



**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

Acrónimos

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

Índice general

1. Preliminares	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Justificación	2
1.3. Pregunta de investigación	2
1.3.1. Hipótesis	3
1.3.2. Objetivo general	3
1.3.3. Objetivos específicos	3
2. Conceptos	5
2.1. Psicología	6
2.1.1. Psicometría	7
2.2. Fisiología	7
2.2.1. Electrofisiología	8
2.2.2. Sueño	10
2.3. Matemáticas	10
2.3.1. Espectro evolutivo	10
2.3.2. Estimación del espectro evolutivo	10
2.3.3. Prueba de Priestley-Subba Rao	12
3. Metodología	17
3.1. Participantes y su diagnóstico	17
3.2. Registro del polisomnograma	18
3.3. Aplicación de la prueba PSR	21
4. Resultados	23
4.1. Resultados principales	23

4.2. Patrones visuales	26
4.3. Discusión	26
4.3.1. Sobre los sujetos excluidos	29
4.3.2. Efecto del tamaño de las épocas	30
4.4. Conclusiones	32
4.5. Trabajo a futuro	34
A. Detalles	37
A.1. Variable aleatoria	37
A.2. Notas sobre la estacionariedad	37
A.3. Transformada Rápida de Fourier	37
Bibliografía	39

Capítulo 1

Preeliminares

1.1. Antecedentes

En 2016 Vázquez-Tagle y colaboradores estudiaron la epidemiología del deterioro cognitivo en adultos mayores dentro del estado de Hidalgo, encontrando una correlación entre una menor eficiencia del sueño¹ y la presencia de deterioro cognitivo [37]. En un segundo trabajo por García-Muñoz y colaboradores [13] se analizaron registros polisomnográficos (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 [13]. El exponente de Hurst, calculado a través del algoritmo *Detrended Fluctuation Analysis*, está relacionado con las correlaciones de largo alcance y la estructura fractal de una serie de tiempo, siendo que un mayor exponente está asociado con señales cuya función de autocorrelación decrece más lentamente [31]. Con base a que en aquellos trabajos se ha supuesto que los registros de PSG son no-estacionarios, en este trabajo se pretende verificar si efectivamente estas señales se pueden considerar con tal característica.

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

¹Porcentaje de tiempo de sueño, respecto al tiempo en cama

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

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 [7], quien a su vez se refiere a trabajos anteriores sobre estacionariedad y normalidad en registros de EEG [20, 35, 17].

1.2. 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 Intercensal 2015 realizada por INEGI [1], se estima que en México habitan cerca de 12,500,000 adultos mayores, lo que representa un 10.4 % de la población. Lamentablemente, también se ve incrementada la presencia de enfermedades no-transmisibles, de entre las cuales destacamos la demencia. El cuidado de enfermedades crónicas en la población de edad avanzada representa un gran peso económico 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 [11]; recientemente, los trastornos del sueño han sido señalados como posiblemente relacionados con el deterioro cognitivo durante la vejez [2, 21, 25]. 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 [29]. Las afectaciones relativas al sueño en personas mayores podrían ser más problemáticas que para otros grupos de edad [25].

1.3. 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?

1.3.1. 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.

1.3.2. 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.

1.3.3. 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

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 [19]*.

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 [18].

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 [22, 24]. 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 [23, 33].

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 [19]*, aunque no es efectivamente un tipo de demencia bien puede desencadenar en ello en ausencia de un tratamiento adecuado.

Como es usual, se considerará como etapa precursora de la demencia al **deterioro cognitivo leve**, definido como *un 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 [30]*. En el transcurso de este escrito este padecimiento 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 –afortunadamente– reversibles.

2.1.1. Psicometría

En psicología los instrumentos de medición estándar son las **pruebas neuropsicológicas**, entendidas como muestras de alguna conducta de interés a las que se asignan puntajes para comparar cuantitativamente entre sujetos [3].

