- $\text{Var}(Y(t, \omega)) \approx \frac{C}{T} \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma_h(\theta)|^4 d\theta =: \sigma^2$

Cabe destacar que la varianza Y no es formalmente independiente de f sino que es *aproximadamente independiente*, es decir, la varianza de Y depende *más* del propio estimador que del verdadero valor de $\log f$. Esto no es tan sorprendente tomando en cuenta el diseño del estimador de doble ventana, que otorga mayor importancia a la información local usando repetidamente la proposición ???. Esta independencia asintótica sugiere que Y puede verse como $Y(t, \omega) = \log(f(t, \omega)) + \varepsilon(t, \omega)$, con $E[\varepsilon(t, \omega)] \approx 0$ y $\text{Var}(\varepsilon(t, \omega)) \approx \sigma^2$.

Más aún, es demostrado en [31] que si $|\omega - \omega_0|$ es suficientemente grande como para que $\int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma_h(\theta + \omega)|^2 |\Gamma_h(\theta + \omega_0)|^2 d\theta \approx 0$, entonces $\text{Cov}(Y(t, \omega), Y(t, \omega_0)) \approx 0$. Similarmente, si $|t - t_0| >> \int_{-\infty}^{\infty} |t| |w_\tau(t)| dt$, entonces $\text{Cov}(Y(t, \omega), Y(t_0, \omega)) \approx 0$.

Bajo estas nuevas condiciones, es posible construir una versión discretizada de Y tal que los componentes ε sean estadísticamente independientes. Para ello se define una malla de puntos (t_i, ω_j) , con $i = 1, \dots, I$ y $j = 1, \dots, J$, y posteriormente a la matriz Y como $Y_{i,j} = Y(t_i, \omega_j)$, que satisface

- $Y_{i,j} = \log(f(t_i, \omega_j)) + \varepsilon_{i,j}$
- $E[\varepsilon_{i,j}] \approx 0$
- $\text{Var}(\varepsilon_{i,j}) \approx \sigma^2 = \frac{C}{T} \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma_h(\theta)|^4 d\theta$
- $\text{Cov}(\varepsilon_{i,j}, \varepsilon_{i_0, j_0}) \approx 0$ siempre que $(i, j) \neq (i_0, j_0)$

Estadístico	Gr. de libertad
$S_T = J \sum_{i=1}^I (Y_{i,\bullet} - Y_{\bullet,\bullet})^2$	$I - 1$
$S_F = I \sum_{j=1}^J (Y_{\bullet,j} - Y_{\bullet,\bullet})^2$	$J - 1$
$S_{I+R} = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (Y_{i,j} - Y_{i,\bullet} - Y_{\bullet,j} + Y_{\bullet,\bullet})^2$	$(I - 1)(J - 1)$
$S_0 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (Y_{i,j} - Y_{\bullet,\bullet})^2$	$IJ - 1$
$Y_{i,\bullet} = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J Y_{i,j}$	
$Y_{\bullet,j} = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I Y_{i,j}$	
$Y_{\bullet,\bullet} = \frac{1}{IJ} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J Y_{i,j}$	

Cuadro 2.3: Estadísticos involucrados en la prueba PSR

Si el número de puntos es *suficientemente grande*, entonces las componentes de Y siguen distribuciones aproximadamente normales, de modo que $\varepsilon_{i,j} \sim N(0, \sigma^2)$.

Habiendo definido al estimador Y según de esta forma en su versión discretizada (proceso resumido en el gráfico 1), es posible definir criterios estadísticos para determinar la estacionariedad débil usando a Y . El primer caso es definir, como hipótesis nula, un modelo general

$$H_0 : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{i,j} + \varepsilon_{i,j}$$

donde ε son como se definieron anteriormente. Respecto a los otros parámetros, μ representa el promedio de Y (así α , β , γ tienen media cero), α y β son las *variaciones* de Y en el tiempo y las frecuencias, respectivamente, y γ abarca las *variaciones no-lineales*; γ y ε se diferencian en que por diseño se sabe que $\varepsilon_{i,j} \sim N(0, \sigma^2)$, mientras que no se ha supuesto nada sobre γ .

Para determinar la estacionariedad se define, como hipótesis alterna, un modelo el Y es efectivamente constante en el tiempo

$$H_A : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{i,j}$$

posteriormente se prueba si se puede rechazar H_0 a favor de H_A ; para ello se evalúan los estadísticos de el cuadro 2.3 y se verifican las hipótesis $S_{I+R}/\sigma^2 = 0$ (para $\gamma = 0$) y $S_T/\sigma^2 = 0$ (para $\beta = 0$). Por cómo se construyeron, estos estadísticos tienen distribuciones χ^2 , con los grados de libertad indicados en el cuadro.

Cabe mencionar que en la formulación original de la prueba de PSR se exploran

Modelo	Estacionario	UM
$H_0 : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{i,j} + \varepsilon_{i,j}$	✗	✗
$H_1 : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{i,j}$	✗	✓
$H_2 : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{i,j}$	✓	✓
$H_3 : Y_{i,j} = \mu + \beta_j + \varepsilon_{i,j}$	✗	✓

Cuadro 2.4: Modelos que pueden ser contrastados usando la prueba PSR

algunas otros modelos que pueden ser verificadas usando el estimador Y , descritos en el cuadro 2.4. Los procesos **uniformemente modulados** (UM) necesariamente pueden expresarse como $X(t) = S(t)X_0(t)$, donde $\{X_0(t)\}_{t \in T}$ es un proceso débilmente estacionario.

Para un proceso UM, si se hace a S constante ($\beta = 0$) se obtiene un proceso débilmente estacionario. En otro modelo, si se hace a f_0 constante¹² ($\alpha = 0$) entonces el proceso puede interpretarse como un proceso ruido blanco (definición ??) multiplicado en el tiempo por una función arbitraria.

Algoritmo 1: Prueba de Priestley-Subba Rao

Datos: $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$
Resultado: p-valores para $S_{I+R} = 0$, $S_T = 0$, $S_F = 0$

- 1 $X \leftarrow (x_1, x_2, \dots, x_N)$
- 2 **para** $i = 1, \dots; j = 1, \dots$ **hacer**
- 3 $U[i, j] \leftarrow \sum_{u=t-T}^T g(u)X[t-u] \exp(-i\omega_j u)$
- 4 **para** $i = 1, \dots; j = 1, \dots$ **hacer**
- 5 $\hat{f}[i, j] \leftarrow \sum_{u=t-T}^T w_\tau(u) |U[i-u, j]|^2$
- 6 $Y \leftarrow \log \hat{f}$
- 7 **para** $i = 1, \dots, I$ **hacer**
- 8 $Y_{i,\bullet} = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J Y_{i,j}$
- 9 **para** $j = 1, \dots, J$ **hacer**
- 10 $Y_{\bullet,j} = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I Y_{i,j}$
- 11 $Y_{\bullet,\bullet} = \frac{1}{IJ} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J Y_{i,j}$

¹²Lo cual sólo es físicamente relevante si el proceso es a tiempo discreto

Capítulo 3

Metodología

3.1. Participantes

Los sujetos fueron elegidos usando un muestreo *no probabilístico por conveniencia*¹ bajo los siguientes criterios de inclusión:

- Edad entre 60 y 85 años
- Diestros (mano derecha dominante)
- Sin ansiedad, depresión ni síndromes focales
- No usar medicamentos o sustancias para dormir
- Firma de consentimiento informado
- Voluntario para el registro de PSG

Un total de 14 adultos mayores cumplieron los criterios de inclusión. Estos participantes fueron sometidos a una batería de pruebas neuropsicológicas para determinar su estado cognoscitivo general (Neuropsi, MMSE), descartar cuadros depresivos (GDS, SATS) y cambios en la vida cotidiana (KATZ). En base a las pruebas se determinó que, objetivamente, 9 de los voluntarios no padecen depresión ni ansiedad, además de que no presentan afectaciones significativas en la vida diaria.

¹Lo cual implica que los resultados pueden no deben ser interpolados inmediatamente a poblaciones más grandes

Cuadro 3.1: Puntajes de corte para la prueba Neuropsi

Escolaridad	Edad	Sano		Deterioro cognitivo		
		Alto	Normal	Leve	Moderado	Severo
Nula	16 – 30	92	60	45	30	14
	31 – 50	95	68	54	41	28
	51 – 65	91	59	44	28	13
	66 – 85	76	48	34	20	6
1 – 4 años	16 – 30	105	73	58	42	27
	31 – 50	105	81	69	58	46
	51 – 65	98	77	67	57	47
	66 – 85	90	61	46	32	18
5 – 9 años	16 – 30	114	102	97	86	75
	31 – 50	118	106	101	90	79
	51 – 65	111	98	91	79	67
	66 – 85	97	80	72	56	39
10 – 24 años	16 – 30	115	103	98	87	77
	31 – 50	113	102	97	88	78
	51 – 65	102	93	88	80	72
	66 – 85	92	78	72	59	46

Adaptado de [2]

Para su análisis, los 9 participantes se dividieron en dos grupos en base a su estado cognoscitivo: control (CTL) y con Probable Deterioro Cognitivo (PDC). Para esta clasificación se dio mayor atención al puntaje de Neuropsi, estandarizado según edad y escolaridad (tabla 3.1). Al puntaje de MMSE se le otorgó menos importancia como clasificador debido a que tiene baja sensibilidad para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve [2], y baja especificidad² para individuos con escolaridad muy baja o muy alta [27], una situación presente en los adultos mayores participantes.

²Especificidad es la probabilidad de que un individuo sano obtenga un resultado negativo en la prueba de deterioro cognitivo

Cuadro 3.2: Datos generales de los participantes

		Sexo	Edad	Escol.	Neuropsi	MMSE	SATS	KATZ	GDS
Grupo CTL									
VCR	F	59	12		107	29	21	0	3
MJH	F	72	9		113	30	18	0	0
JAE	F	78	5		102	28	19	0	5
GHA	M	65	9		107.5	30	23	0	7
MFGR	F	67	11		110	30	18	0	
$\hat{\mu}$		68.2	9.2		107.9	29.4	19.8	0.0	3.0
$\hat{\sigma}$		7.2	2.7		4.1	0.9	2.2	0.0	3.0
Grupo PDC									
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
JGZ	M	65	11		87	25	20	0	1
$\hat{\mu}$		66.3	8.5		85.8	27.3	18.0	0.3	3.3
$\hat{\sigma}$		2.8	2.5		3.8	1.7	5.4	0.5	2.1

3.2. Registro del polisomnograma

Para llevar a cabo el registro, los adultos mayores participantes fueron invitados a acudir a las instalaciones de la Clínica Gerontológica de Sueño, ubicada dentro del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA) dependiente 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, y se les recomendó no ingerir bebidas alcohólicas o energizantes (como café o refresco) durante las 24 horas previas al experimento, y que no durmieran siesta ese día.

Para efectuar el registro se usó un polisomnógrafo Medicid 5 (Neuronic Mexicana). El protocolo de PSG incluye

- 19 electrodos de EEG, colocadas siguiendo las coordenadas del Sistema Internacional 10–20
- 4 electrodos de EOG para movimientos oculares horizontales y verticales
- 2 electrodos de EMG colocados en los músculos submentonianos

Cuadro 3.3: Datos generales sobre los registros de PSG

Frecuencia muestreo	Total		MOR*			%
	Puntos	Tiempo	Puntos	Tiempo		
Grupo CTL						
VCR	200	5166000	7:10:30	438000	0:36:30	8.5
MJH	512	15851520	8:36:00	1950720	1:03:30	12.3
JAE	512	13931520	7:33:30	2626560	1:25:30	18.9
GHA	200	6558000	9:06:00	330000	0:27:30	5.0
MFGR	200	4932000	6:51:00	570000	0:47:30	11.6
$\hat{\mu}$			7:51:30		0:52:06	11.2
$\hat{\sigma}$			0:57:36		0:23:00	5.1
Grupo PDC						
CLO	512	14499840	7:52:00	2027520	1:06:00	14.0
RLO	512	12994560	7:03:00	1520640	0:49:30	11.7
RRU	200	2484000	3:27:00	228000	0:19:00	9.2
JGZ	512	18539520	10:03:30	506880	0:16:30	2.7
$\hat{\mu}$			7:06:23		0:37:45	9.4
$\hat{\sigma}$			2:44:55		0:24:05	4.9

*Dado que el sueño MOR aparece fragmentado, se reporta la suma de tales tiempos

Los electrodos para registro de EEG fueron montados usando los lóbulos oculares como referencia común; se mantuvo por debajo de $50\ \mu\Omega$.

Las señales fueron amplificadas analógicamente usando amplificadores de alta ganancia en cadena, y adicionalmente fueron filtradas analógicamente usando filtros de paso de banda: 0.1–100 Hz para EEG, 3–20 Hz para EOG. Debido a dificultades técnicas el registro se efectuó a razón de 512 puntos por segundo (Hz) para algunos participantes, mientras que se usó 200 Hz para otros; en ambos casos se cumple la recomendación de la AASM de al menos 128 Hz. Los registros digitalizados fueron almacenados en formato de texto bajo la codificación ASCII.

Los registros fueron segmentados en ventanas de 30 segundos de duración, referidas como *épocas*, para su estudio posterior *fuerza de línea*. Usando los criterios de la AASM, cada una de las épocas fueron clasificadas según la etapa de sueño como MOR o NMOR. Dicha clasificación fue llevada a cabo por expertos en sueño de ICSa.

```

1 %Priestley -Subba Rao stationarity Test for datos
2 %
3 %Samples used : 3072
4 %Samples available : 3069
5 %Sampling interval : 1
6 %SDF estimator : Multitaper
7 % Number of (sine) tapers : 5
8 % Centered : TRUE
9 % Recentered : FALSE
10 %Number of blocks : 11
11 %Block size : 279
12 %Number of blocks : 11
13 %p-value for T : 0.4130131
14 %p-value for I+R : 0.1787949
15 %p-value for T+I+R : 0.1801353

```

3.3. Aplicación de la prueba de Priestley-Subba Rao

Se fragmentaron los registros en ventanas de 30 segundos de duración, sin traslape. Cada una de estas ventanas fue sometida al test de PSR, y se clasificó como *estacionaria en el sentido de PSR* si fue posible rechazar ($p < 0.05$) la hipótesis de no-estacionariedad. Los resultados obtenidos (una lista de las épocas que son estacionarias) se guardaron en archivos de texto para su posterior análisis. Debido a la gran variabilidad entre el tiempo que los participantes pasaron en sueño MOR, se decidió basar las comparaciones en proporciones de épocas; por ejemplo, se calculó la proporción de épocas MOR que son estacionarias para todos los participantes.

Como análisis exploratorio se graficaron en el tiempo las épocas, en todos los canales, como se muestra en la figura 3-1. Este tipo de gráficos *revelan* cierto tipo de *bloques* de épocas estacionarias o no-estacionarias. Heurísticamente se puede afirmar que éstos patrones son independientes de la prueba de PSR, y anteriormente se reportó que estos patrones suelen coincidir con la aparición de sueño MOR. Más adelante se ofrece una discusión al respecto.

En otro ámbito, se replicó la metodología usada por McEwen [22] para contrastar la afirmación de que las series de tiempo *suficiente cortas* son estacionarias. Este procedimiento consistió en repetir la clasificación de épocas variando el tamaño de ventana; los tamaños de ventana se tomaron de la forma 30×2^n segundos, para comparar con el tamaño de época recomendado por la AASM.

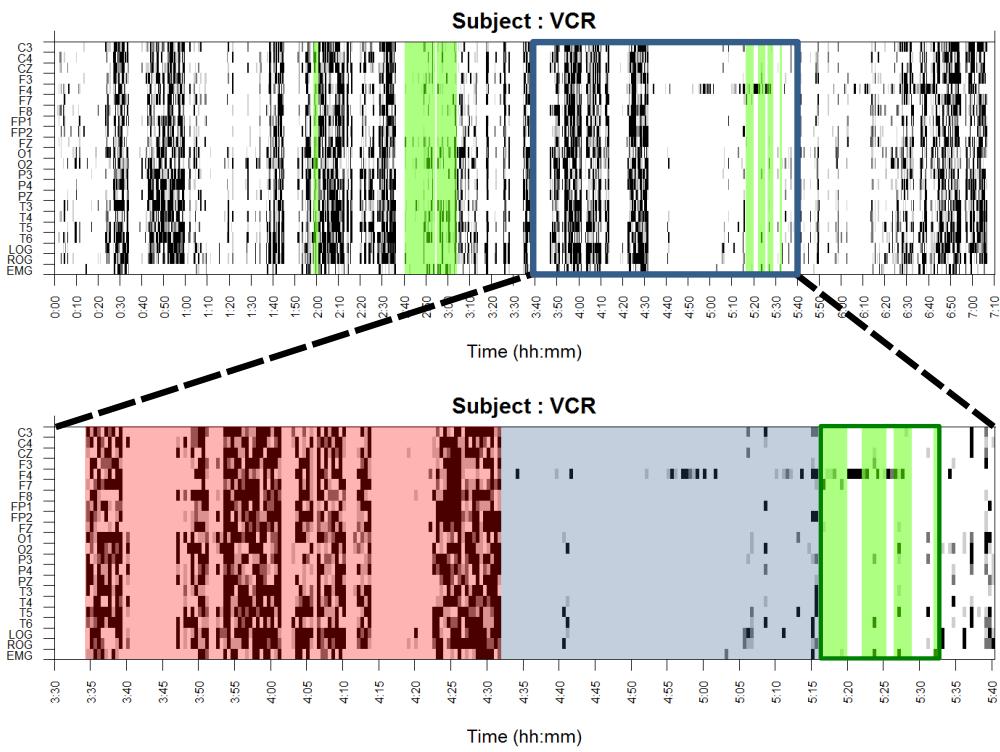


Figura 3-1: Patrones emergentes de épocas estacionarias. Arriba: Ubicación de épocas estacionarias en el tiempo. Se ha resaltado en verde las épocas de sueño MOR. Abajo: Patrón sugerido: épocas estacionarias (rojo), no-estacionarias (azul), sueño MOR (verde)

Usando la clasificación de épocas estacionarias, obtenida para diferentes tamaños de ventana, se construyeron más graficos sobre la ubicación de épocas estacionarias en el tiempo. Estos nuevos gráficos, como el de la figura 3-3, refuerzan heurísticamente la hipótesis de que los patrones son significativos fisiológicamente.

Cabe destacar que la aplicación *per se* de la prueba fue efectuada usando el software estadístico R [33]. En particular, se utilizó la implementación incluida en el paquete `fractal` [7] bajo la función `stationarity`.

3.3.1. Espectro de potencias

Adicionalmente a la clasificación de épocas como estacionarias, se calculó su espectro de potencia. Como una metodología común, se calculó el **espectro de banda ancha**, es decir, la potencia total y relativa correspondientes a las frecuencias que caracterizan las ondas delta, theta, alfa, beta y gamma (ver cuadro 2.1).

Usando los espectros de banda ancha se ha calculado el coeficiente de enlentecimiento R_E , definido en la expresión 3.1; se dio especial atención al sueño MOR. Esta cantidad fue elegida debido a que se ha reportado como un posible marcador de deterioro cognitivo en adultos mayores [3].

Como se discute posteriormente, los bloques de épocas estacionarias están relacionados a bloques cuyo espectro de potencia son distintos. Así mismo son diferentes los coeficientes R_E calculado para estos bloques.

$$R_{\text{lento}} = \frac{\text{potencia}_\delta + \text{potencia}_\theta}{\text{potencia}_\alpha + \text{potencia}_\beta} \quad (3.1)$$

Sujeto VCR | Grupo Nn

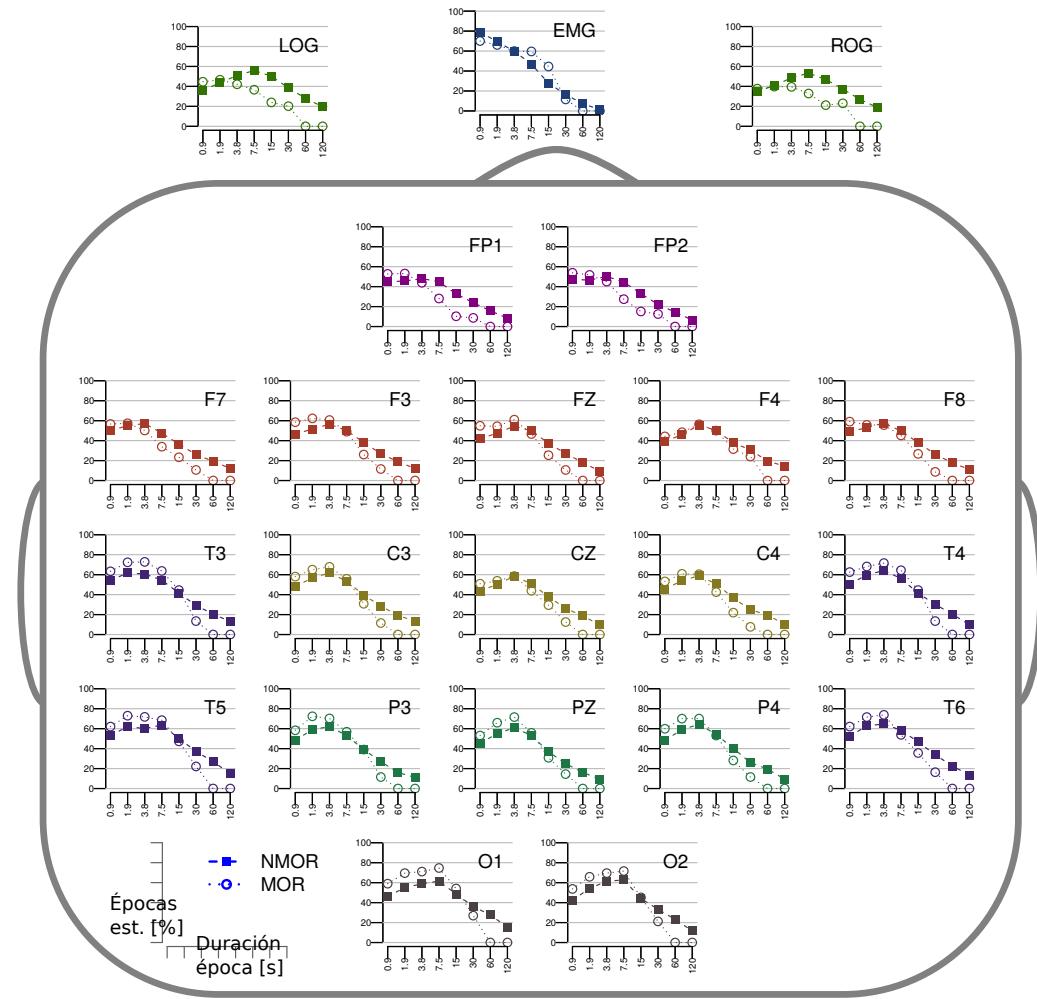


Figura 3-2: Cambio en el porcentaje de épocas esacionarias conforme el tamaño de ventana

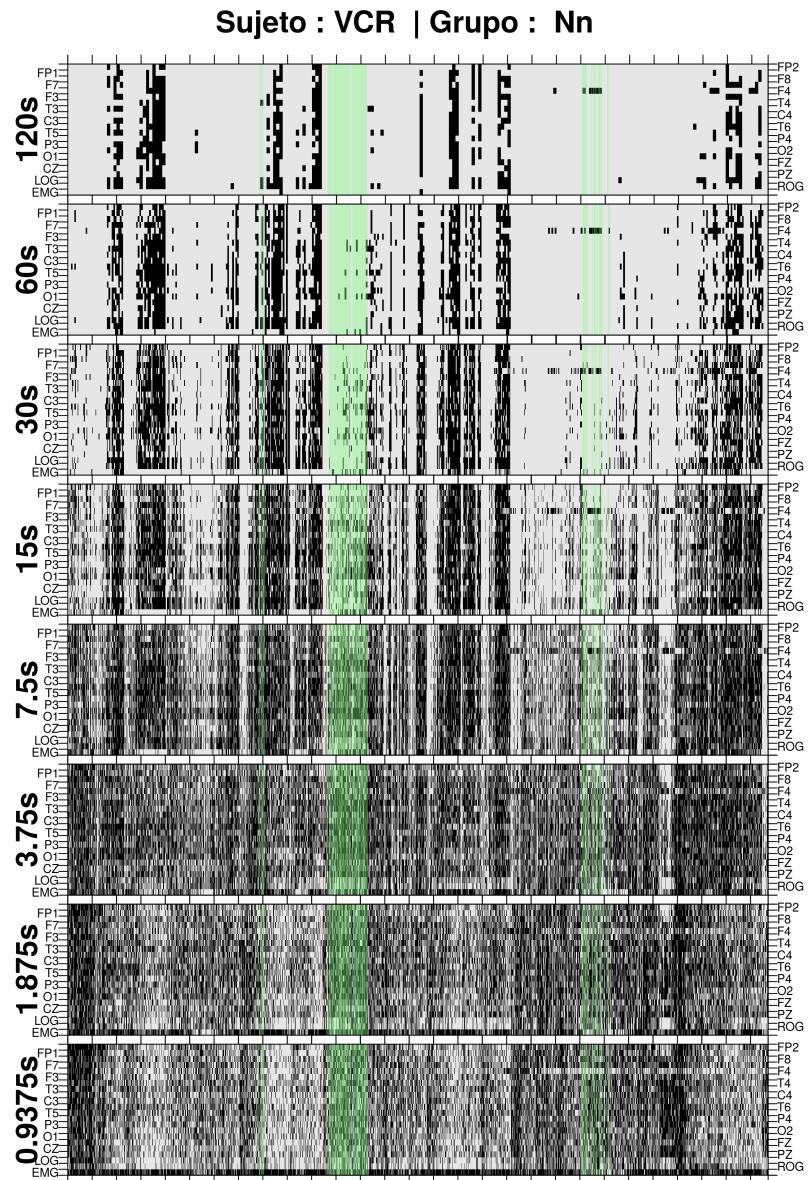
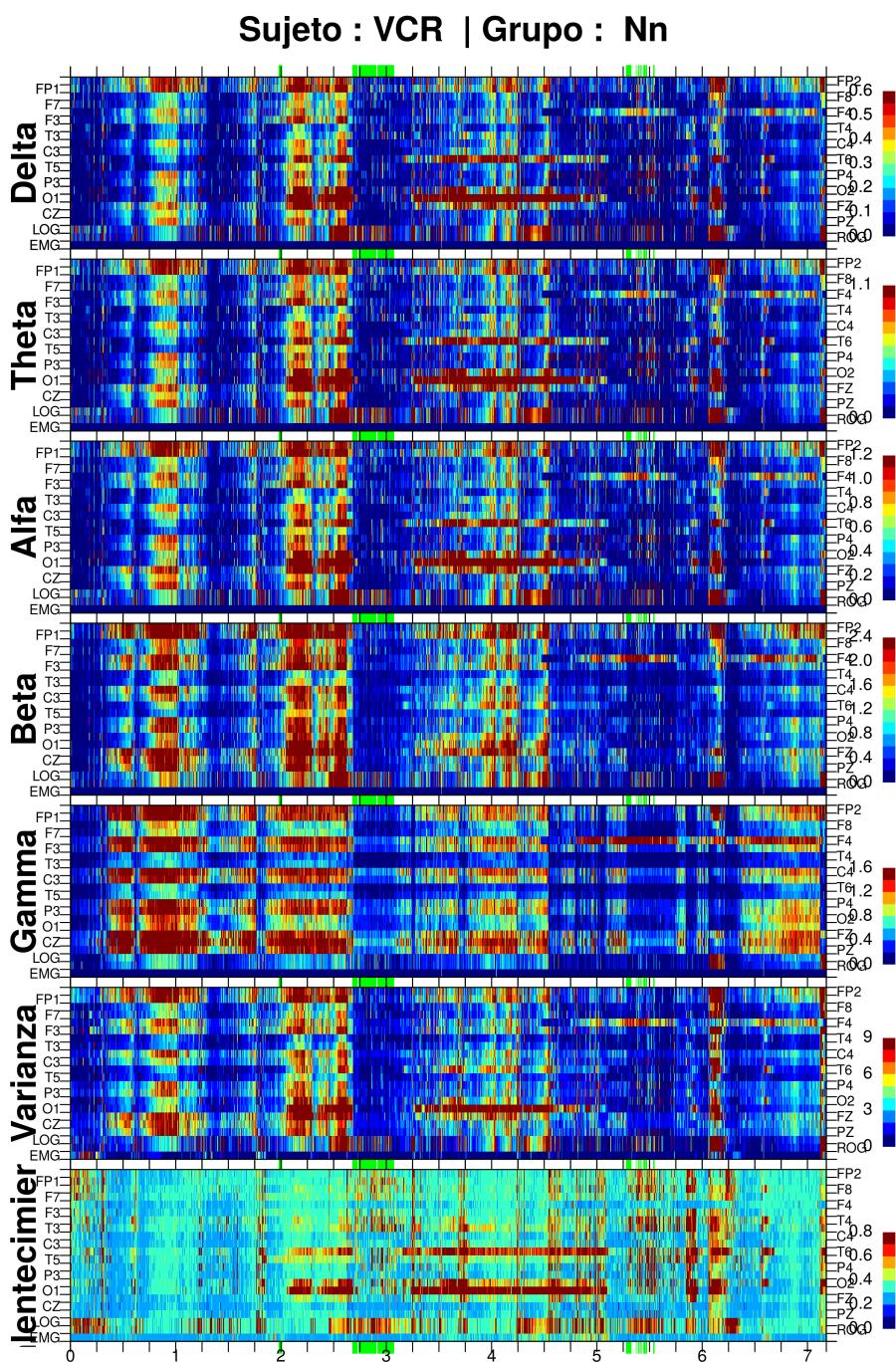


Figura 3-3: Distribución en el tiempo de ventanas estacionarias, usando diferentes tamaños de ventana



Capítulo 4

Resultados

4.1. Estacionariedad en sueño MOR

Se comparó si en sueño MOR era más frecuente la estacionariedad que en otras etapas de sueño, para lo cual se usó la prueba χ^2 para proporciones sobre las épocas (30 segundos) estacionarias en MOR y NMOR. La diferencias encontradas no mostraron patrones consistentes claros entre los sujetos salvo por los canales LOG y ROG ($p < 0.05$), que presentan proporciones mayores de épocas estacionarias durante sueño MOR (ver figura ??). Esto puede ser explicado por los movimientos oculares rápidos, característicos de dicha etapa de sueño.

Para corroborar la consistencia de las diferencias en LOG y ROG, se repitió la comparación a nivel grupal usando la prueba U de Mann-Whitney y se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) para el grupo Nn en los canales C4, F7, FP1, FP2, LOG y ROG, mientras que en el grupo Mn sólo se observaron tales diferencias en FP1, LOG y ROG (ver figura 4-1); las diferencias en la región frontal podrían ser fisiológicamente relevantes, ya que típicamente se asocia a la corteza frontal con la toma de decisiones.

El que se encontraran diferencias significativas para el grupo Nn, pero que no se encontraron en el grupo Mn, sugiere que éstas pueden estar asociadas con el deterioro cognitivo. Para probar tal hipótesis se comparó grupalmente la proporción de épocas estacionarias, tanto en sueño MOR como NMOR (ver figura 4-2); no se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$).

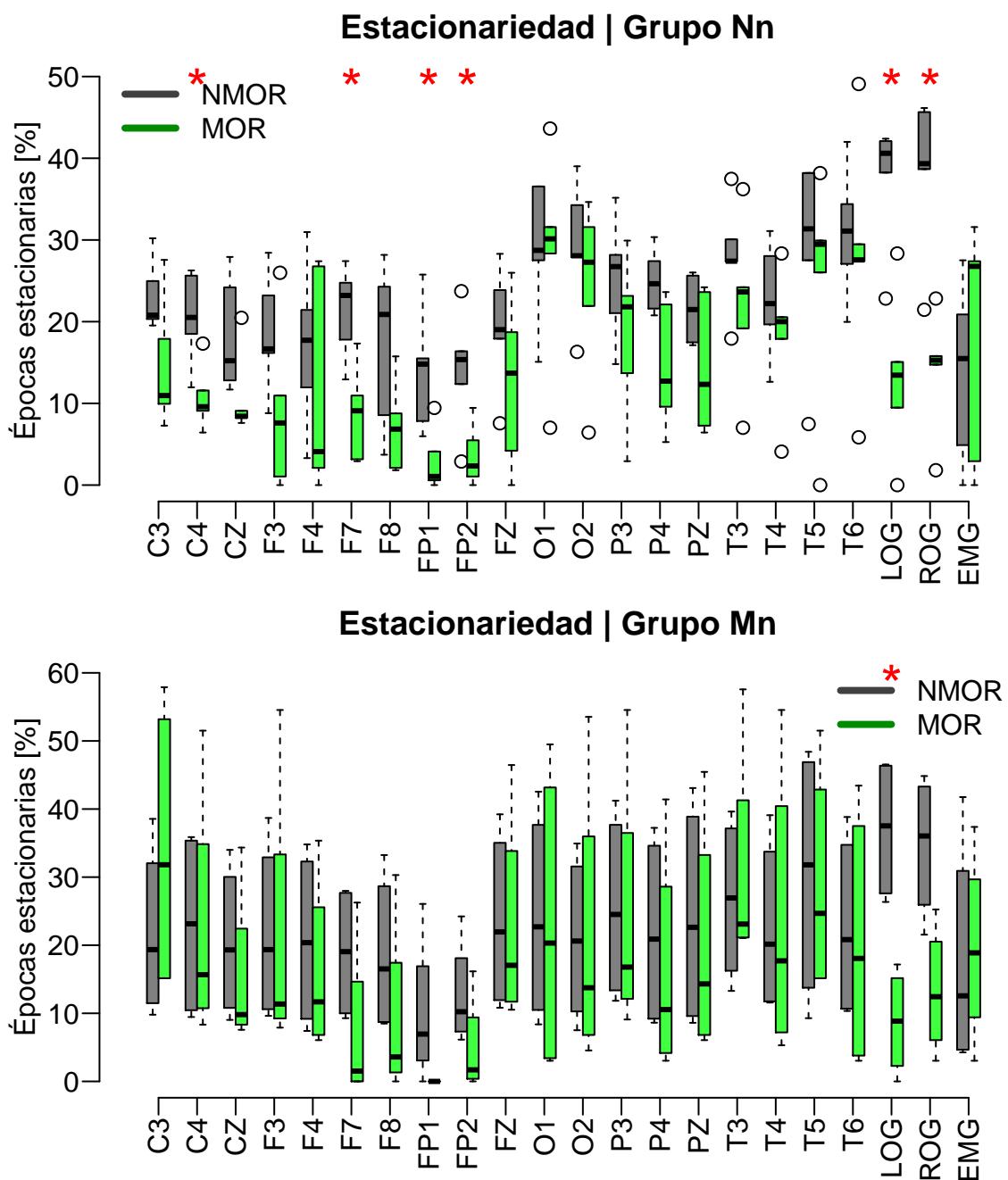


Figura 4-1: Proporciones de épocas estacionarias, durante sueño MOR y NMOR

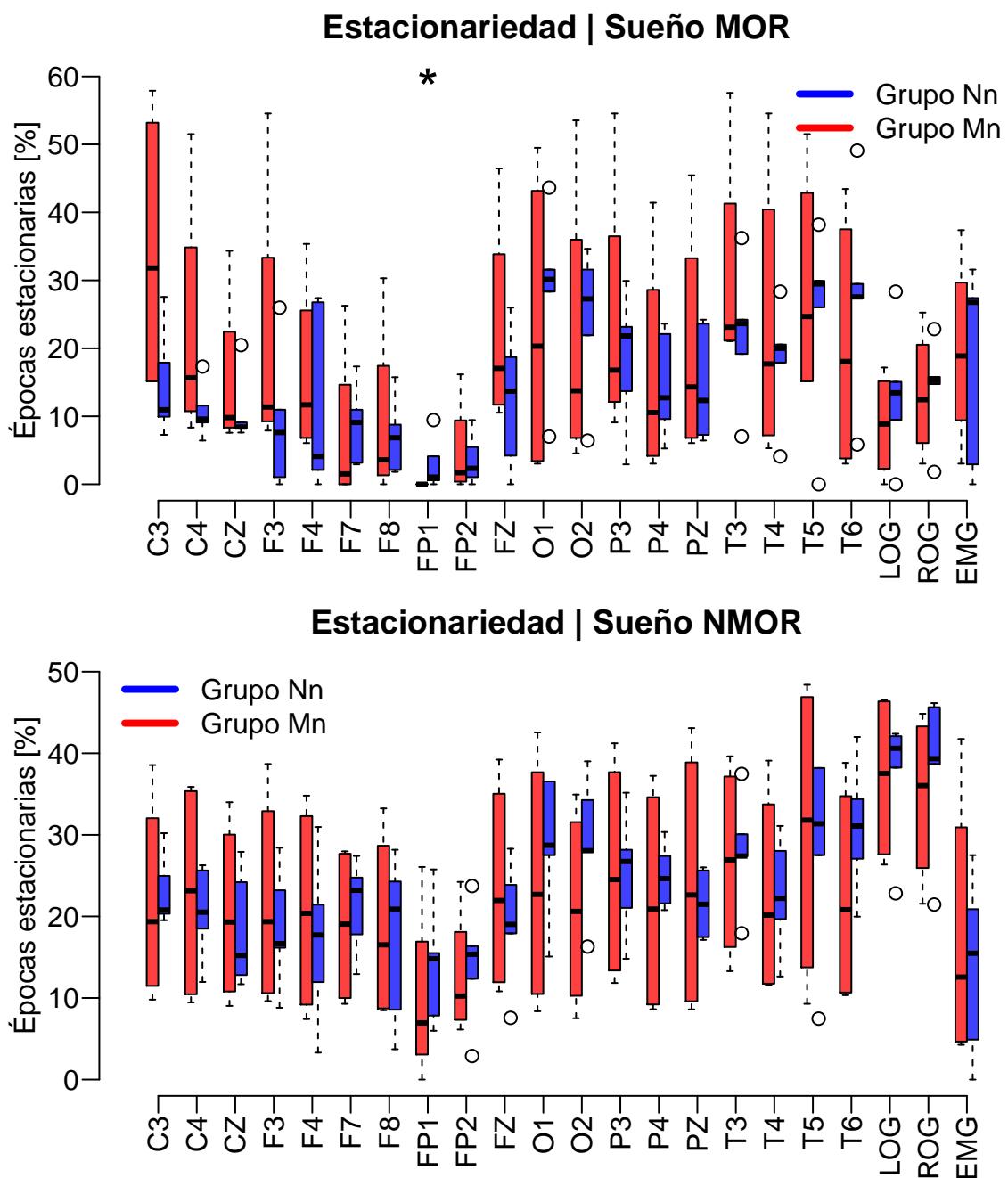


Figura 4-2: Proporciones de épocas estacionarias, grupos CTL y PDC

4.2. Discusión

Una práctica común en el análisis de señales electrofisiológicas es el suponer que una serie de tiempo *suficientemente* corta pueda considerarse estacionaria, cuando menos en el sentido débil; anteriormente se ha señalado que se trata de un efecto de muestras pequeñas [23], y paralelamente se han incorporado a los diseños experimentales motivos para mantener este supuesto [16].

Este trabajo parte de la hipótesis de que adultos mayores con PDC presentan en mayor medida estacionariedad débil en sus registros de PSG; al comparar sujetos de los grupo Nn (control) y Mn (PDC), no se observaron cambios significativos en la porción de tiempo durante la cual el registro de PSG se comporta como débilmente estacionario. Esto puede interpretarse como que los cambios en la corteza cerebral durante el deterioro cognitivo, no provocan que la señal se vuelva más *simple* en el sentido de *volverse* estacionaria.

Comparando grupalmente la cantidad de épocas estacionarias durante MOR y NMOR, se encontró que en el grupo Nn había diferencias significativas en sitios de la región frontal y que no eran presentes en el grupo Mn; para poder establecer una relación con el PDC haría falta un mayor grupo muestral, o bien nuevos registros de PSG para los mismos sujetos, o incluso analizar registros de EEG durante otro tipo de actividades y confirmar las diferencias encontradas.

Cabe destacar que la evidencia aportada indica que el PSG es un conjunto de señales que se comportan como no-estacionarias durante la mayor parte del sueño, lo cual confirma el supuesto usual de que las señales de origen biológico son por naturaleza no-estacionarias.

4.2.1. Efecto del tamaño de las época

Como se mencionó anteriormente, el uso de épocas de 30 segundos está motivado por las recomendaciones de la AASM para clasificar, de manera estandarizada, las etapas de sueño en registros de PSG [12]. Debido a un error técnico, en una etapa temprana de este trabajo se usaron épocas de 10 segundos para algunos análisis, una inconsistencia que eventualmente fue corregida. Al efectuar los análisis descritos con otro tamaño de época, se produjeron resultados que distan bastante de los finales, razón por la cual pareció conveniente investigar más este fenómeno.

En el apéndice X se explica que si disminuye el tamaño de época el test de PSR

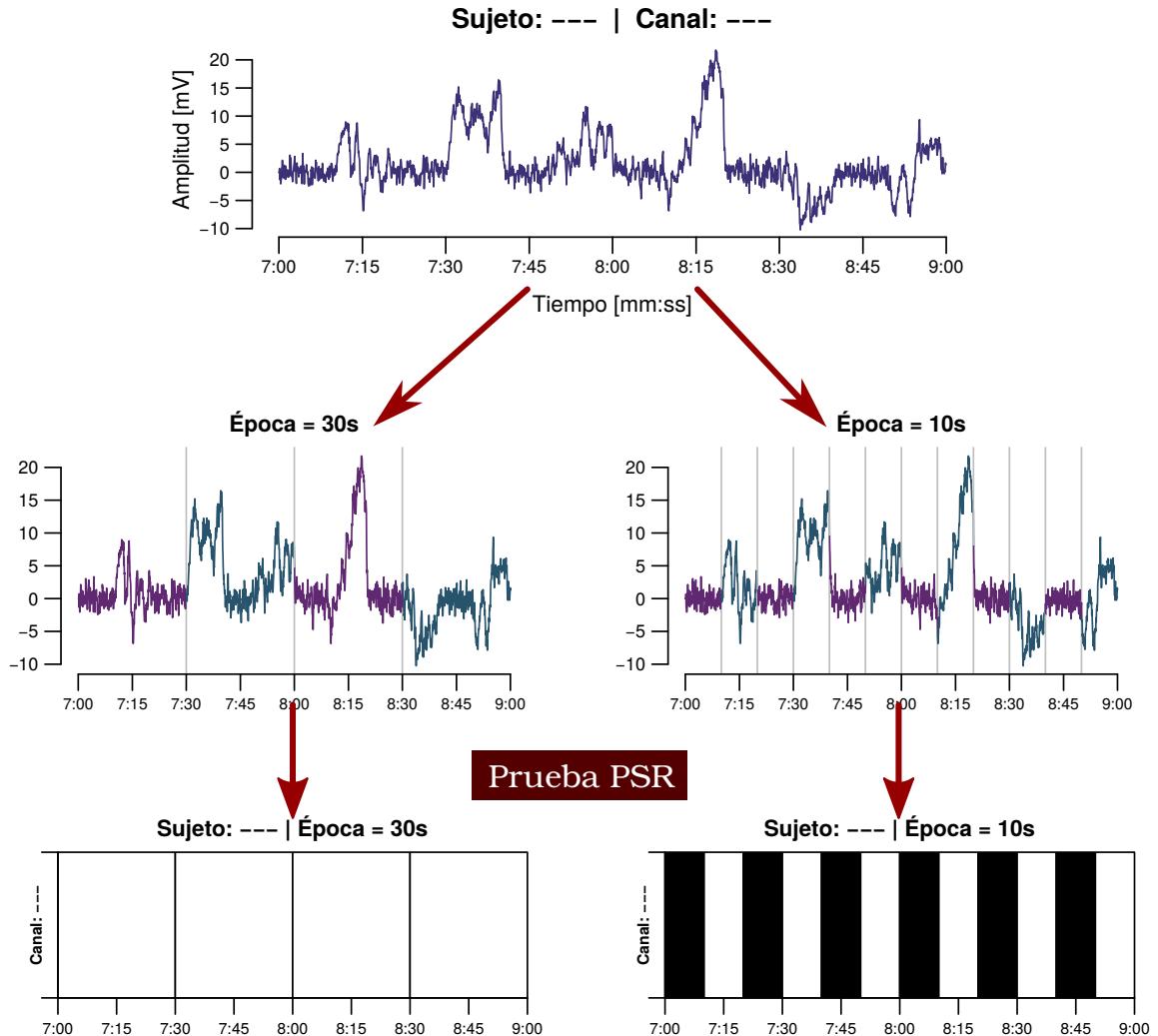


Figura 4-3: Efecto del tamaño de ventana sobre la clasificación de estacionariedad

disminuye su potencia, de modo que es más propensa a dar falsos negativos (rechazar la hipótesis de estacionariedad cuando debía aceptarse); entonces, en épocas más pequeñas debería haber más épocas clasificadas como no-estacionarias. Sin embargo, al *graficar* la estacionariedad para diferentes tamaños de época (figura 3-3) ocurre que es más frecuente el efecto contrario.

Se propone que este efecto puede ser explicado si los registros de PSG son **localmente estacionarios**, una propiedad introducida por Dahlhaus [9] y que consiste en que un proceso no-estacionario pueda ser aproximado a trozos *ensamblando* procesos estacionarios definidos para intervalos pequeños de tiempo. Esta caracterización del

EEG ha sido usada anteriormente de manera fructífera pero problemática [??].

En el contexto particular del presente trabajo, la presencia de estacionariedad local puede ser explicada fisiológicamente por el contenido heterogéneo de ritmos cerebrales de las etapas de sueño; como ejemplo, en la etapa N3 aparecen husos de sueño mezcladas con ritmos Alfa, de modo que es posible hallar un fragmento de época en sueño N3 con únicamente un tren de ondas Alfa o un tren de husos de sueño. Este fenómeno es ilustrado de manera esquemática en la figura 4-3.

Entonces, se propone que los registros de PSG se comportan como procesos localmente estacionarios; más aún, se propone que esta característica cambia cualitativamente en adultos mayores con PDC, para los cuales el *nivel de homogeneidad* del PSG es muy similar durante MOR y NMOR.

4.3. Conclusiones

En registros de PSG para adultos mayores, segmentados en épocas de 30 segundos, la presencia proporcional de estacionariedad débil es significativamente diferente ($p < 0.05$) durante el sueño MOR y NMOR; Estas diferencia fueron presentes para el grupo Mn en los canales C4, F7, FP1, FP2, LOG, ROG, y para el grupo Mn en los canales LOG y ROG. Estas diferencias pueden explicarse (1) en LOG y ROG por las características del sueño MOR y (2) en los canales C4, F7, FP1, FP2, por tratarse del lóbulo frontal, típicamente asociado con la toma de decisiones.

Estos resultados sugieren que el método de comparación es sensible a los cambios funcionales del cerebro al transitar entre etapas de sueño; tales cambios son menos *visibles* en presencia de PDC. Esta interpretación propuesta es consistente con [10].

Los datos recabados son evidencia que los registros de PSG en adultos mayores no pueden considerarse en general como series de tiempo estacionarias o no-estacionarias, sino que sus propiedades estadísticas cambian en el tiempo conforme se transita entre diferentes estados fisiológicos; esta característica ha sido considerada anteriormente [16], pero usualmente es ignorada en base al diseño experimental.