Las habilidades medibles a través de test neuropsicológicas se suelen agrupar en áreas o **dominios**: atención, lenguaje, cálculo, memoria y aprendizaje, percepción, motricidad, funciones somatosensoriales, habilidades espaciales, funciones ejecutivas. Esta clasificación puede variar según algunos autores.

En el trabajo de Vázquez-Tagle [37] se diagnosticó el PDC en los pacientes aplicando dos pruebas para el estado cognoscitivo general

- Evaluación Neuropsicológica (Neuropsi) [34]
- Mini Mental State Examination (MMSE) [38]

Para discriminar el PDC con respecto a la pseudodemencia depresiva, se aplicaron pruebas para el estado afectivo general

- Escala breve para la detección de ansiedad del anciano (SATS) [36]
- Escala de Depresión Geriátrica (Gds) [14, 9]

Más aún, para poder discriminar entre el PDC y etapas más avanzadas de demencia, se aplicó un test de los efectos sobre la vida cotidiana

- Escala sobre las actividades cotidianas de la vida diaria (KATZ) [32]

2.2. Fisiología

El sistema nervioso central consiste en la médula espinal y el cerebro, siendo el segundo una porción altamente especializada del primero; aparece protegido por las meninges, un grupo de tres capas protectoras, e inmerso en el llamado líquido cefalorraquídeo. El cerebro se divide en tres partes: tallo cerebral, cerebelo y hemisferios cerebrales; éstos últimos tienen asociadas las llamadas *funciones superiores*, como son uso de lenguaje, reconocimiento de rostros, aprendizaje, conciencia, etc., por lo que se les prestará atención de forma exclusiva.

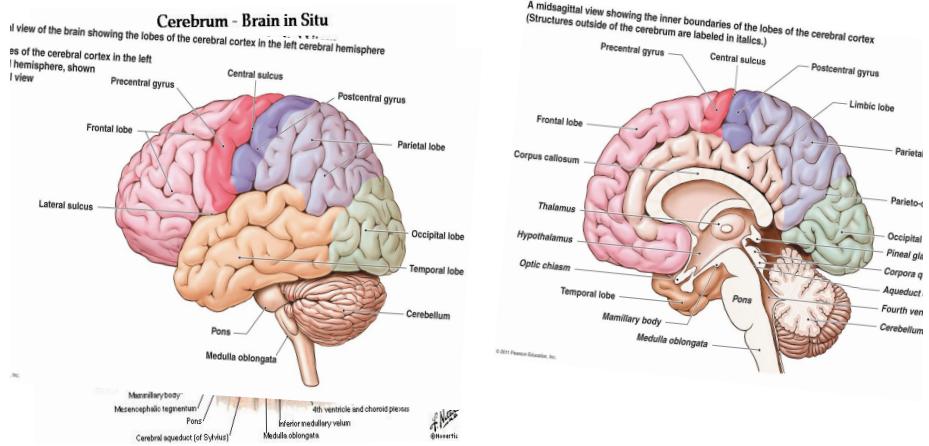


Figura 2.1: Referentes fisiológicos usadas para definir a los lóbulos cerebrales. Este gráfico será redibujado.

Los hemisferios cerebrales se componen de capas, de las cuales la más externa se conoce como *corteza cerebral*; tiene cerca de 1 cm de espesor y un color grisáceo debido a que las células nerviosas en esa capa están muy densamente empaquetadas, y debido a lo cual se le conoce como *materia gris*.

La corteza cerebral presenta numerosos pliegues organizados en *giros* (crestas) y *surcos* (valles), los surcos más profundos se llaman *fisuras* y son usados como referencia; la fisura lateral define al **lóbulo temporal** como la porción por debajo de éste, mientras que la fisura central define al **lóbulo frontal** como la porción delante de éste (ver figura 2.1). Los **lóbulos parietal y occipital** se encuentran, respectivamente, detrás de los lóbulos frontal y temporal.

Varias de las funciones superiores han sido asociadas con regiones específicas del cerebro, por ejemplo, la región superior del lóbulo frontal está asociada con el procesamiento auditivo, y la región superior del lóbulo occipital está asociada con el procesamiento primario de imágenes; algunas otras funciones, como la memoria, actúan sobre múltiples estructuras.

2.2.1. Electrofisiología

El **inion** es una protuberancia craneal, mientras que el **nasión** es la unión del hueso frontal y los huesos nasales; el **punto preauricular** se ubica arriba del cartílago llamado **tragus**, que protege el canal auditivo [5].

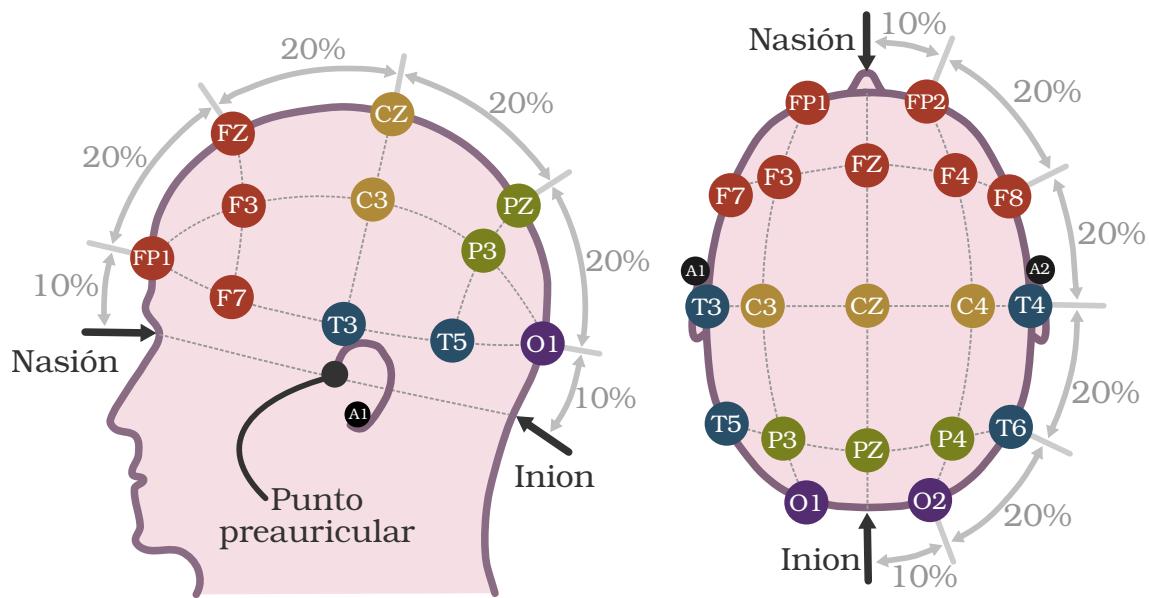


Figura 2.2: Colocación de electrodos según el sistema 10–20.