4.4. Trabajo a futuro

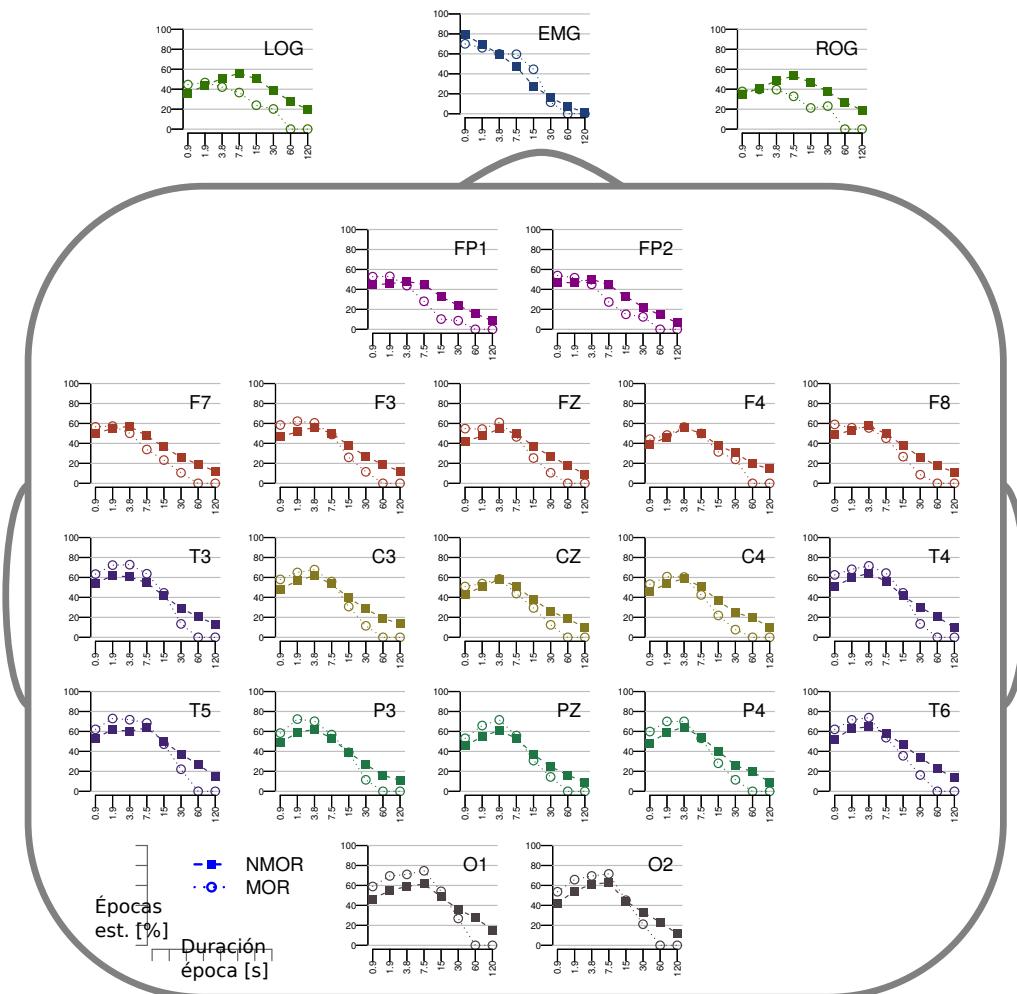
Apéndice A

Compilados gráficos

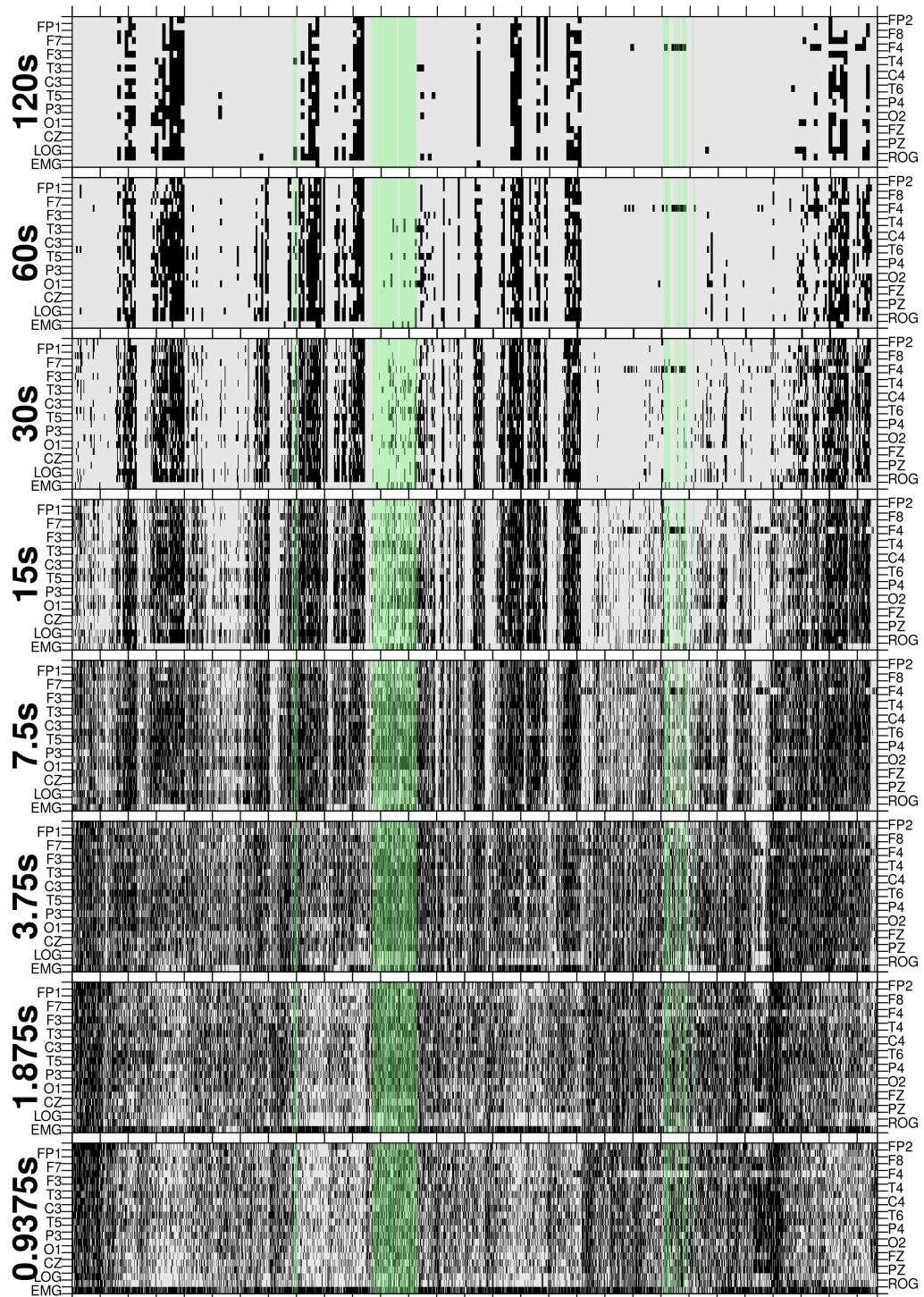
En este apéndice se muestran los compilados gráficos mencionados en la parte de resultados, y que representan la distribución temporal y pseudo-espacial de las ocurrencia de épocas PSG dentro de los registros para cada paciente.

Primeramente se presentan los compilados gráficos en los que se ha destacado el sueño MOR; posteriormente se presentan los mismos gráficos resaltando los patrones visuales propuestos, que parecen estar relacionados con la aparición de sueño MOR.