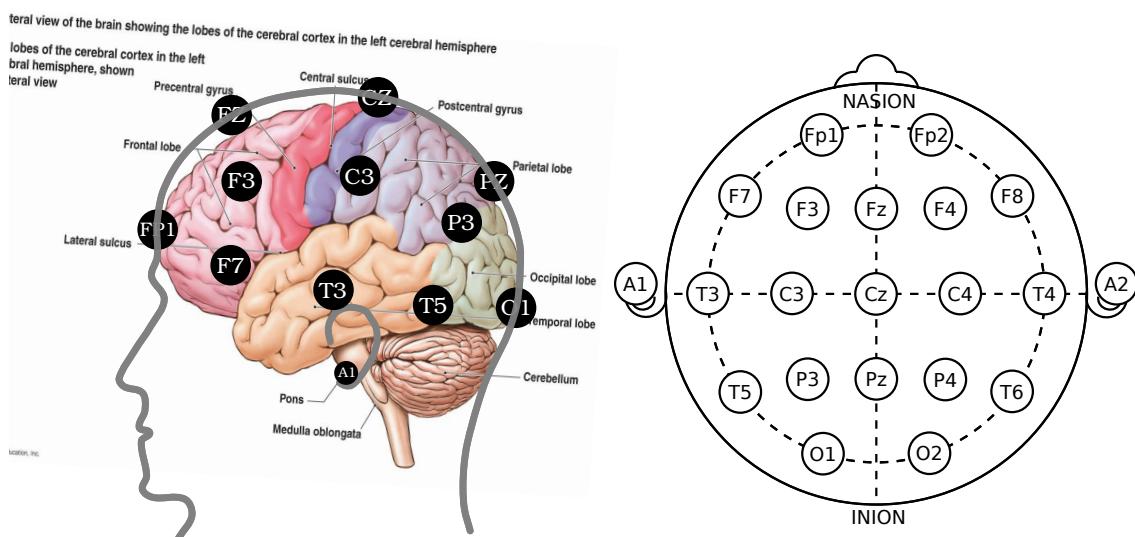


Figura 2.3: Esquema de la correspondencia entre el Sistema 10-20 y las regiones de la corteza cerebral que representan, aproximadamente. Este gráfico será reconstruido.

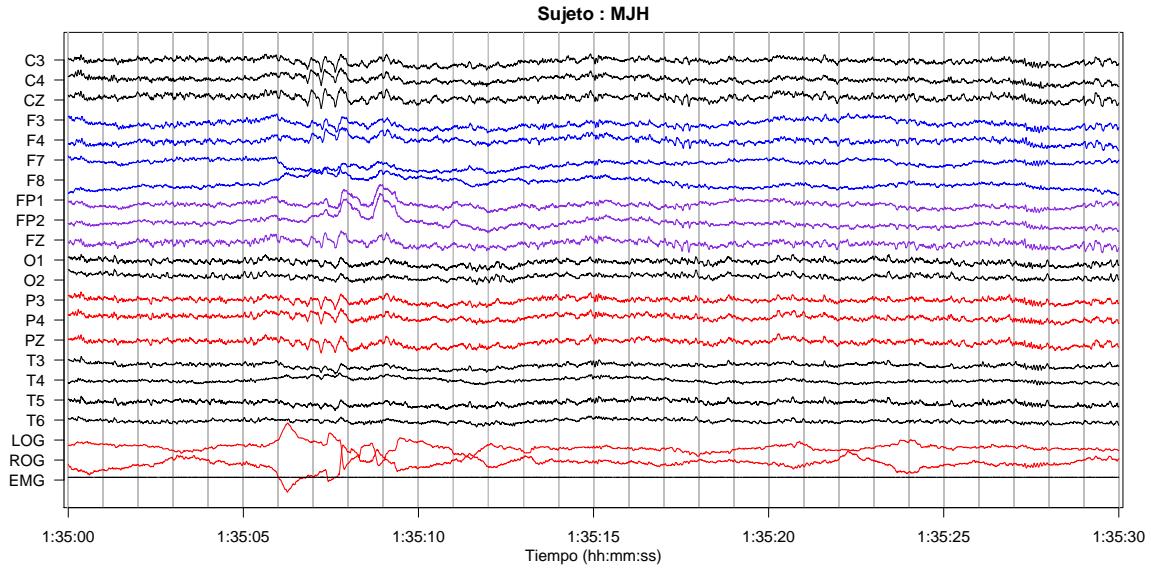


Figura 2.4: Registro de PSG en el sujeto MJH durante sueño MOR. Nótese que el canal EMG permanece silente (indicativo de atonía muscular) mientras que los canales ROG y LOG exhiben actividad de gran amplitud y sincronización (movimientos oculares rápidos), características indicativas de la etapa de sueño.

2.2.2. Sueño

2.3. Matemáticas

Proposición 1 Sean u y v dos funciones tipo pseudo δ de Dirac, es decir, unimodales con un máximo y (...). Si u tiene una concentración muy alta, con relación a v , entonces

$$\int_{-\infty}^{\infty} u(x)v(x+k)dx \approx v(k) \int_{-\infty}^{\infty} u(x)dx$$

2.3.1. Espectro evolutivo

2.3.2. Estimación del espectro evolutivo

Una vez definido el espectro evolutivo para procesos no-estacionarios con varianza finita, cabe preguntarse sobre la estimación de esta cantidad a partir de una realización del proceso usando, por ejemplo, periodogramas modificados; tal pregunta no tiene, en general, una respuesta satisfactoria. Es por ello que se define una colección

ción, más restringida, de procesos no-estacionarios cuyo espectro evolutivo pueda ser estimado efectivamente usando la técnica de ventanas.

Considerando un proceso no-estacionario $\{X(t)\}_{t \in T}$ que admite una representación de la forma $X(t) = \int_{-\infty}^{\infty} A(t, \omega) e^{i\omega t} dZ(\omega)$, entonces el espectro evolutivo queda definido como

$$dF_t(\omega) = |A(t, \omega)|^2 d\mu(\omega) \quad (2.1)$$

Antes de poder usar la proposición 1 para estimar F_t (con respecto a t) usando una ventana espectral, hay que medir la dispersión de F_t en el tiempo; más aún, hay que pedir que esa dispersión sea finita. Con vista a la ecuación 2.1, se puede usar la conexión entre F y A para establecer condiciones respecto a la segunda; se define entonces a H_ω , la transformada de Fourier de A en el tiempo

$$A(t, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{it\theta} dH_\omega(\theta) \quad (2.2)$$

Un motivo muy fuerte para definir un objeto tan rebuscado es que (...)

Posteriormente se define a B_F , el ancho de banda para H_ω con respecto a la familia de funciones \mathbf{F} , como

$$B_F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} |\theta| |dH_\omega(\theta)| \quad (2.3)$$

Se dice que el proceso es semi-estacionario con respecto a \mathbf{F} si $\sup_\omega B_F < \infty$. El proceso se dice simplemente **semi-estacionario** si esta cantidad es acotada para cualquier familia de funciones admisibles $\mathbf{F} \in \mathbf{C}$; entonces se puede definir la constante B_X , el *ancho de banda característico* de $\{X(t)\}_{t \in T}$, como

$$B_X = \sup_{\mathbf{F} \in \mathbf{C}} \left[\sup_\omega B_F(\omega) \right]^{-1} \quad (2.4)$$

Muy vagamente, B_X indica el tiempo máximo en el cual el proceso, representado en la forma 2.1, (...)

Una vez definida la cantidad B_X , y habiendo supuesto que no es 0, es demostrado en [27] que el estimador U definido como en ... satisface que

$$\mathbb{E} [|U(t, \omega)|^2] = \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\omega)|^2 f(t, \omega + \omega_0) d\omega + \mathcal{O}(B_g/B_X) \quad (2.5)$$

De esta última expresión es evidente que el estimador es mejor conforme

- B_X , el tiempo máximo para el cual el proceso es *básicamente estacionario*, es mayor
 - B_g , la dispersión en el tiempo para la ventana g , es menor
-

Entonces se ha probado en [26, 28] que bajo ciertas condiciones p

2.3.3. 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 [28] 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 $\{x_t\}_{t=0,\dots,T}$ un conjunto de observaciones del proceso, espaciadas uniformemente en el tiempo. Se construye a \hat{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 . Como se mencionó previamente, bajo las condiciones descritas se cumple que \hat{f} es un estimador consistente y aproximadamente insesgado para f , el espectro evolutivo de $\{X(t)\}_{t \in T}$. Ahora bien, considerando las siguientes aproximaciones

- $E[\hat{f}(t, \omega)] \approx f(t, \omega)$
- $\text{Var}(\hat{f}(t, \omega)) \approx \frac{C}{T} f^2(t, \omega) \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma^4(\theta)| d\theta$

donde $C = \lim_{T \rightarrow \infty} T \int_{-\infty}^{\infty} |W_T(\lambda)| d\lambda$. Usando a \hat{f} , se define el estimador Y como el logaritmo de éste, $Y(t, \omega) = \log(\hat{f}(t, \omega))$, y 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 $\log \circ f$. 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 1. 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 [26] 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 $(i, j) \neq (i_0, j_0)$