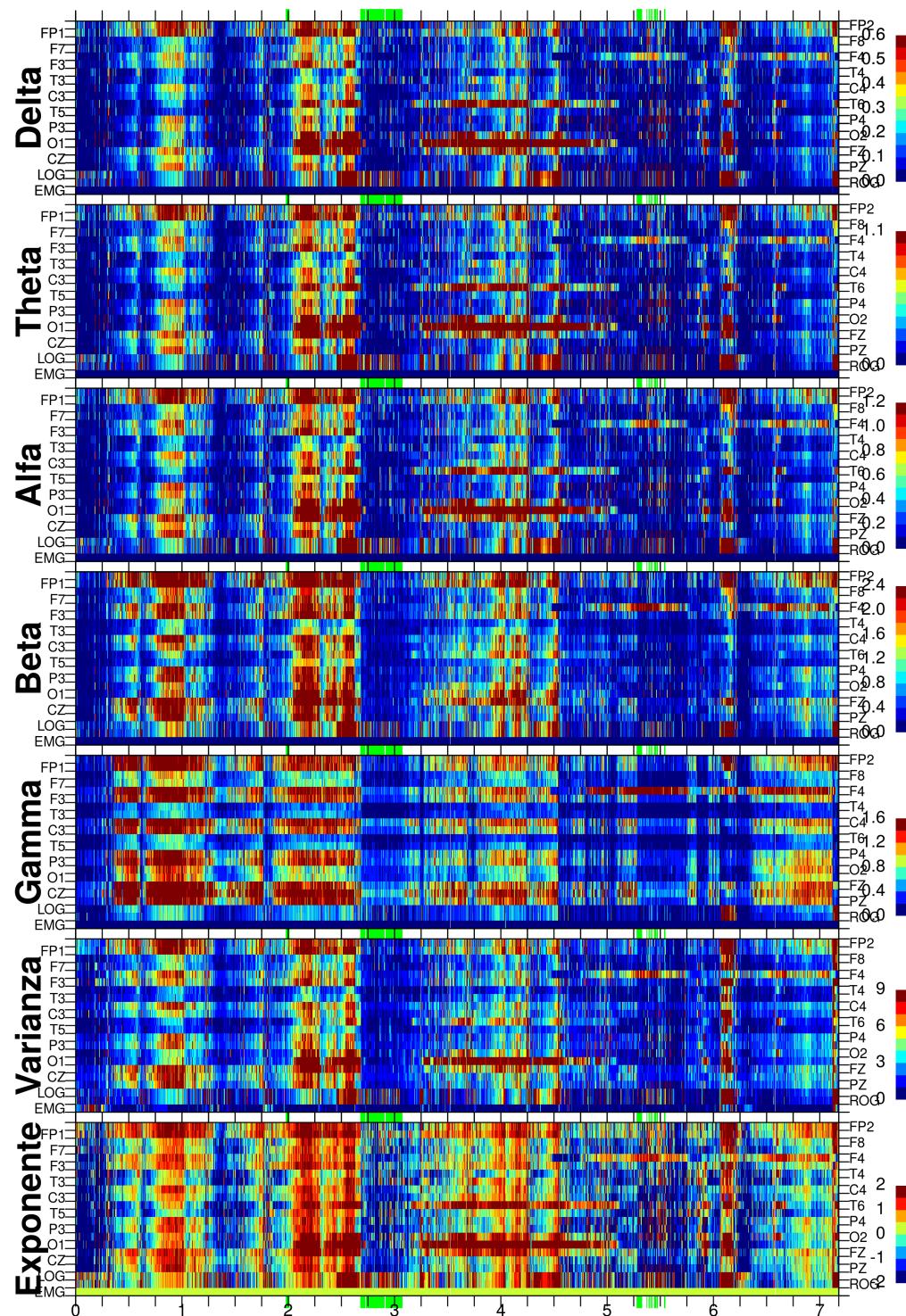
Sujeto VCR | Grupo Nn



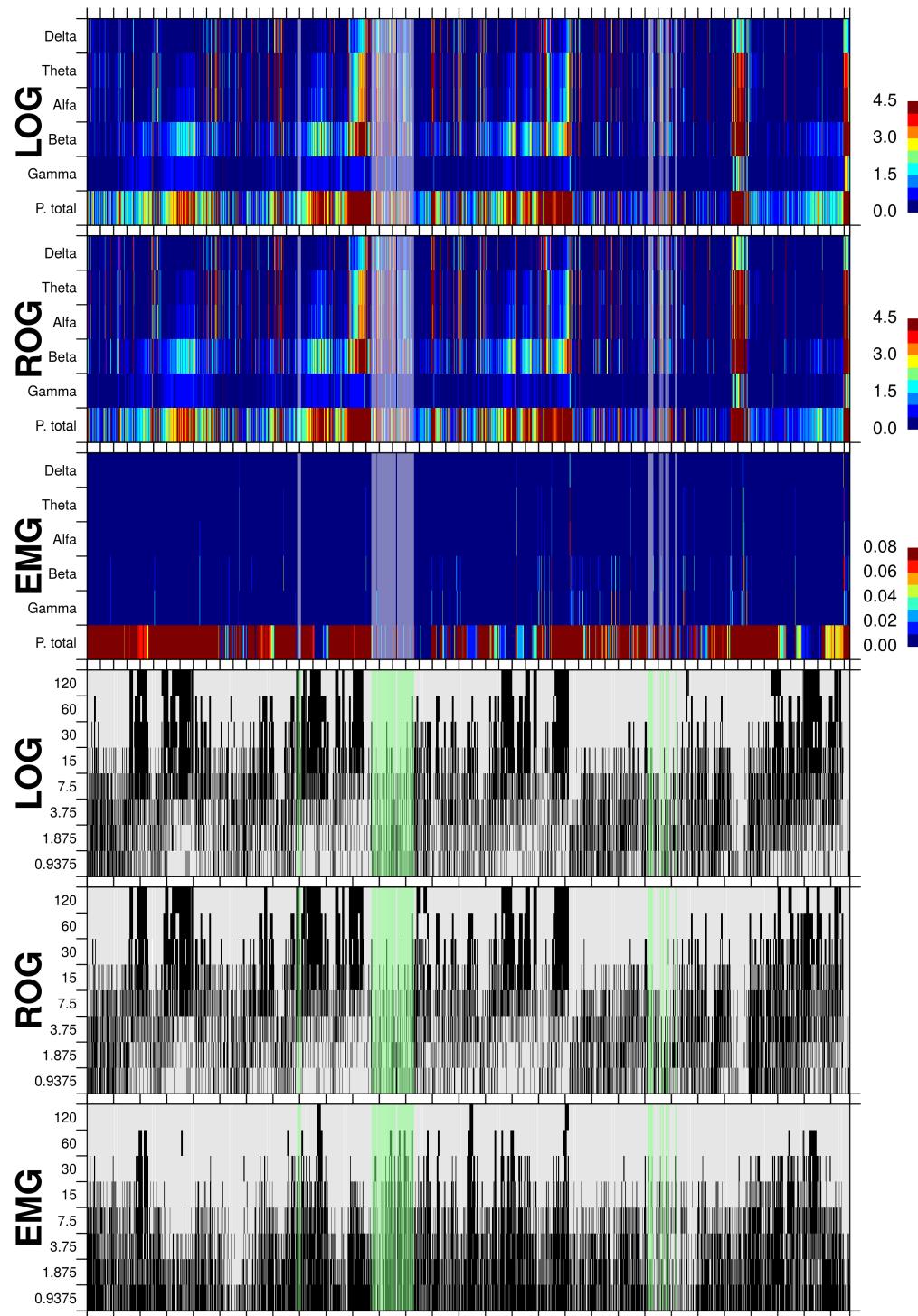
Sujeto : VCR | Grupo : Nn



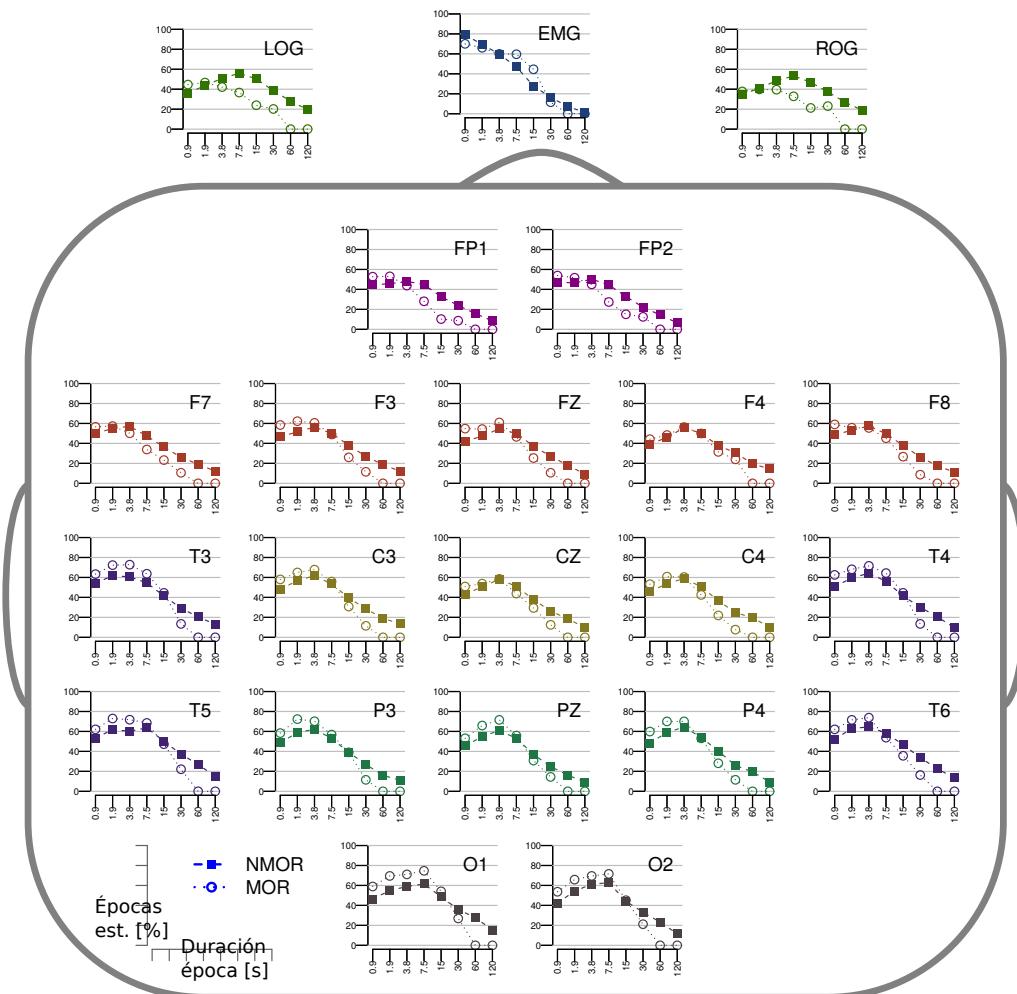
Sujeto : VCR | Grupo : Nn



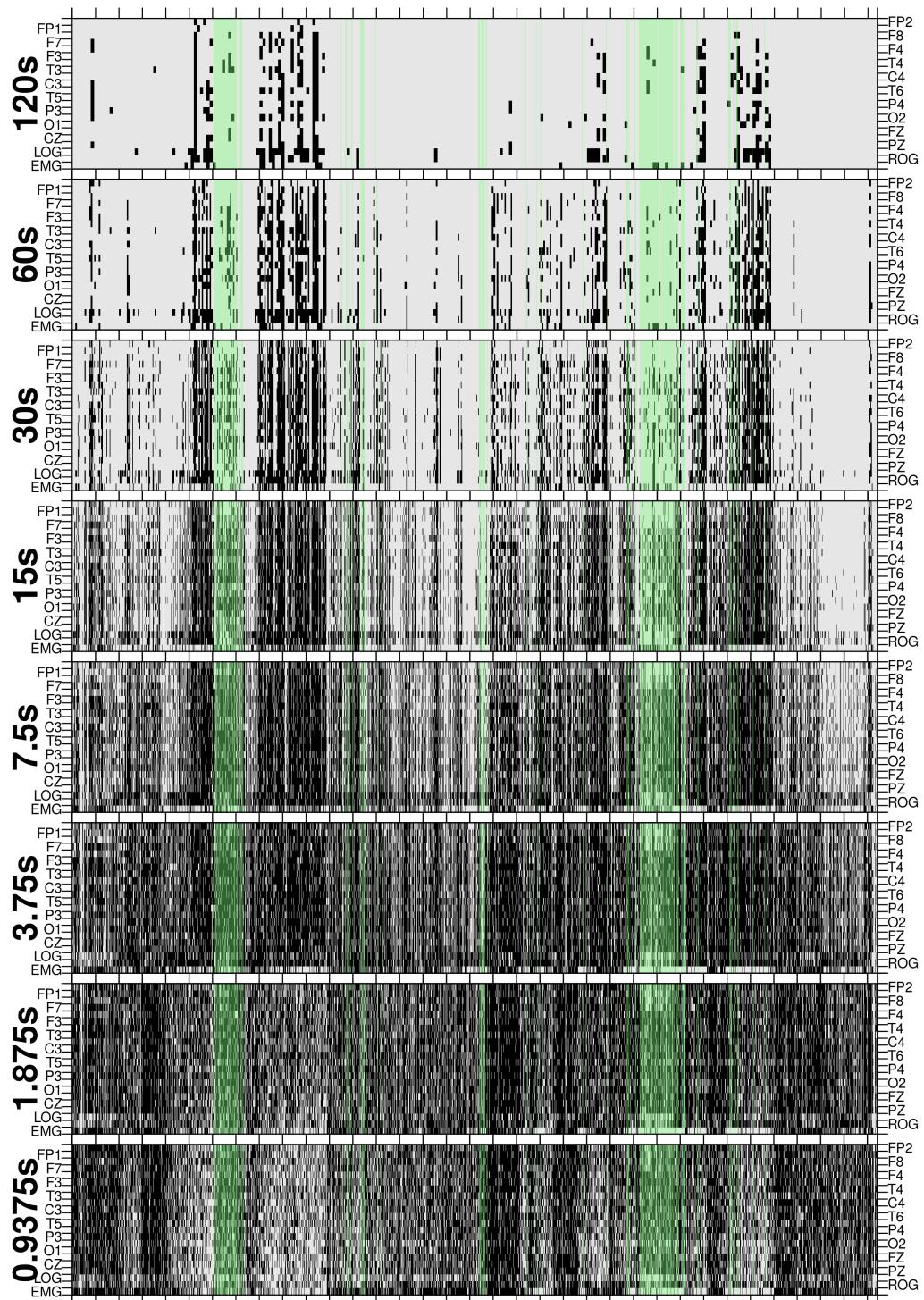
Sujeto : VCR | Grupo : Nn



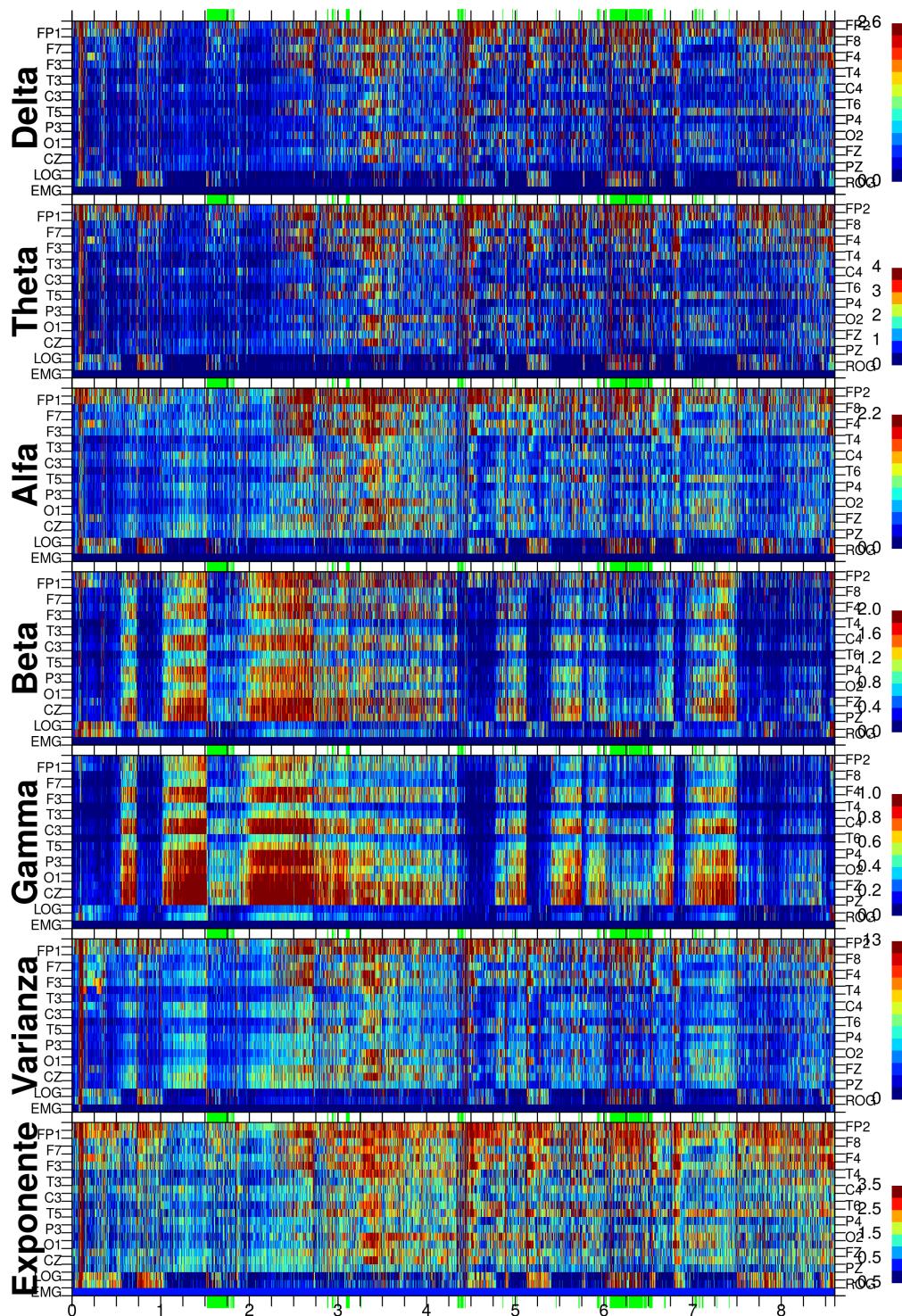
Sujeto VCR | Grupo Nn



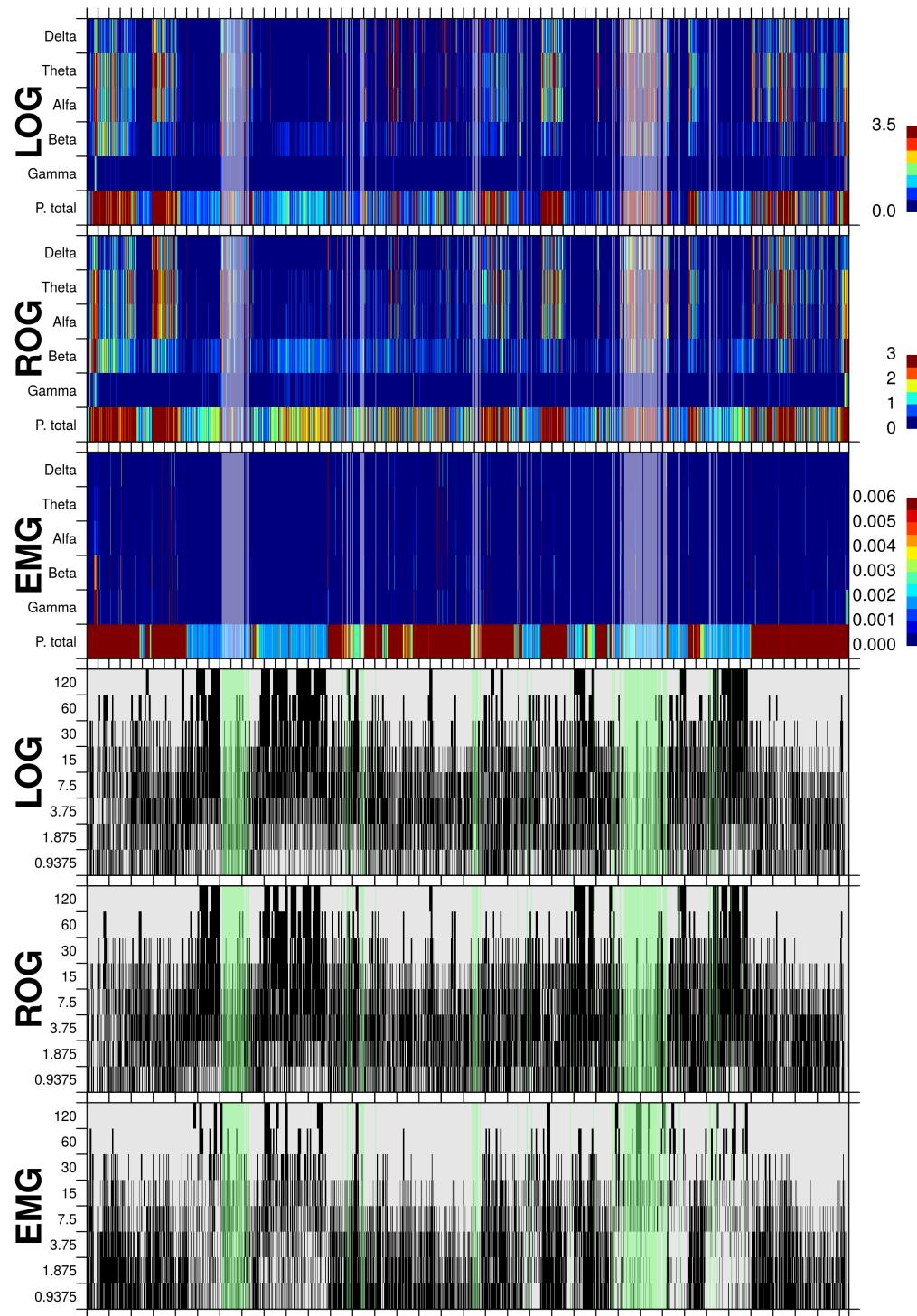
Sujeto : MJH | Grupo : Nn



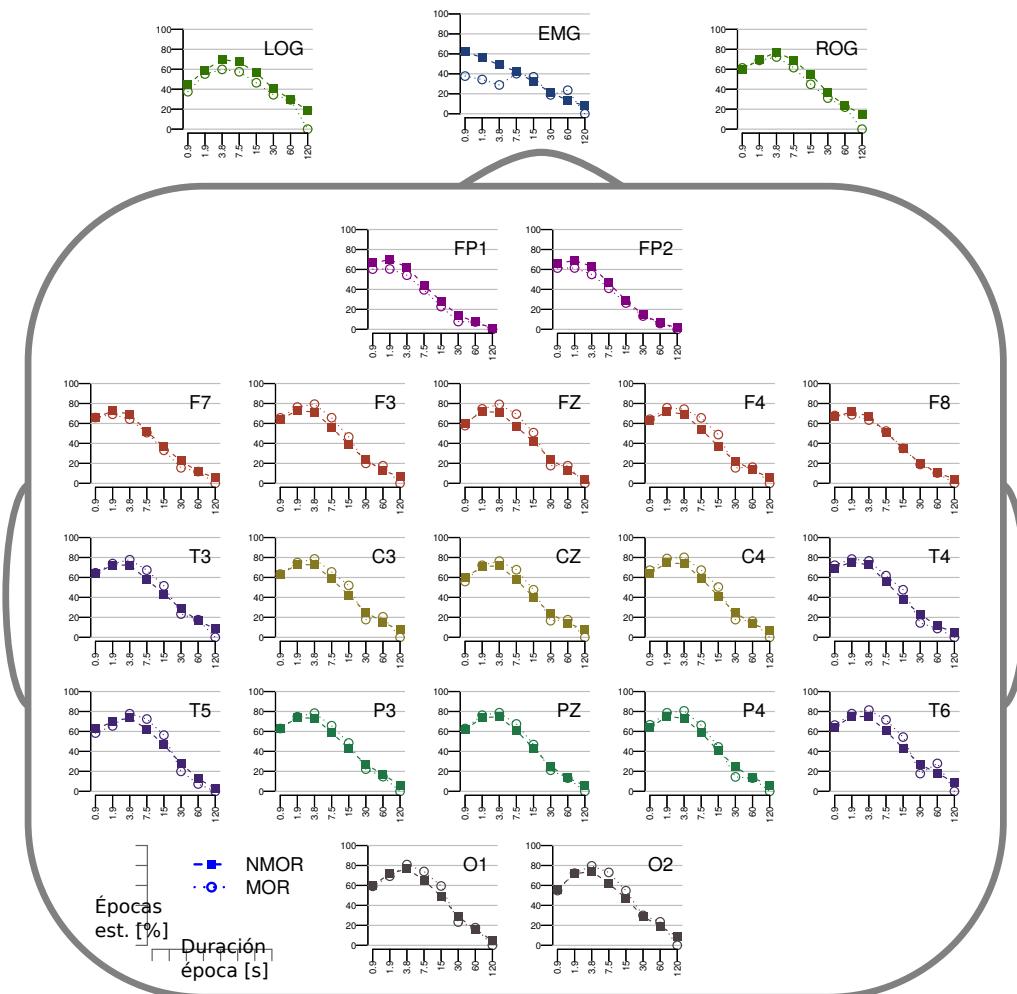
Sujeto : MJH | Grupo : Nn



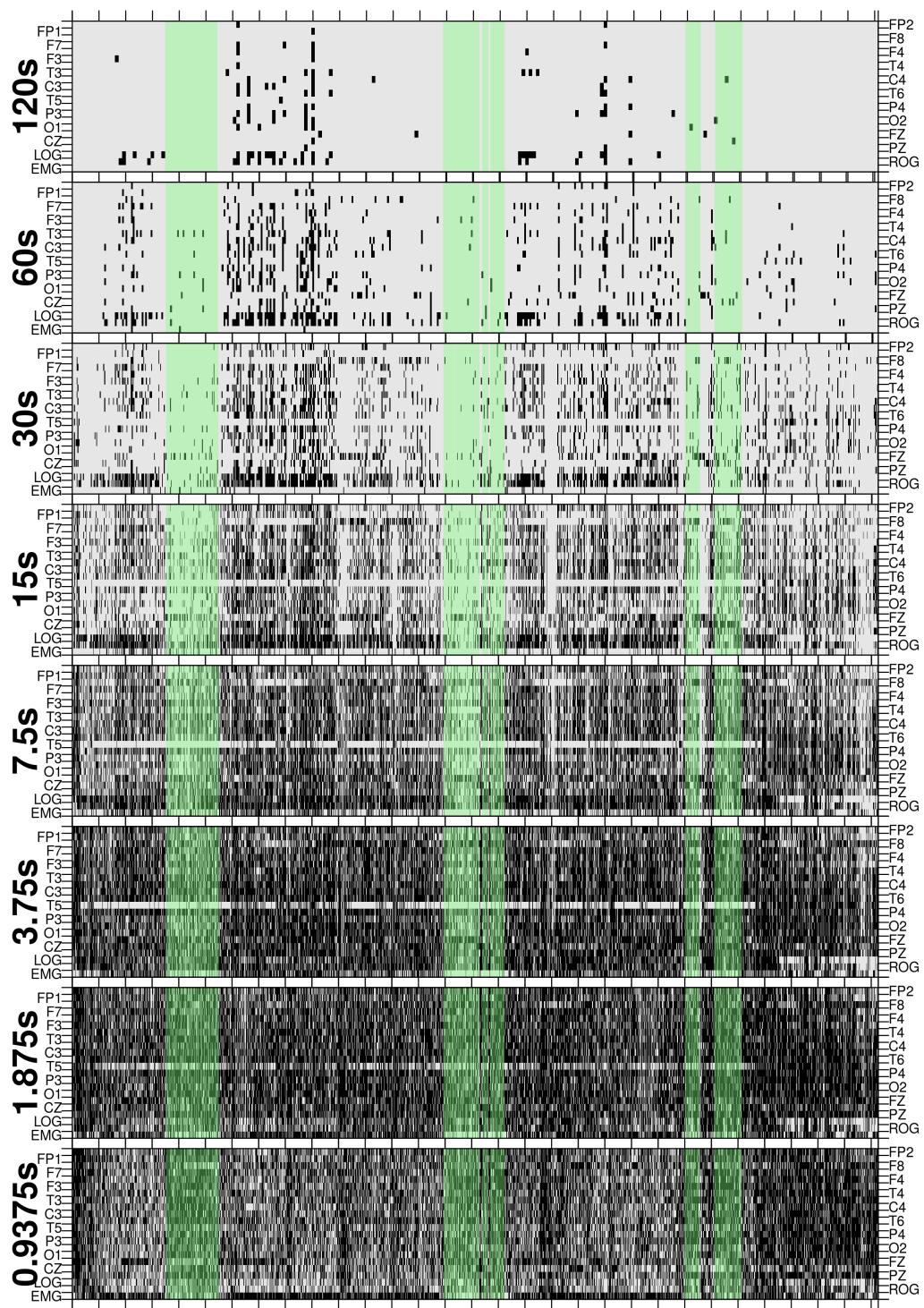
Sujeto : MJH | Grupo : Nn



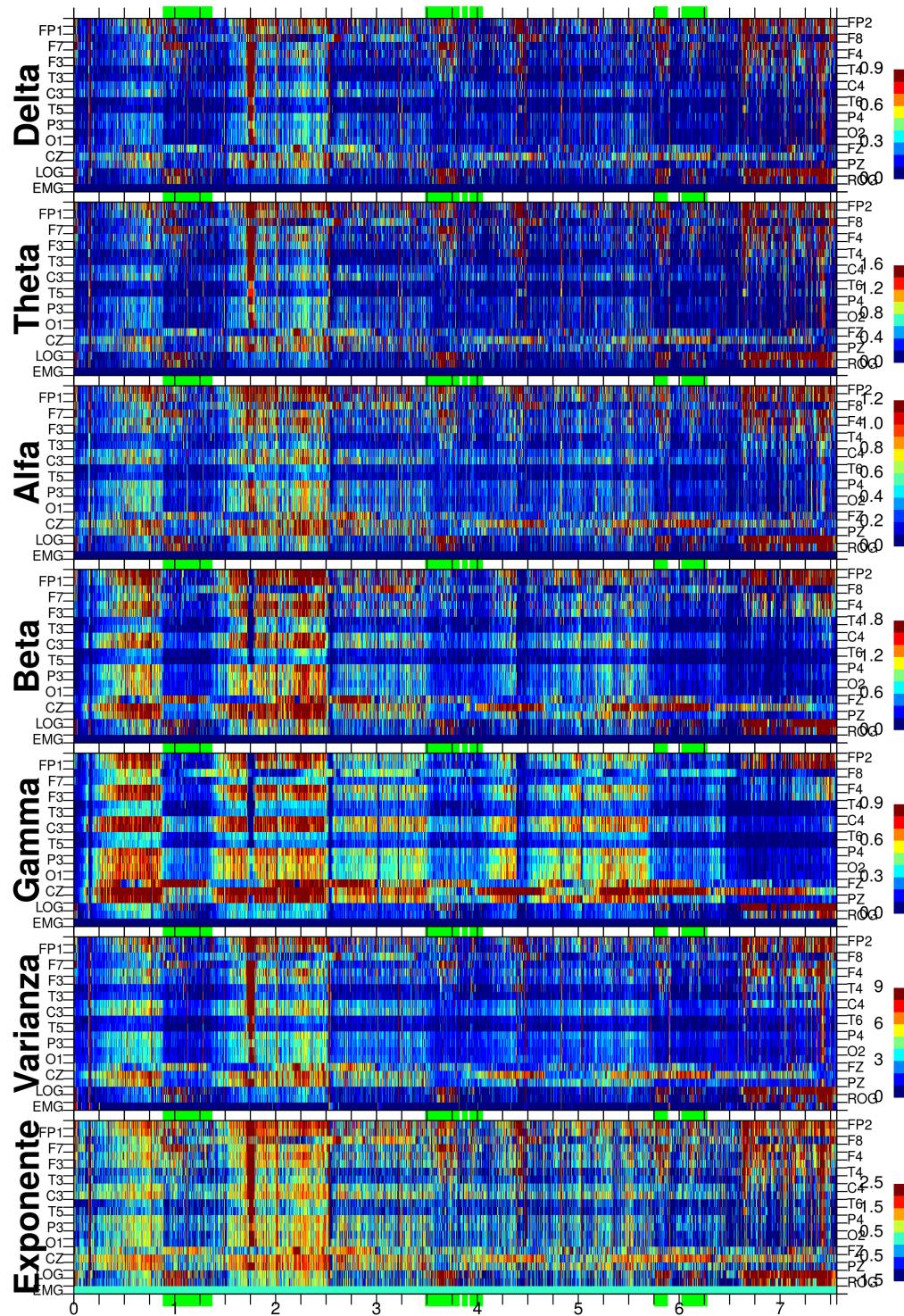
Sujeto MJH | Grupo Nn



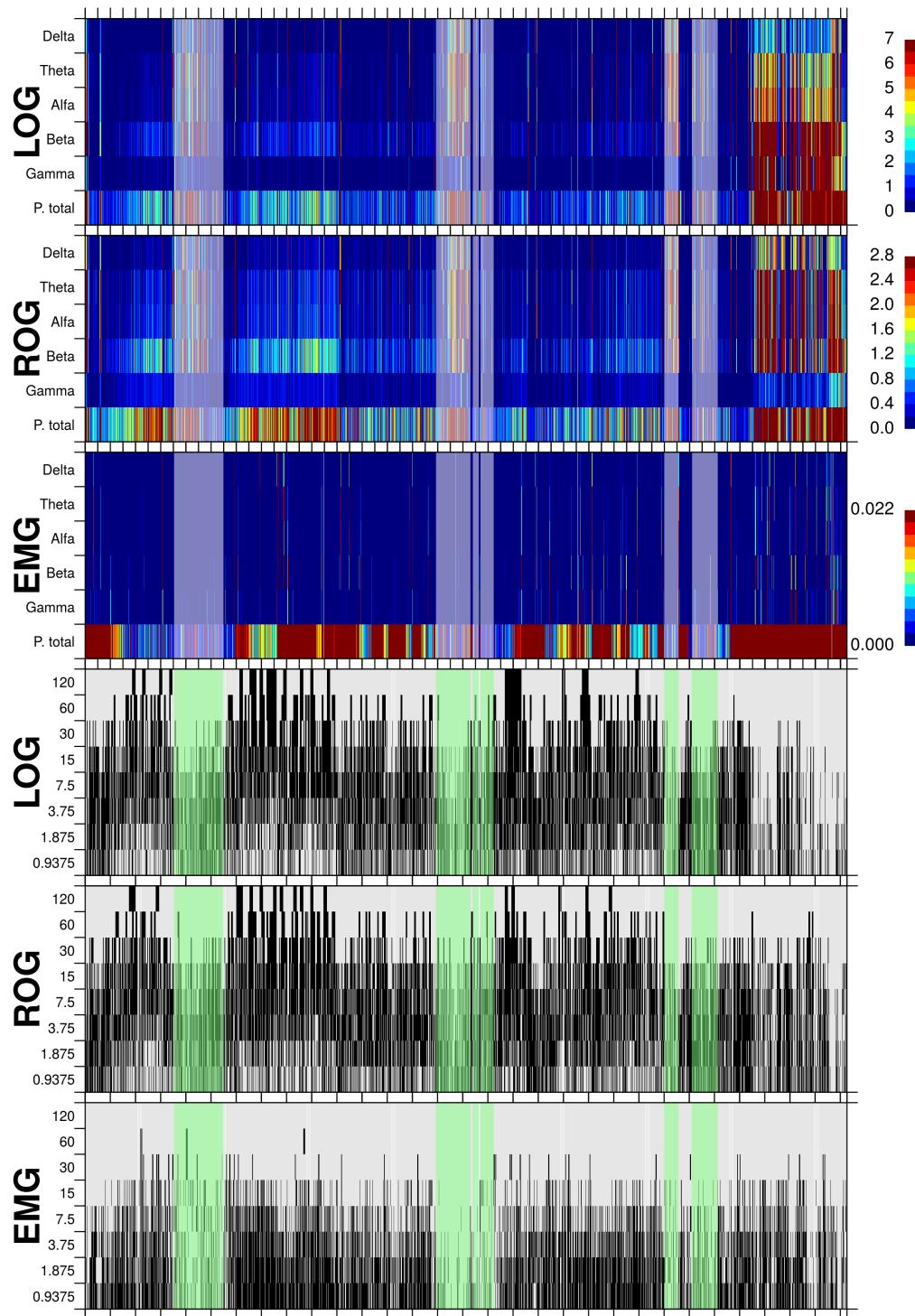
Sujeto : JAE | Grupo : Nn



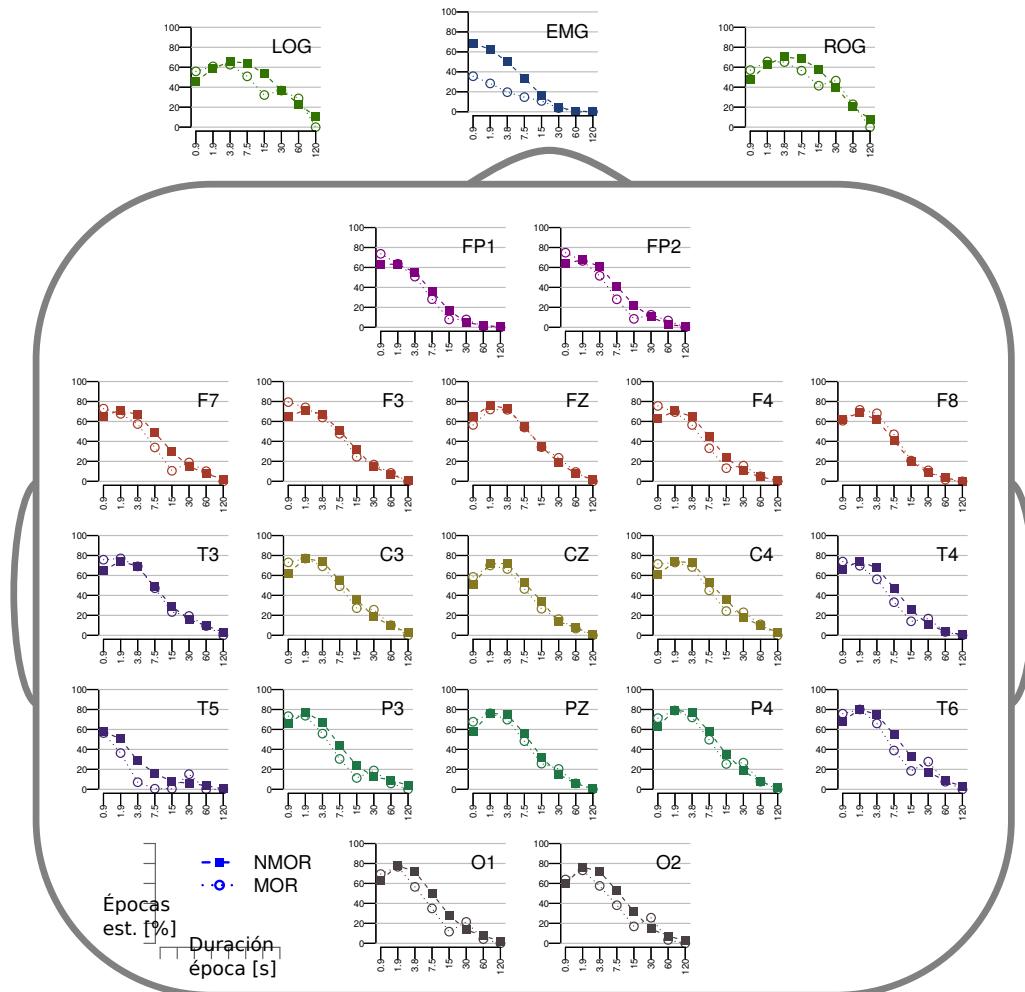
Sujeto : JAE | Grupo : Nn



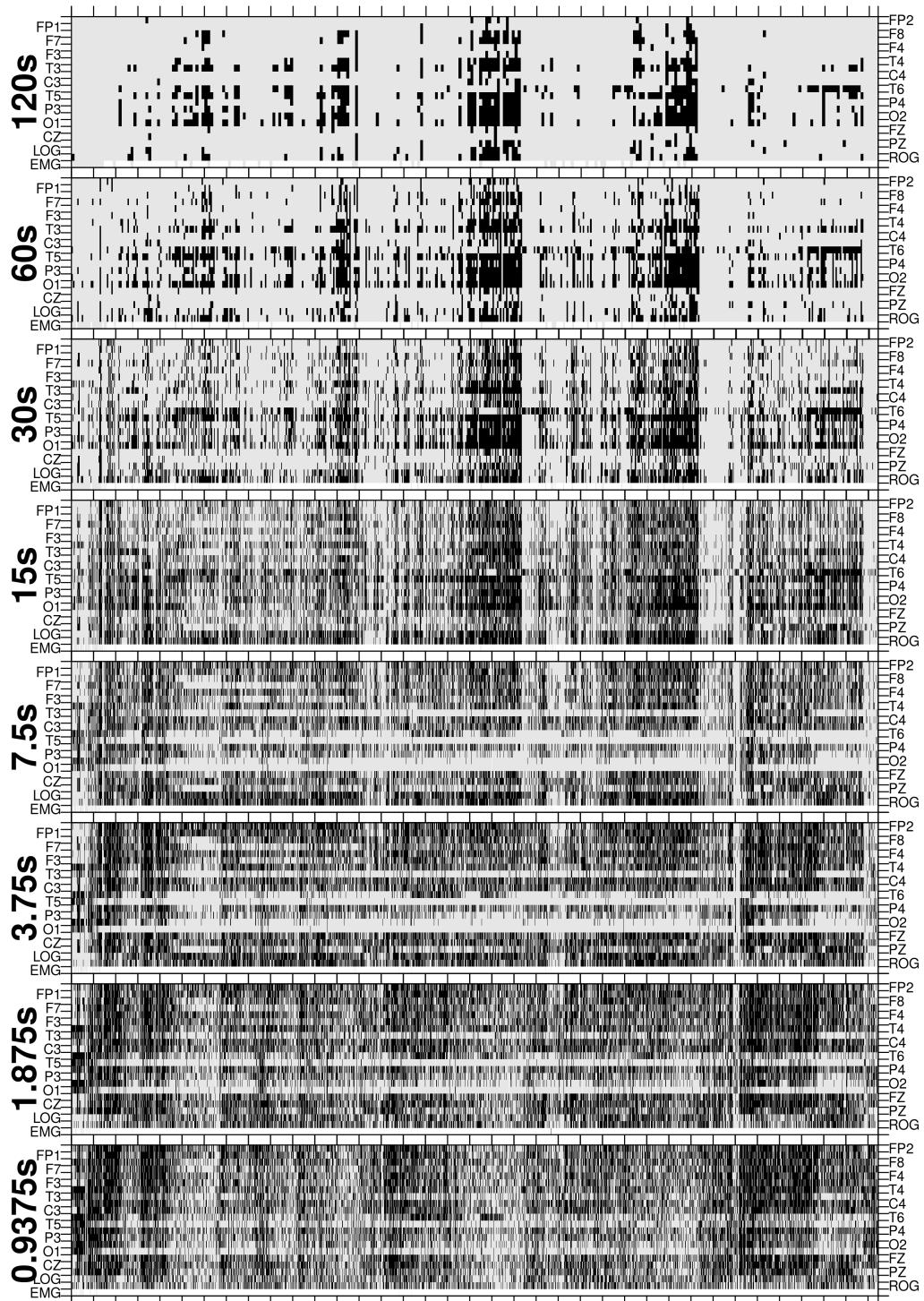
Sujeto : JAE | Grupo : Nn



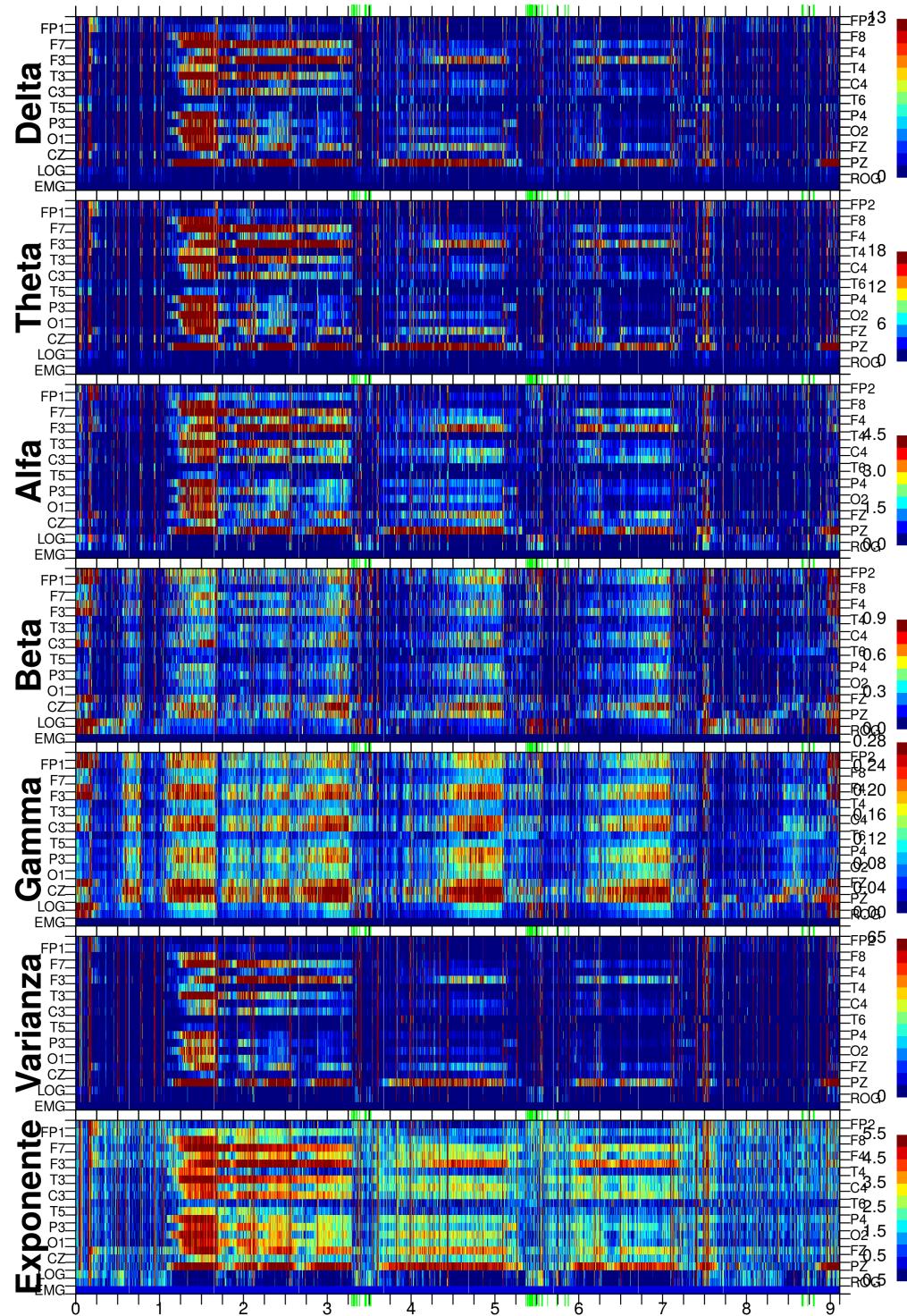
Sujeto JAE | Grupo Nn



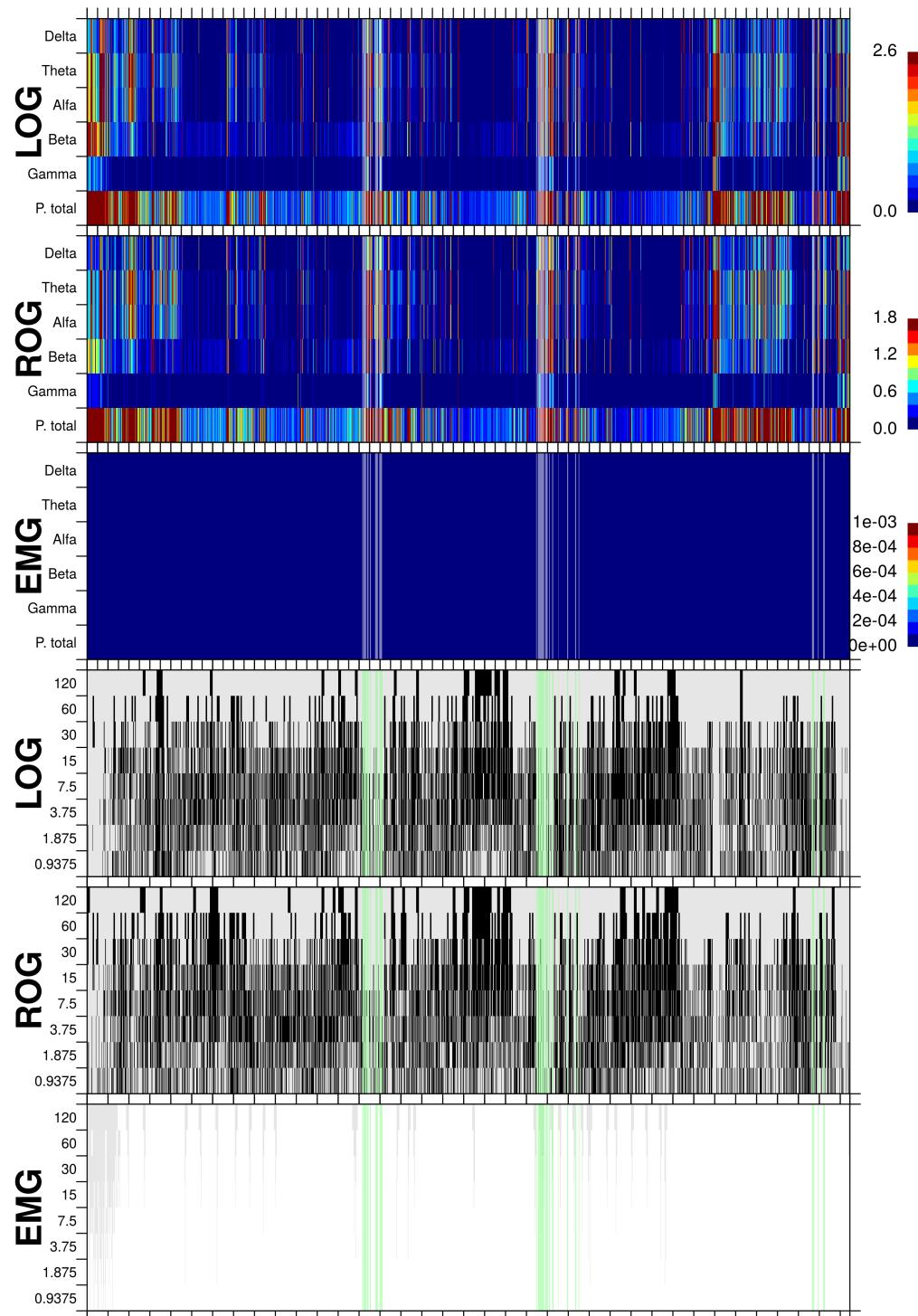
Sujeto : GHA | Grupo : Nn



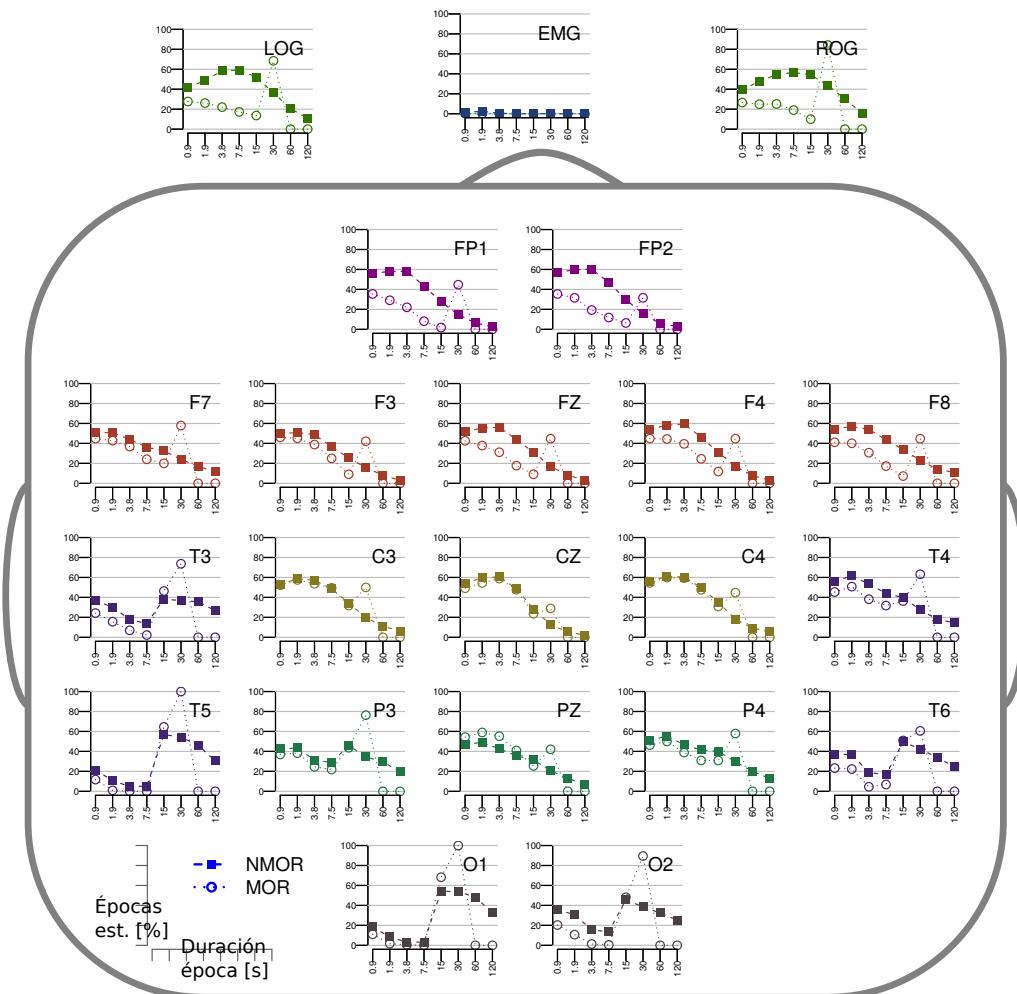
Sujeto : GHA | Grupo : Nn



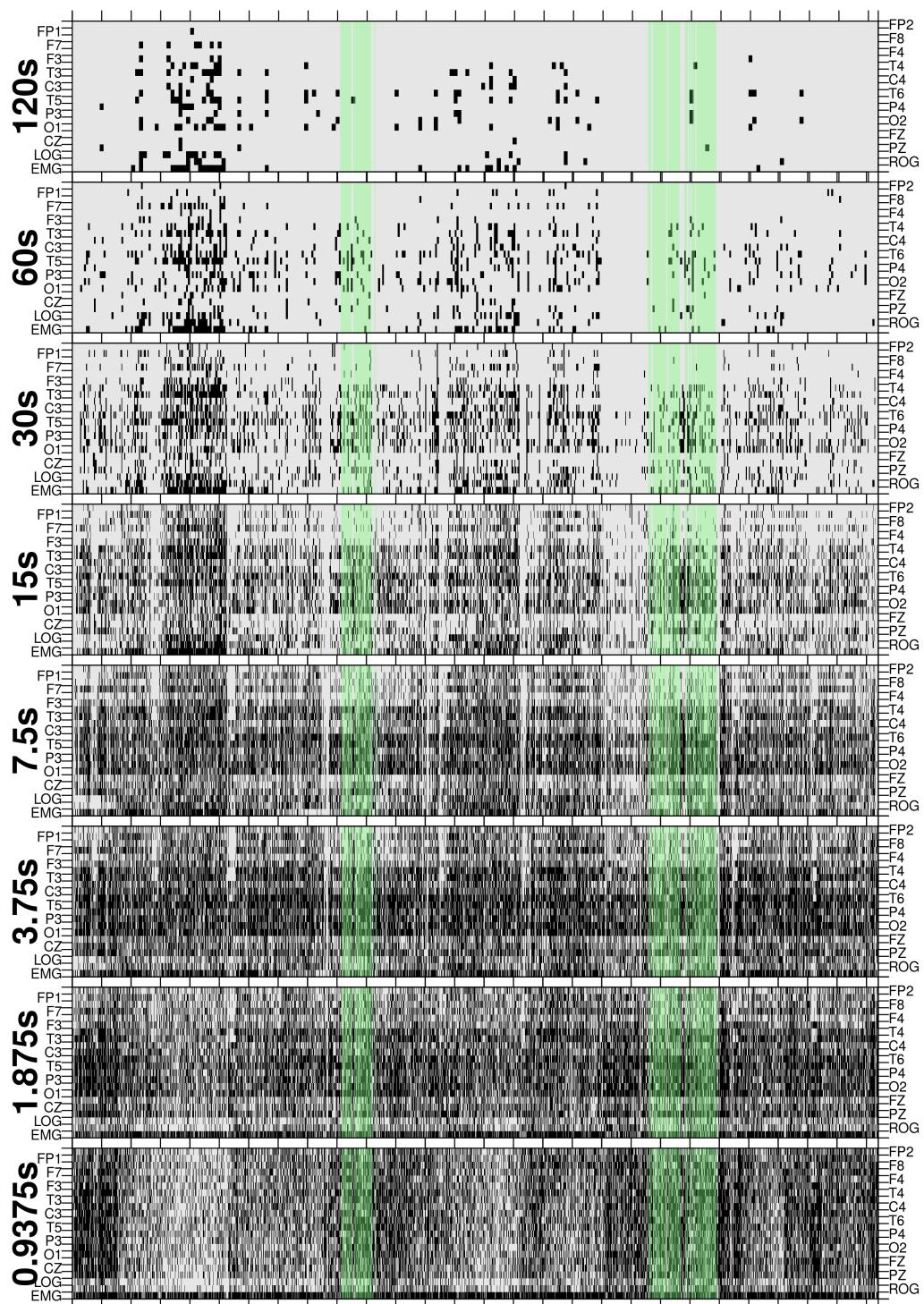
Sujeto : GHA | Grupo : Nn



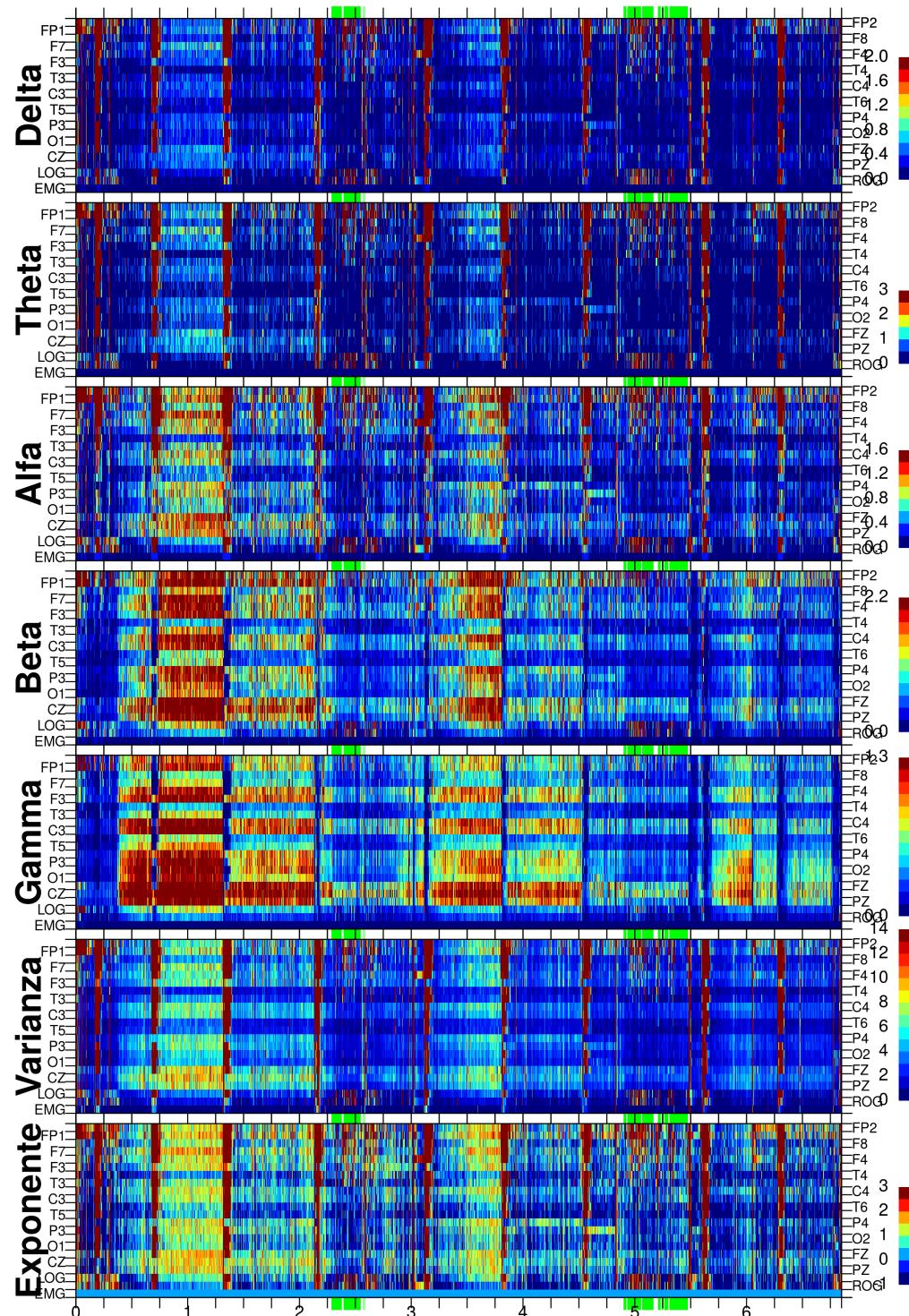
Sujeto GHA | Grupo Nn



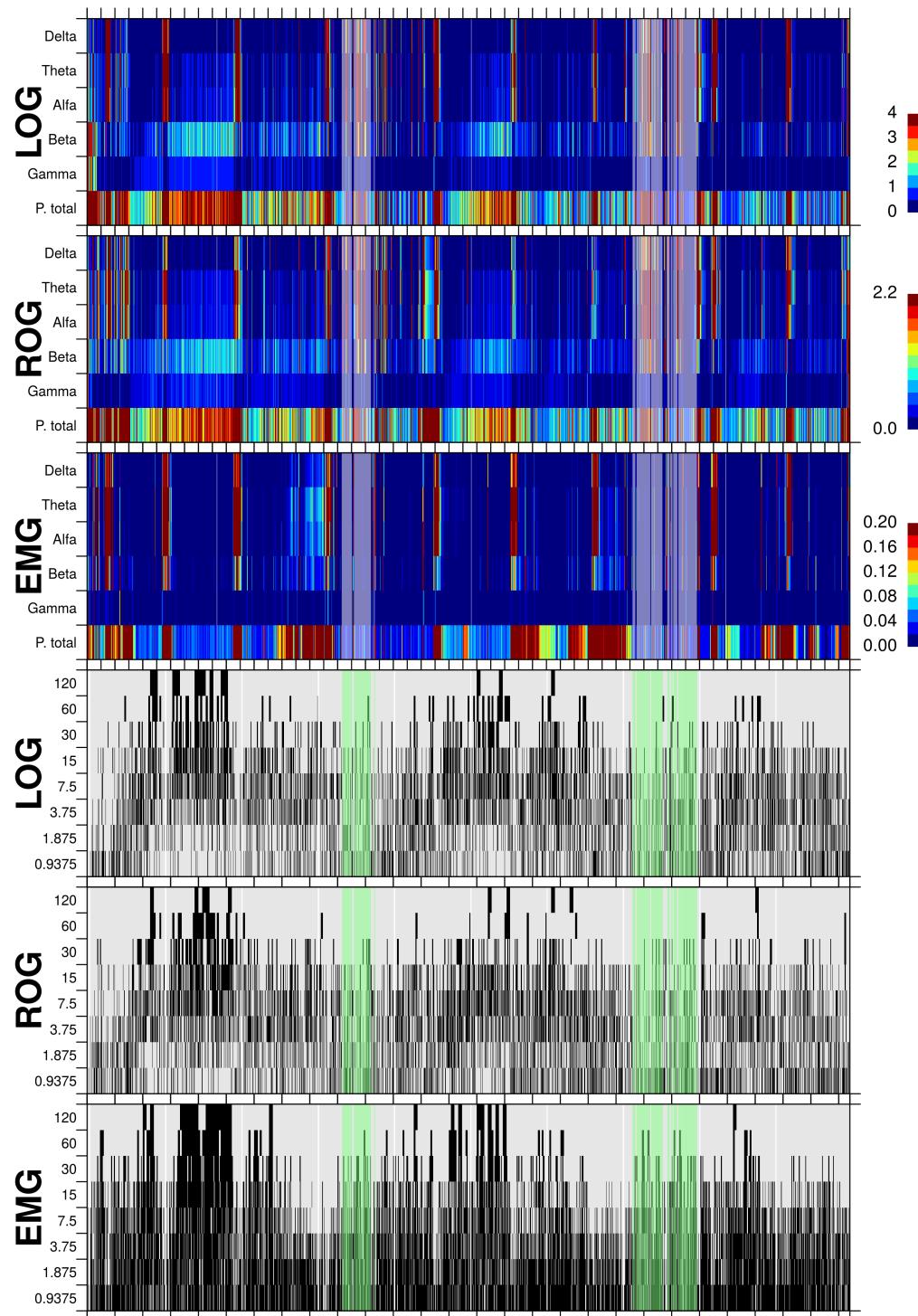
Sujeto : MFGR | Grupo : Nn



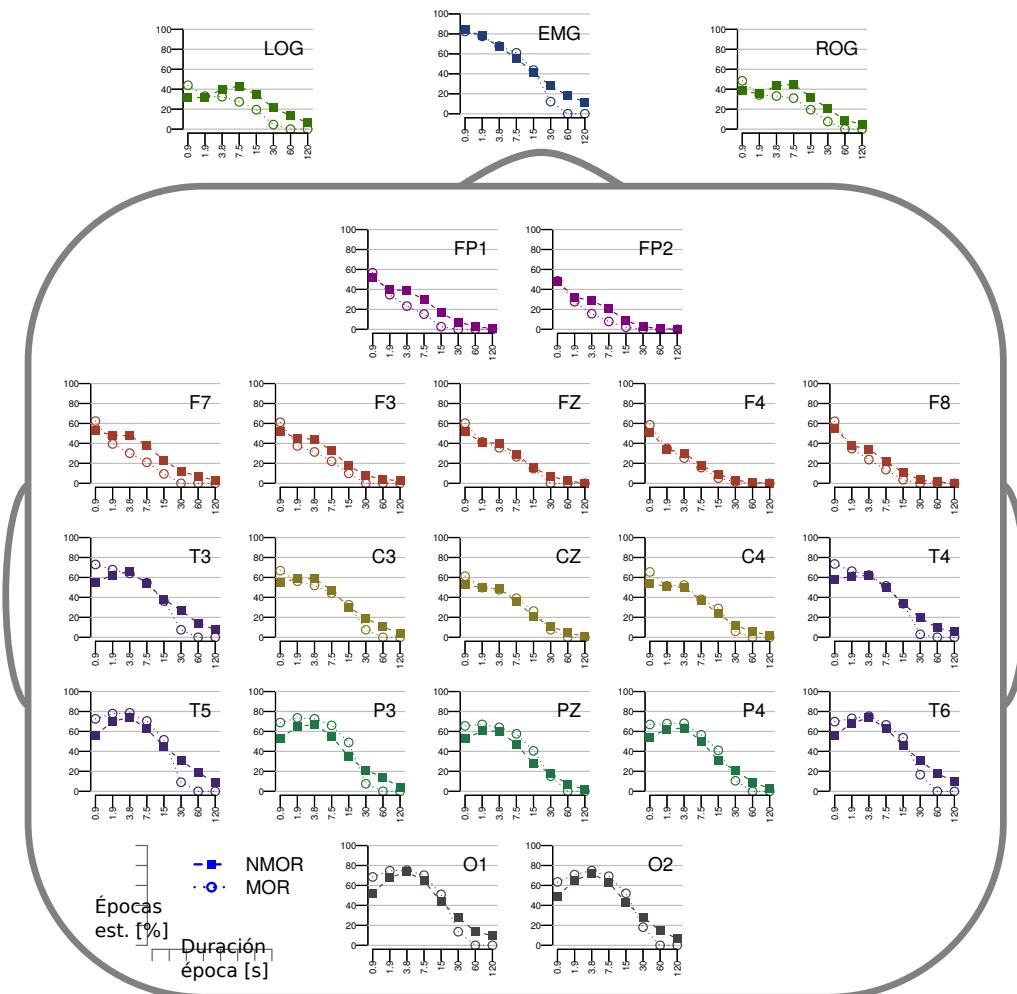
Sujeto : MFGR | Grupo : Nn



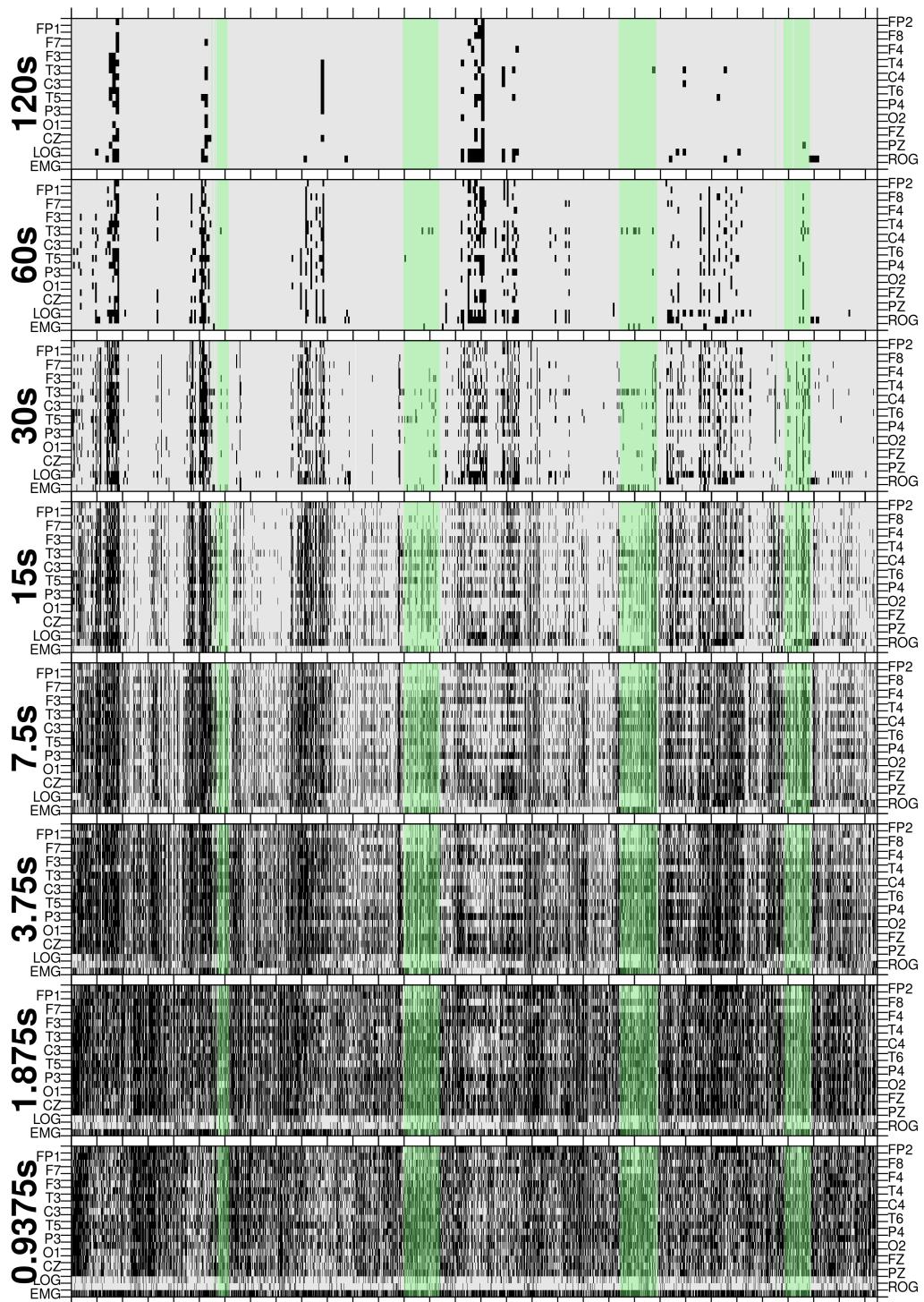
Sujeto : MFGR | Grupo : Nn



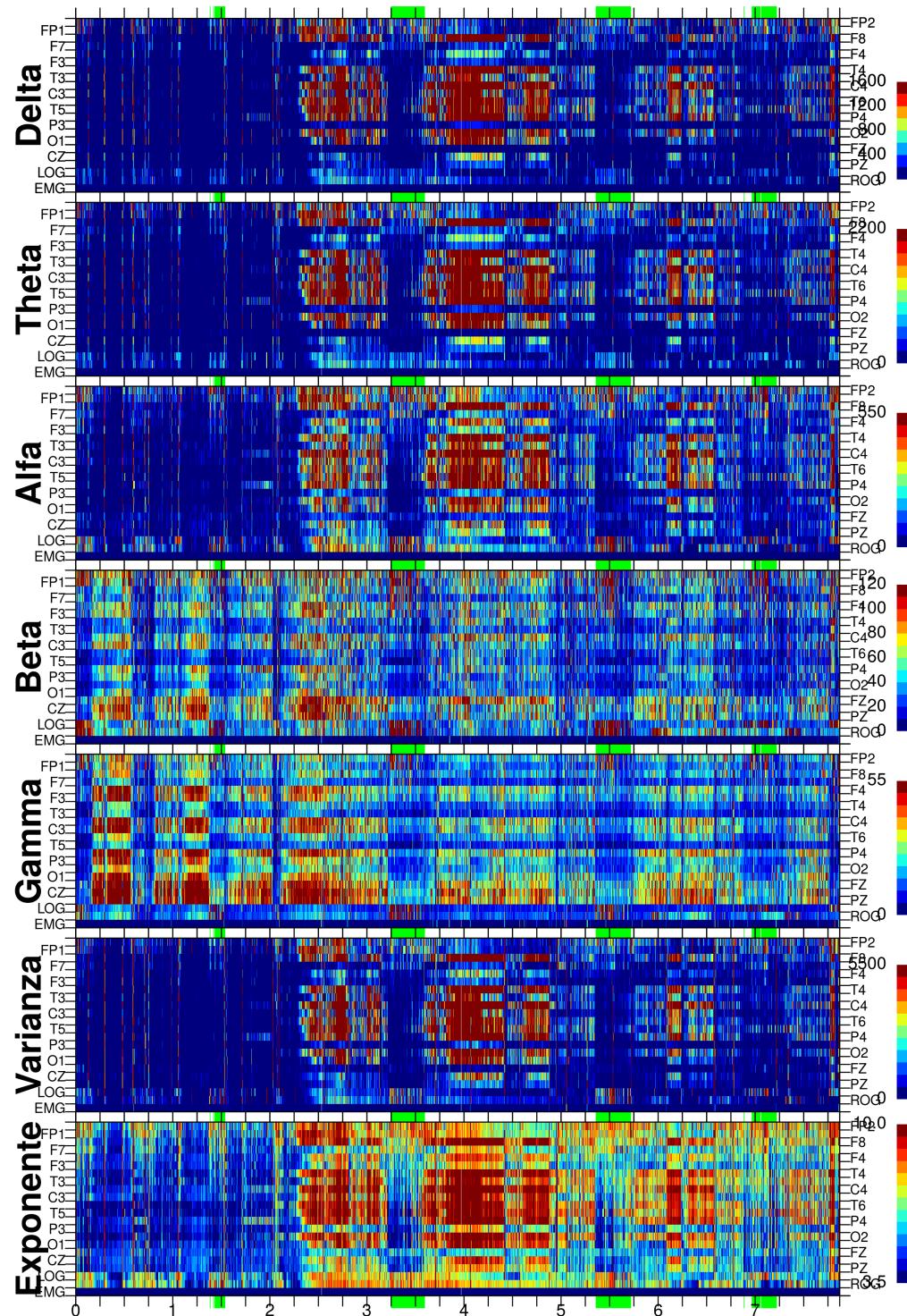
Sujeto MFGR | Grupo Nn



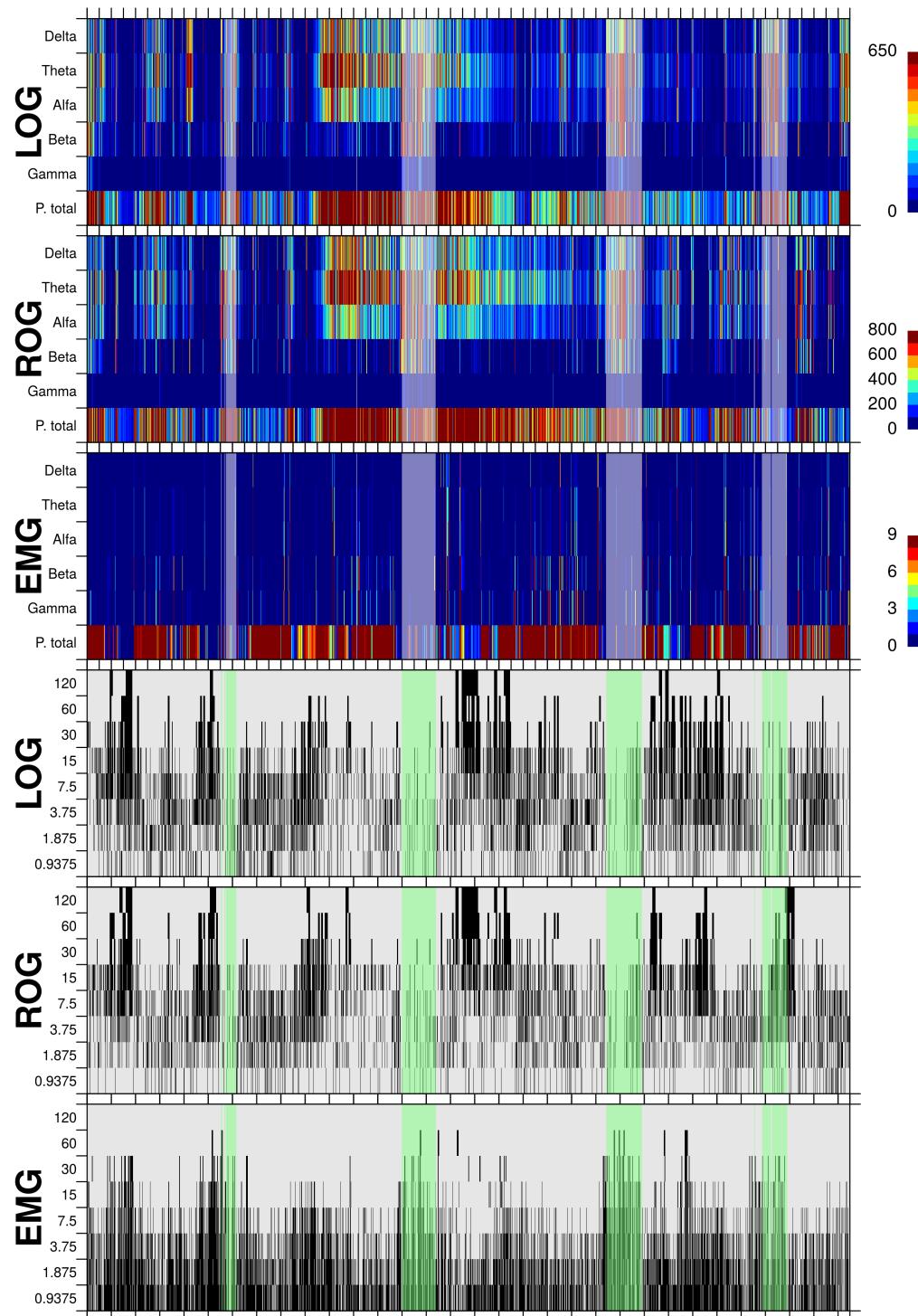
Sujeto : CLO | Grupo : Mn



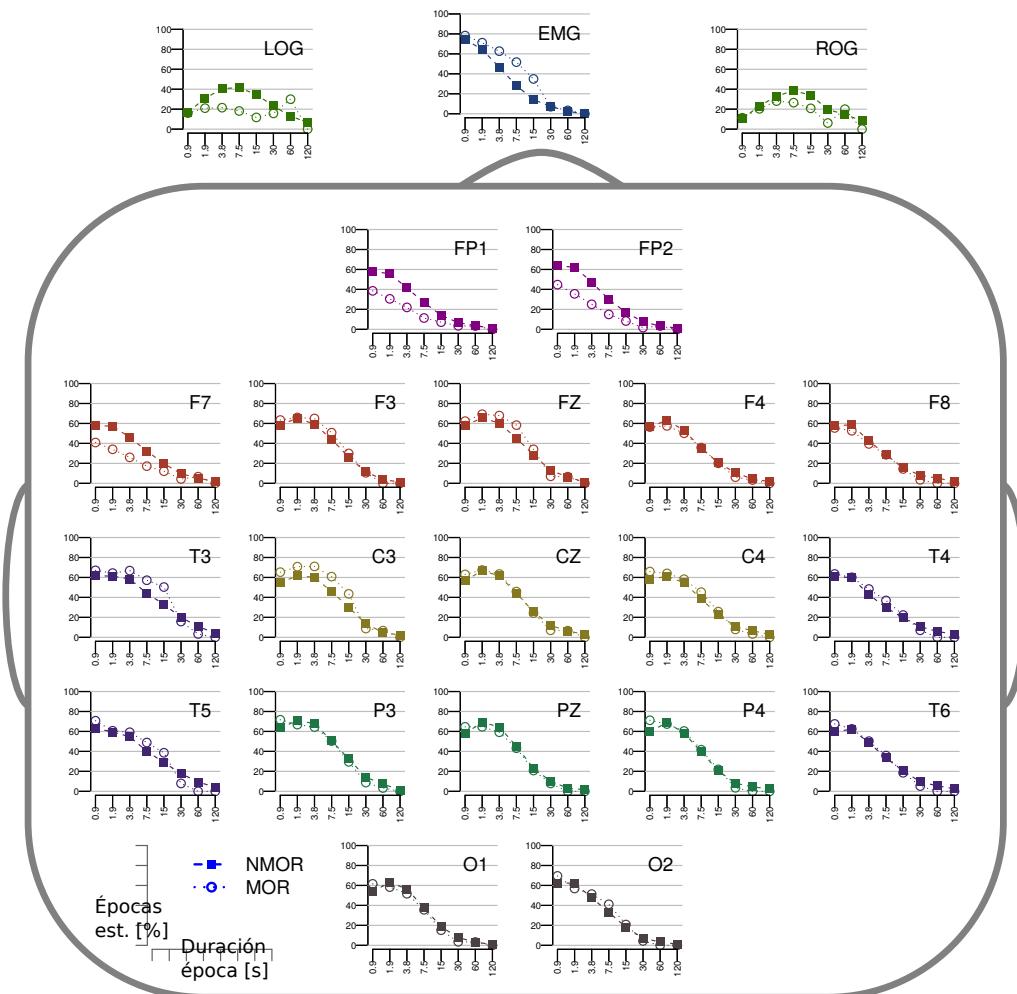
Sujeto : CLO | Grupo : Mn



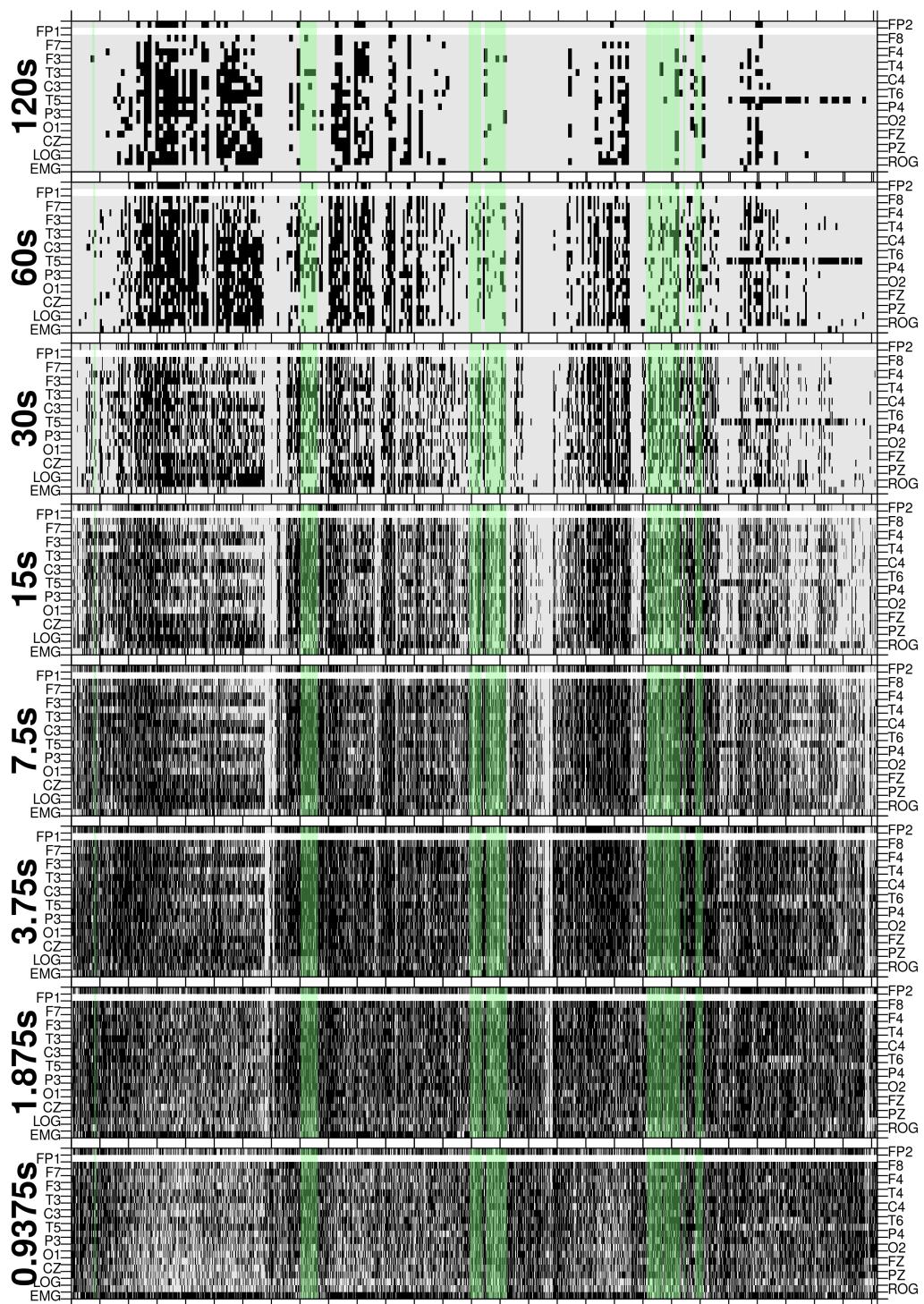
Sujeto : CLO | Grupo : Mn



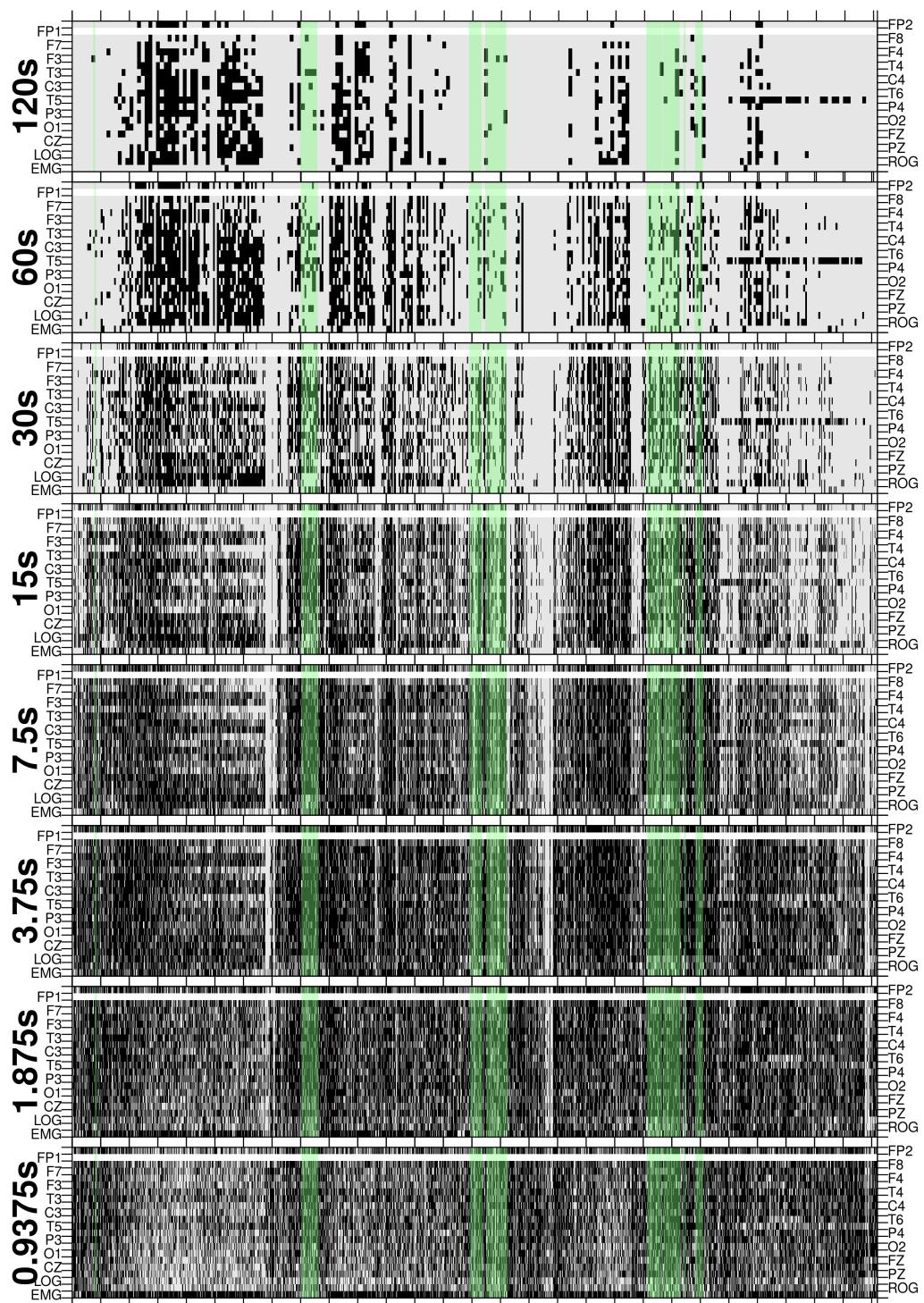
Sujeto CLO | Grupo Mn



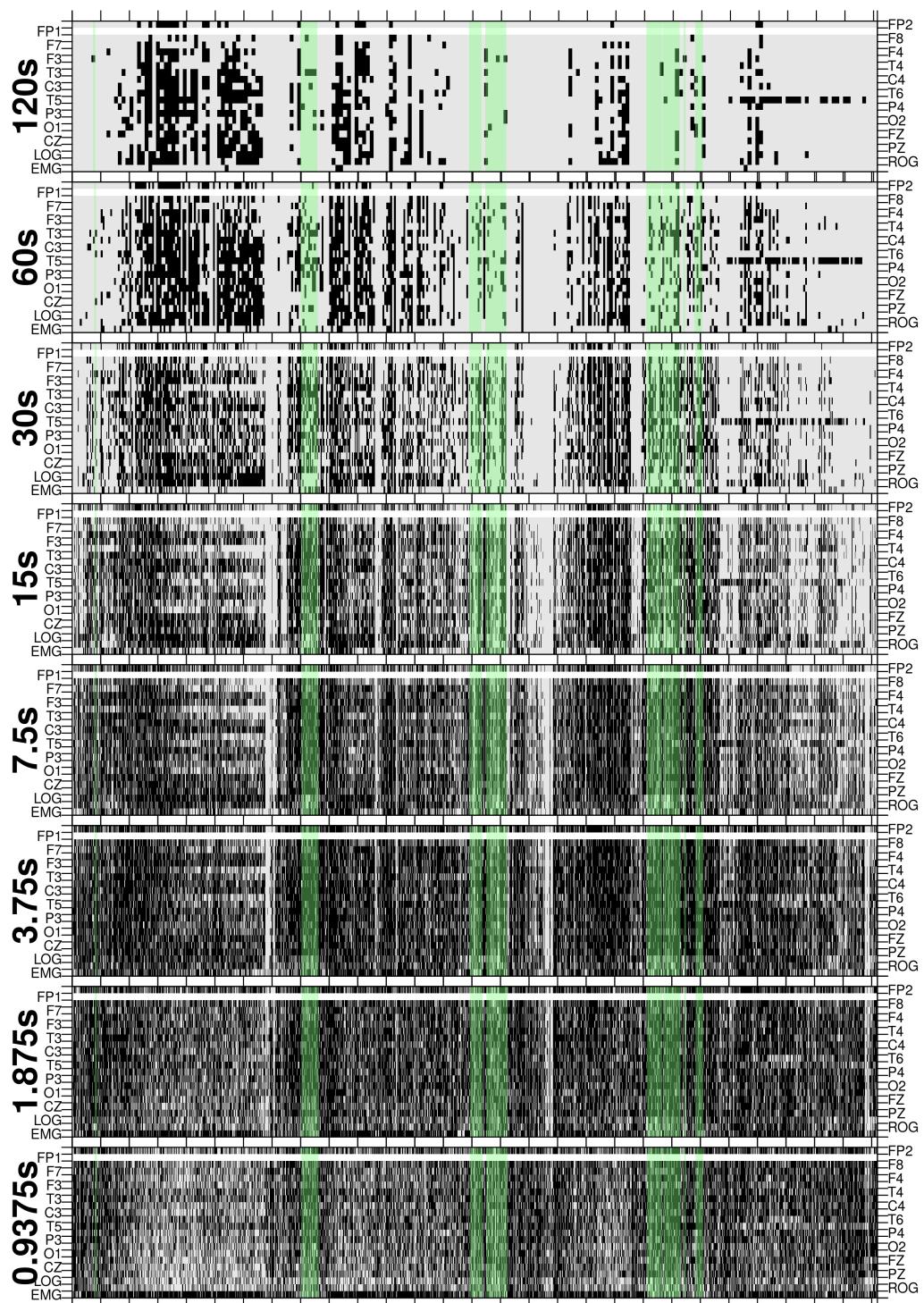
Sujeto : RLO | Grupo : Mn



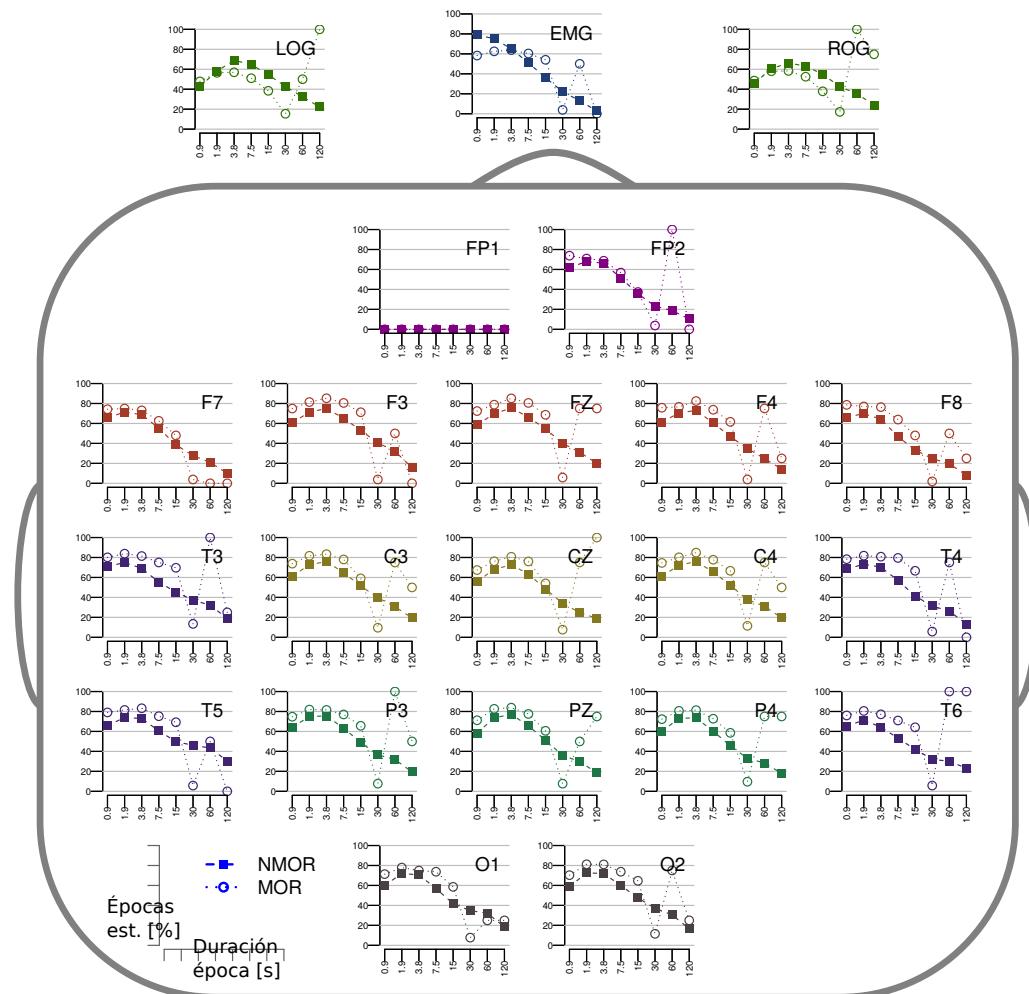
Sujeto : RLO | Grupo : Mn



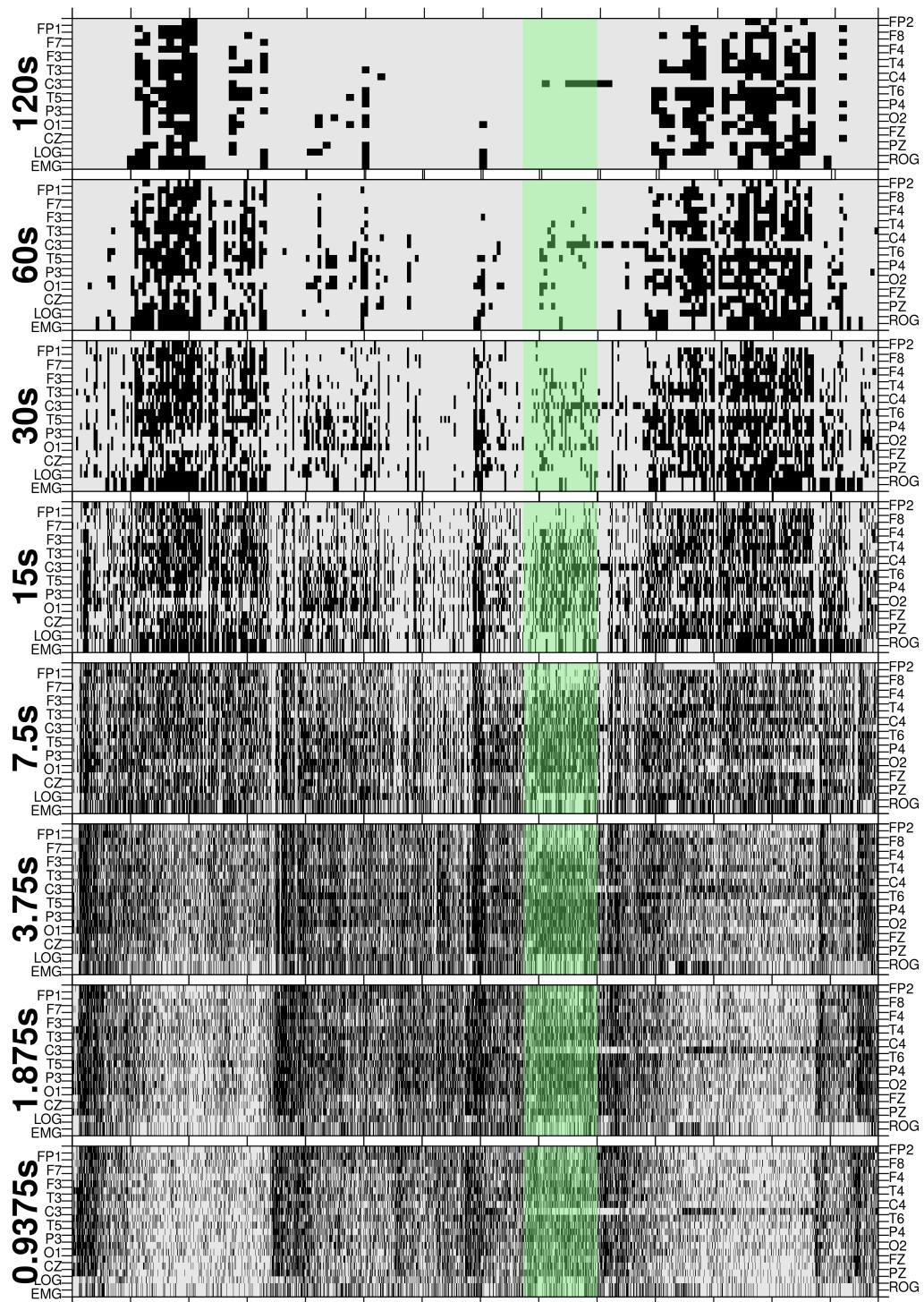
Sujeto : RLO | Grupo : Mn