Ha sido sugerido por Jenkins [??] que 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 que se resume en el gráfico 2.5, es posible definir criterios para identificar la estacionariedad débil; primero se define como hipótesis nula un modelo general que puede o no ser estacionario

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

donde ε son como se definieron anteriormente, μ el promedio de Y sobre todos los tiempos y frecuencias, α y β son las *variaciones* en el tiempo y las frecuencias, respectivamente, y γ representa las variaciones no-lineales en el tiempo y las frecuencias.

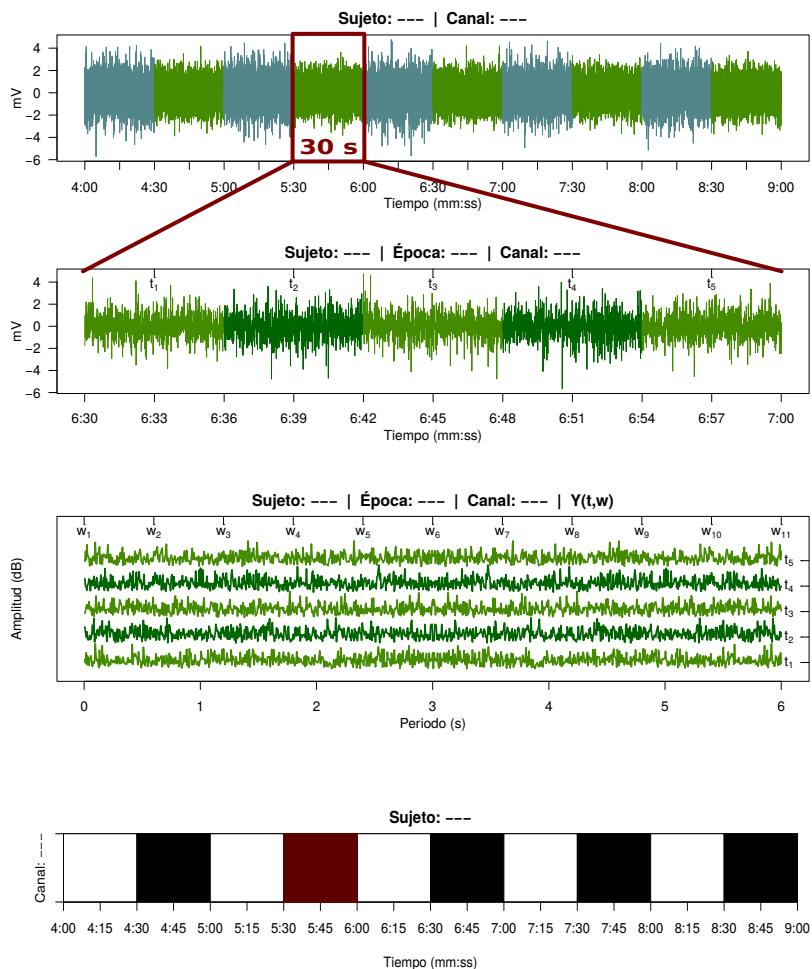


Figura 2.5: Representación diagramática de la implementación en R de la prueba PSR. Se omite filtrado previo mediante el algoritmo STL (ver texto).

Si se le otorga a ε el papel de *absorber los errores* del modelo, el suponer que alguna u otra componente del modelo general desemboca en uno de varios modelos.

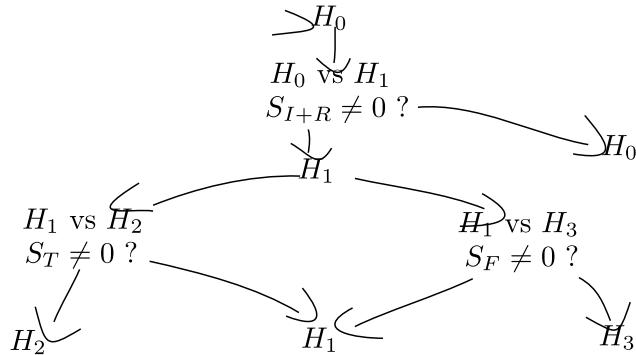
Modelo	Unif. modulado	Estacionario
$H_1 : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{i,j}$	no	si
$H_2 : Y_{i,j} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{i,j}$	si	si
$H_3 : Y_{i,j} = \mu + \beta_j + \varepsilon_{i,j}$	no	si

En procesos uniformemente modulados Y depende linealmente tanto del tiempo como de las frecuencias, de modo que f depende *multiplicativamente* de estos mismos parámetros; si bien estos procesos son no-estacionarios, varias procedimientos y estimadores diseñados para procesos débilmente estacionarios pueden funcionar sobre ellos, como son los análisis de coherencia.

Con respecto a la contrastación de estos modelos, se basa en comparar los valores de Y contra los diferentes promedios, según el modelo a contrastar.

$$\begin{aligned} S_T &= J \sum_{i=1}^I (Y_{i,\bullet} - Y_{\bullet,\bullet})^2 & \sim \sigma^2 \chi^2(I-1) \\ S_F &= I \sum_{j=1}^J (Y_{\bullet,j} - Y_{\bullet,\bullet})^2 & \sim \sigma^2 \chi^2(J-1) \\ S_{I+R} &= \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (Y_{i,j} - Y_{i,\bullet} - Y_{\bullet,j} + Y_{\bullet,\bullet})^2 & \sim \sigma^2 \chi^2((I-1)(J-1)) \end{aligned}$$

La forma óptima de contrastar estos modelos es usando el árbol de decisión en la figura (...); respecto la estacionariedad estacionariedad débil, basta con revisar el modelo H_3 .



```
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
```

Figura 2.6: Resultado mostrado tras una ejecución de la función `stationarity`. La FDE es referida como 'Spectral Density Function' (SDF).

Capítulo 3

Metodología

El presente trabajo resulta de una colaboración con el departamento de Gerontología, dependiente del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA). Parte de esta colaboración incluye el acceso a los registros de PSG obtenidos por Vázquez Tagle y colaboradores en 2016 [37]; por ello, se cita la metodología de aquél estudio de la manera más fiel posible. Así mismo se describe, a nivel de implementación, el análisis central de este trabajo: la prueba de Priesltey-Subba Rao.

3.1. Participantes y su diagnóstico

Los sujetos fueron elegidos usando un muestreo no probabilístico de sujetos tipo [12], firmando un consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio. De manera extensiva, los criterios de exclusión para el estudio fueron los siguientes:

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

Un total de 9 participantes cumplieron todos los criterios de exclusión y procedieron al registro de PSG; adicionalmente se tomó registro de otros tres adultos mayores, bajo el consentimiento de éstos y de los responsables del proyecto.

Usando los resultados obtenidos, los sujetos se dividieron en tres grupos:

Grupo PDC (4 sujetos) Puntuación en Neuropsi menor a la media menos 3 desviaciones estándar, reportadas para poblaciones control [34]

Grupo Control (5 sujetos) Sin deterioro cognitivo

Grupo Excluido (3 sujetos) No satisfacen los criterios de inclusión, pero que se sometieron voluntariamente al estudio con aprobación de los responsables

Con respecto al tercer grupo, se conforma de sujeto que fallan en exactamente uno de los criterios de inclusión: FGH padece parálisis facial y posiblemente daño cerebral, MGG padece depresión, y EMT no califica como adulto mayor por su edad. Se efectuaron los mismos análisis sobre este grupo con la finalidad de exhibir las capacidades y limitaciones de las técnicas utilizadas, debido a lo cual este grupo es ignorado en la sección de resultados, pero retomado en la discusión.