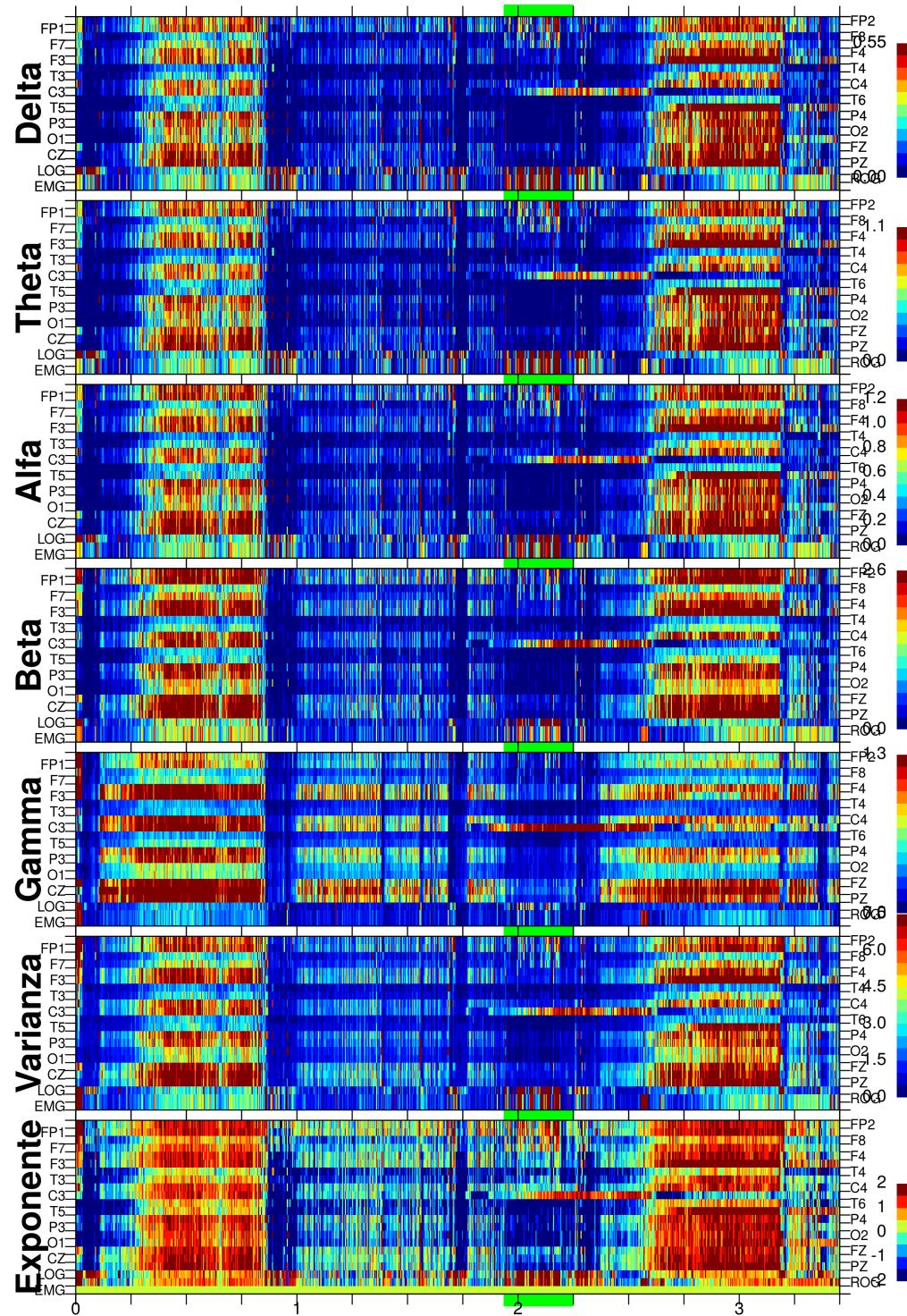
Sujeto RLO | Grupo Mn



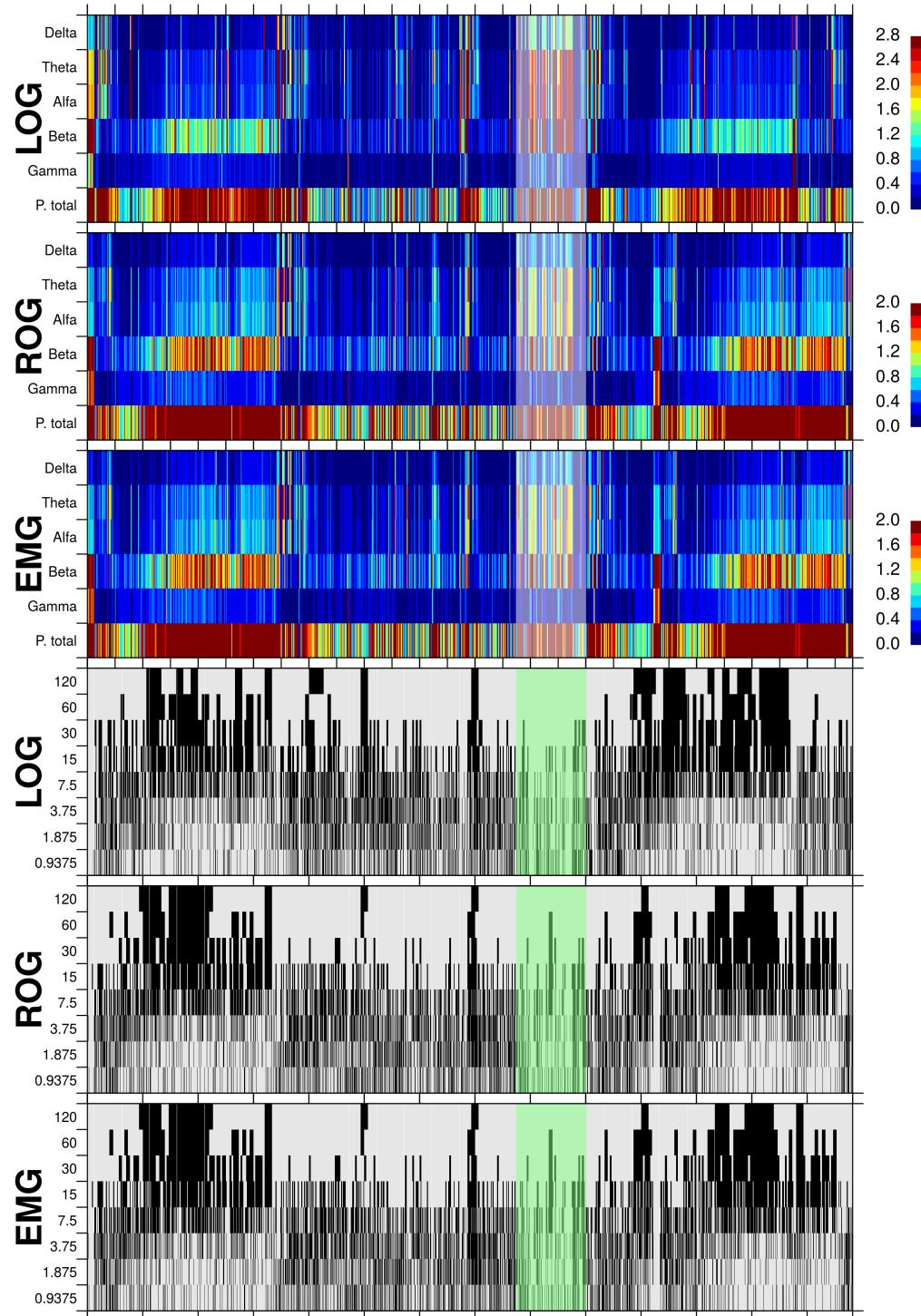
Sujeto : RRU | Grupo : Mn



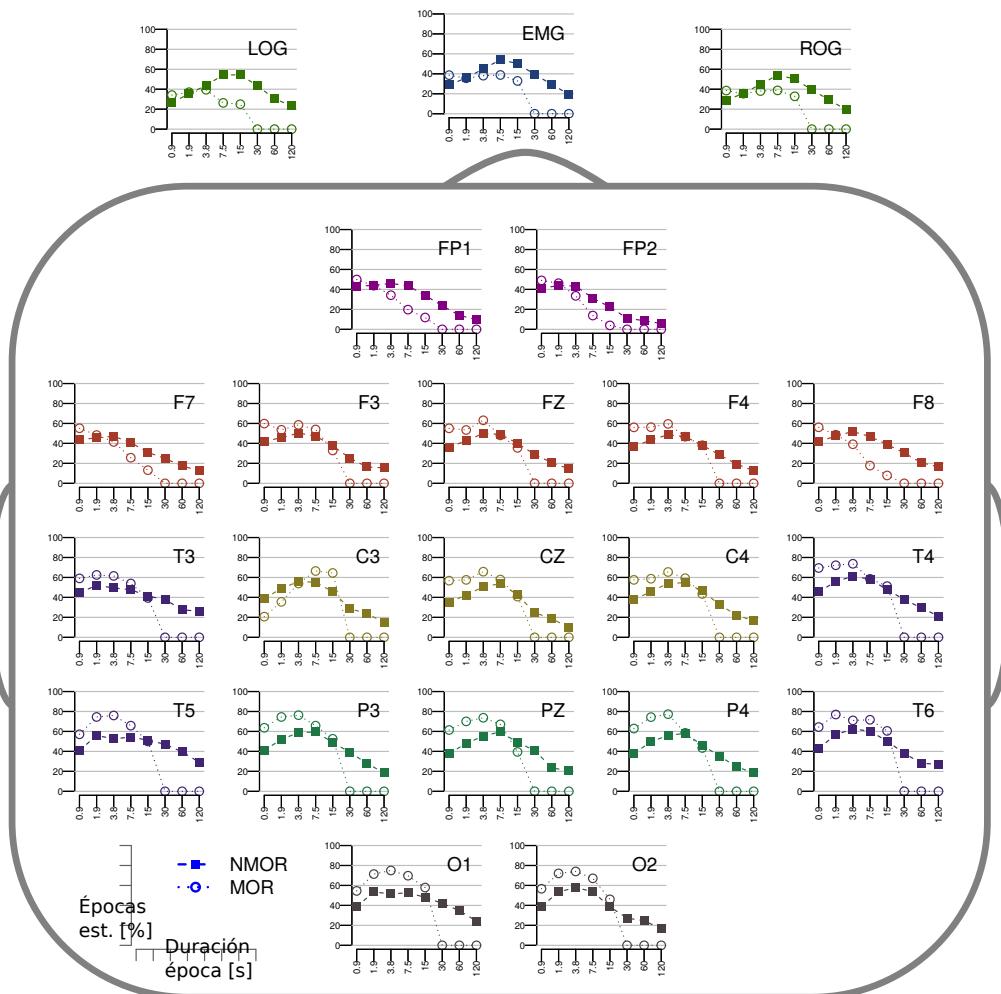
Sujeto : RRU | Grupo : Mn



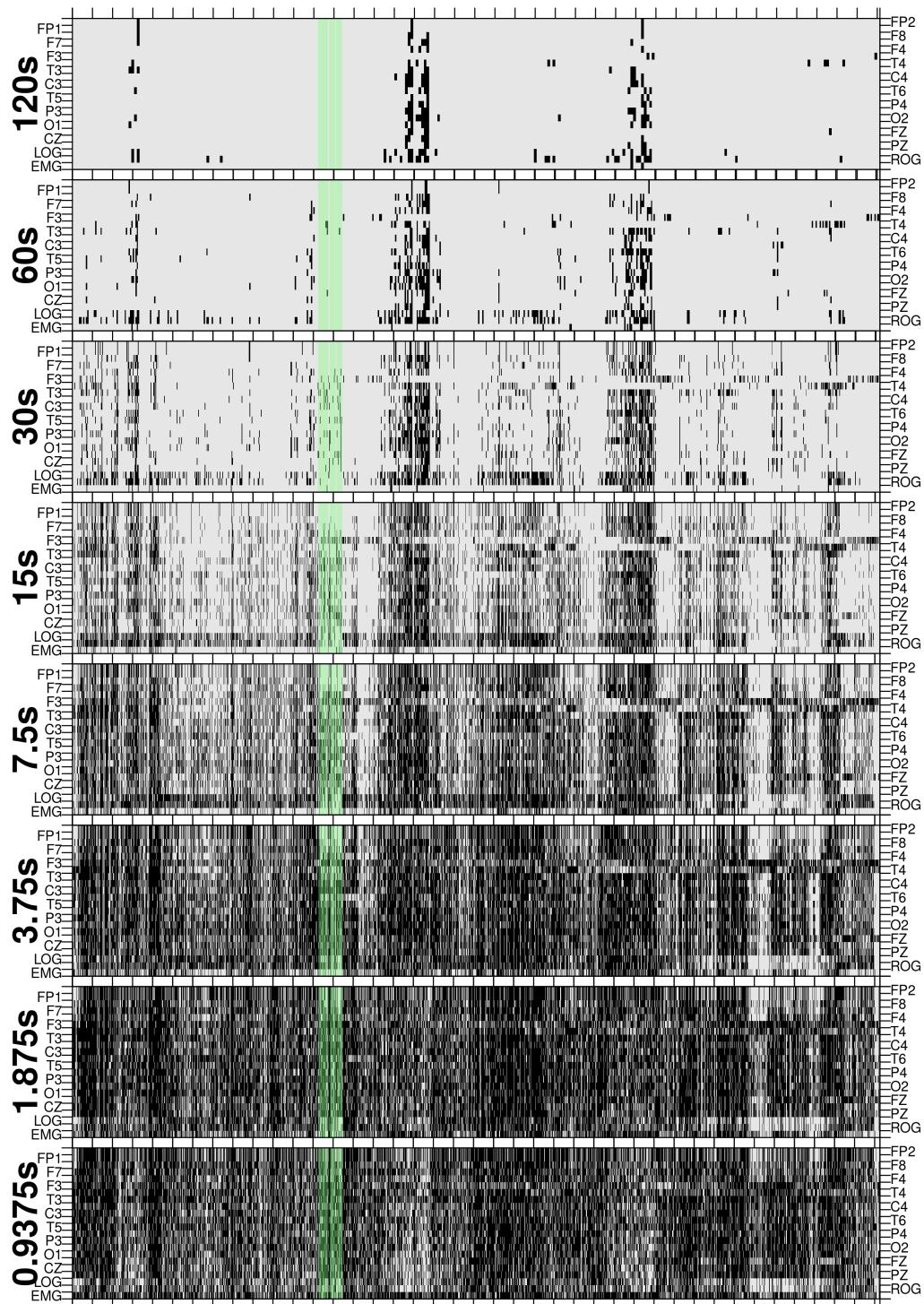
Sujeto : RRU | Grupo : Mn



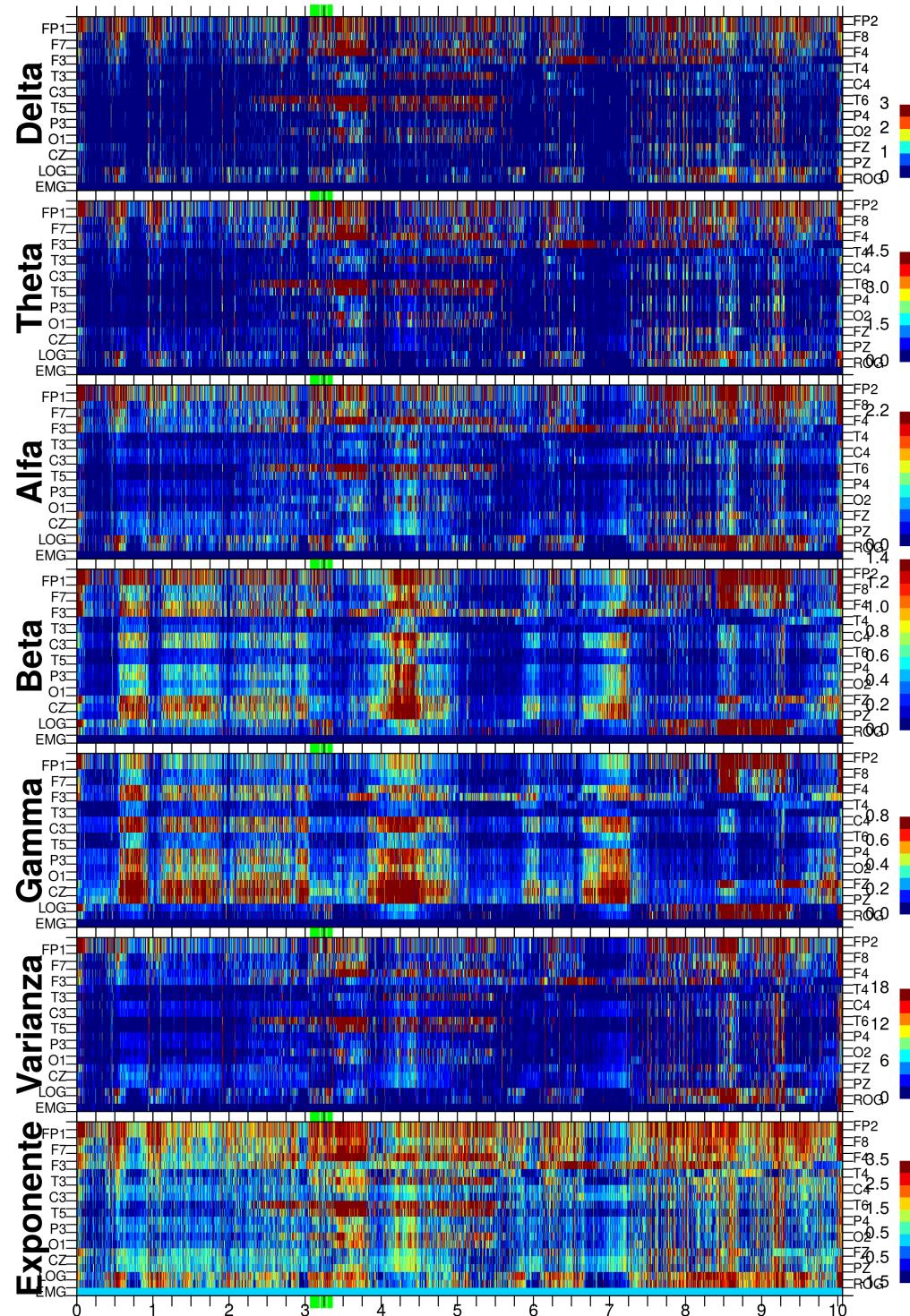
Sujeto RRU | Grupo Mn



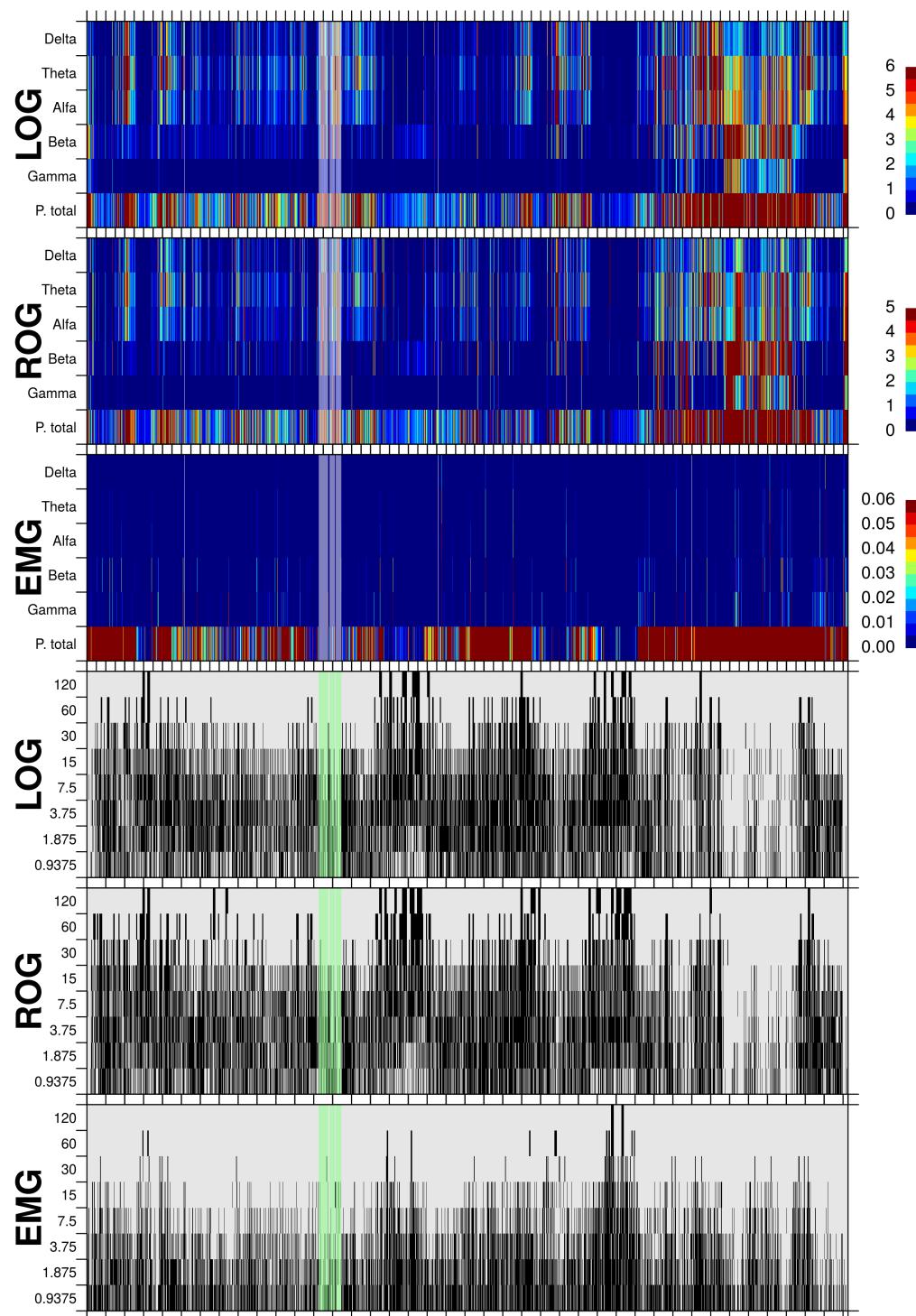
Sujeto : JGZ | Grupo : Mn



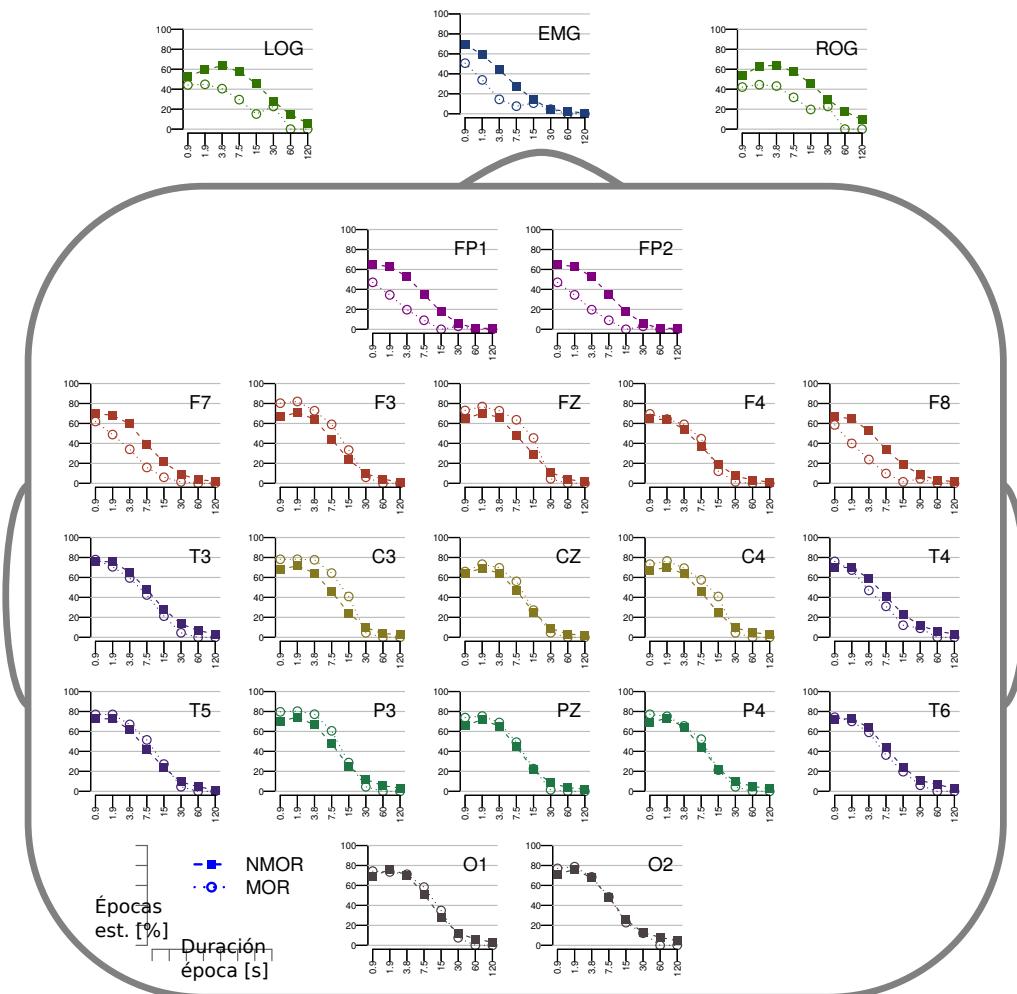
Sujeto : JGZ | Grupo : Mn



Sujeto : JGZ | Grupo : Mn



Sujeto JGZ | Grupo Mn



Bibliografía

- [1] Amer, M. S., S. A. Hamza, R. M. El Akkad y Y. I. 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] Ardila, A. y F. Ostrosky: *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. Florida: American Board of Professional Neuropsychology, 2012.
- [3] Brayet, P., D. Petit, B. Frauscher, J. F. Gagnon, N. Gosselin, K. Gagnon, I. Rouleau y J. Montplaisir: *Quantitative EEG of Rapid-Eye-Movement Sleep: A Marker of Amnestic Mild Cognitive Impairment*. Clinical EEG and Neuroscience, 47(2):134–141, 2016.
- [4] Carrillo-Mora, P., J. Ramírez-Peris y 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.
- [5] Clark, Jr., J. W.: *The Origin of Biopotentials*. En Webster, J. G. (ed.): *Medical Instrumentation. Applications and Design*, cap. 4, págs. 126–188. Wiley, Estados Unidos, 4^a ed., 2009.
- [6] Cohen, B. A. y A. Sances: *Stationarity of the human electroencephalogram*. Medical and Biological Engineering and Computing, 15(5):513–518, 1977.
- [7] Constantine, W. y D. Percival: *fractal: Fractal Time Series Modeling and Analysis*, 2016. <https://CRAN.R-project.org/package=fractal>, R package version 2.0-1.
- [8] Contreras, S. A.: *Sueño a lo largo de la vida y sus implicancias en salud*. Revista Médica Clínica Las Condes, 24(3):341–349, 2013.

- [9] Dahlhaus, R. y cols.: *Fitting time series models to nonstationary processes*. The annals of Statistics, 25(1):1–37, 1997.
- [10] García-Muñoz, V., E. Rodríguez Torres, O. Reséndiz-Flores, G. R. Vázquez-Tagle Gallegos y 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.
- [11] Greenberg, S. A.: *The Geriatric Depression Scale (GDS)*. Best Practices in Nursing Care to Older Adults, 4:1–2, 2012.
- [12] Iber, C., S. Ancoli-Israel, A. Chesson, S. F. Quan y cols.: *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, vol. 1. American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL, 2007.
- [13] INEGI: *Censo de Población y Vivienda 2010*. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/ccpv/2010/>. Revisado: 2017-11-15.
- [14] INEGI: *Encuesta Intercensal 2015*. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/enchogares/especiales/intercensal/>. Revisado: 2017-11-15.
- [15] Jasper, H. H.: *The Ten Twenty Electrode System of the International Federation*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10(2):371–375, 1958.
- [16] Kaiser, D. A.: *QEEG: State of the Art, or State of Confusion*. Journal of Neu-rotherapy, 4(2):57–75, 2000.
- [17] Kawabata, N.: *A Nonstationary Analysis of the Electroencephalogram*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-20(6):444–452, 1973.
- [18] Klem, G., H. O. Lüders, H. H. Jasper y C. Elger: *The ten-twenty electrode system of the International Federation*. Electroencephalography and Clinical Neurophy-siology, 52:3–6, 1999. (Suplemento).
- [19] Knopman, D. S., S. T. DeKosky, J. Cummings, H. Chui, J. Corey-Bloom, N. Rel-kin, G. Small, B. Miller y J. Stevens: *Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (An Evidence-based Review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 56(9):1143–1153, 2001.

- [20] Lopez, C. A.: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5*. Editorial medica panamericana, 2014.
- [21] Loynes, R. M.: *On the concept of the spectrum for non-stationary processes*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), págs. 1–30, 1968.
- [22] McEwen, J. A. y G. B. Anderson: *Modeling the Stationarity and Gaussianity of Spontaneous Electroencephalographic Activity*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-22(5):361–369, 1975.
- [23] Melard, G. y A. H. d. Schutter: *Contributions to evolutionary spectral theory*. Journal of Time Series Analysis, 10(1):41–63, 1989.
- [24] Miyata, S., A. Noda, K. Iwamoto, N. Kawano, M. Okuda y N. Ozaki: *Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults*. Journal of Sleep Research, 22(5):535–541, 2013.
- [25] Niedermeyer, E. y D. L. Schomer: *Historical Aspects of EEG*. En Schomer, D. L. y F. Lopes Da Silva (eds.): *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, cap. 1, págs. 1–16. Lippincott Williams & Wilkins, 6^a ed., 2011.
- [26] Ostrosky-Solís, F., M. E. Gómez, E. M. Villaseñor, M. Roselli, A. Ardila y D. Pineda: *Neuropsi: Atención y Memoria*. Manual Moderno, 2^a ed., 2003.
- [27] Ostrosky-Solís, F., G. López-Arango y A. Ardila: *Sensitivity and Specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-Speaking Population*. Applied Neuropsychology, 7(1):25–31, 2000.
- [28] Park, D. C. y P. Reuter-Lorenz: *The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding*. Annual Review of Psychology, 60:173–196, 2009.
- [29] Potvin, O., D. Lorrain, H. Forget, M. Dubé, S. Grenier, M. Préville y C. Hudon: *Sleep Quality and 1-Year Incident Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Adults*. SLEEP, 35(4):491–499, 2012.
- [30] Priestley, M. B.: *Evolutionary Spectra and Non-stationary Processes*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 27(2):204–237, 1965.

- [31] Priestley, M. B.: *Design Relations for Non-stationary Processes*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 28(1):228–240, 1966.
- [32] Priestley, M. B. y T. Subba Rao: *A Test for Non-stationarity of Time-series*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 31(1):140–149, 1969.
- [33] R Core Team: *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015. <https://www.R-project.org/>.
- [34] Reid, K. J., Z. Martinovich, S. Finkel, J. Statsinger, R. Golden, K. Harter y 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] Robles, A., T. Del Ser, J. Alom, J. Peña-Acasanova y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología: *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] Rosales-Lagarde, A.: *La relación sueños-cerebro y sus modelos*. Ludus Vitalis, 22(41):311–331, 2016.
- [37] Roumec, B., M. Gismondi, A. M. Gomez y 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.
- [38] Salud, I. N. de Geriatría / Secretaría de: *Plan de acción Alzheimer y otras demencias. México, 2014*, 2014. México.
- [39] Sanhueza Guzmán, C.: *Programa de entrenamiento cerebral en adultos mayores sin deterioro cognitivo: atención, memoria y funciones ejecutivas*. Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid, 2014.
- [40] Sugimoto, H., N. Ishii, A. Iwata, N. Suzumura y 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] Vargas Terrez, B. E., V. Villamil Salcedo, C. Rodríguez Estrada, J. Pérez Romeo y 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] Vázquez-Tagle Gallegos, G. R., V. García-Muñoz, A. Rosales-Lagarde, E. Rodríguez Torres, C. Martínez-Alcalá y 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] Velasco, S. L., L. L. Ayuso, I. Contador y 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.
- [44] Yesavage, J. A., T. L. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey y V. O. Leirer: *Development and Validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A Preliminary Report.* Journal of Psychiatric Research, 17(1):37–49, 1982.



Creo que el conocimiento científico tiene propiedades fractales: que por mucho que aprendamos, lo que queda, por pequeño que parezca, es tan infinitamente complejo como el todo por el que empezamos. Ese, creo yo, es el secreto del universo.

Isaac Asimov (1920–1992)