3.2. Registro del polisomnograma

Los adultos mayores participantes fueron invitados a acudir a las instalaciones de la Clínica Gerontológica de Sueño (ubicadas dentro del Instituto de Ciencias de la Salud) para llevar a cabo el registro. Los participantes recibieron instrucciones de realizar una rutina normal de actividades durante la semana que precedió al estudio, y se les recomendó que no ingirieran bebidas alcohólicas o energizantes (como café o refresco) durante las 24 horas previas al experimento, ni durmieran siesta ese día.

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[8].

Debido a problemas técnicos con el electroencefalógrafo, el registro se llevó a cabo a 512 Hz para algunos sujetos y a 200 Hz para otros; la recomendación de la AASM, de un mínimo de 128 Hz, se satisface. Las señales fueron amplificadas

Datos generales de los participantes

	Sexo	Edad	Esc.	Neuropsi	MMSE	SATS	KATZ	Gds
Gpo. Control								
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	
$\hat{\mu}$		68.20	9.20	107.90	29.40	19.80	0.00	3.00
$\hat{\sigma}$		7.19	2.68	4.07	0.89	2.17	0.00	3.08
Gpo. 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
$\hat{\mu}$		66.25	8.50	85.75	27.25	18.00	0.25	3.25
$\hat{\sigma}$		2.75	2.52	3.77	1.71	5.42	0.50	2.06
Sujetos excluidos								
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 3.1: Resultados de las pruebas neuropsicológicas aplicadas a los sujetos considerados en este trabajo, además de algunos datos generales.

Datos generales sobre los registros de PSG

	Frecuencia muestreo	Total		MOR		
		Puntos	Tiempo	Puntos	Tiempo	% MOR
Gpo. Control						
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 %
Gpo. PDC						
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 %
Sujetos excluidos						
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 3.2: Cantidad de datos analizados para cada sujeto. Debido a un cambio en el polisomnógrafo usado, la frecuencia de muestreo (en Hz) cambia entre sujetos. Dado que el sueño MOR aparece fragmentado, se reporta la suma de esos tiempos.

(amplificador de alta ganancia en cadena), filtradas (filtro paso de banda de 0.5–30 Hz) y digitalizadas para su posterior análisis. En la tabla 3.2 se reportan la duración de estos registros para cada sujeto.

La clasificación de las diferentes fases del sueño en el registro PSG se realizó manualmente sobre épocas de EEG de 30 segundos siguiendo los criterios estandarizados de la AAMS[15], mismas que fueron descritas anteriormente.

3.3. Aplicación de la prueba PSR

Los registros digitalizados de PSG fueron convertidos a formato de texto bajo la codificación ASCII, a razón de un archivo por cada canal. Las épocas MOR fueron señaladas en archivos a parte, uno por cada sujeto.

Como se mencionó en secciones anteriores, la prueba PSR está pensada para series de tiempo con media 0, varianza finita y espectro puramente continuo. Se espera que la segunda condición se cumpla para los registros de PSG; las otras dos condiciones fueron 'forzadas', sustrayendo la media y la componente periódica (estimadas) del proceso. Para lo anterior, se usó el algoritmo no-paramétrico STL (Seasonal-Trend decomposition using Loess) [6] y que está implementado en R bajo la función `stl()`.

La prueba PSR se encuentra implementado en R bajo la función `stationarity()` del paquete `fractal`. Los resultados de la prueba PSR, aplicado a todas las épocas contenidas en los registros de PSG, fueron almacenados para su análisis posterior.

Capítulo 4

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 ??, ?? y ???. Debido a la gran variabilidad entre los sujetos para la duración del sueño MOR, no se consideró el total de épocas PE, sino la proporción de éstas en cada etapa de sueño; tales cantidades se muestran en las tablas ??, ?? y ???. Adicionalmente se han calculado promedios y desviaciones estándar para ambos grupos (Control y PDC).

4.1. Resultados principales

Como un primer análisis se verificó si el sueño MOR, entendido como muestra del registro completo, tiene o no propiedades estadísticas 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; estos resultados se muestran en la tabla ??, y son resumidos esquemáticamente en la figura 4.1.

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

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

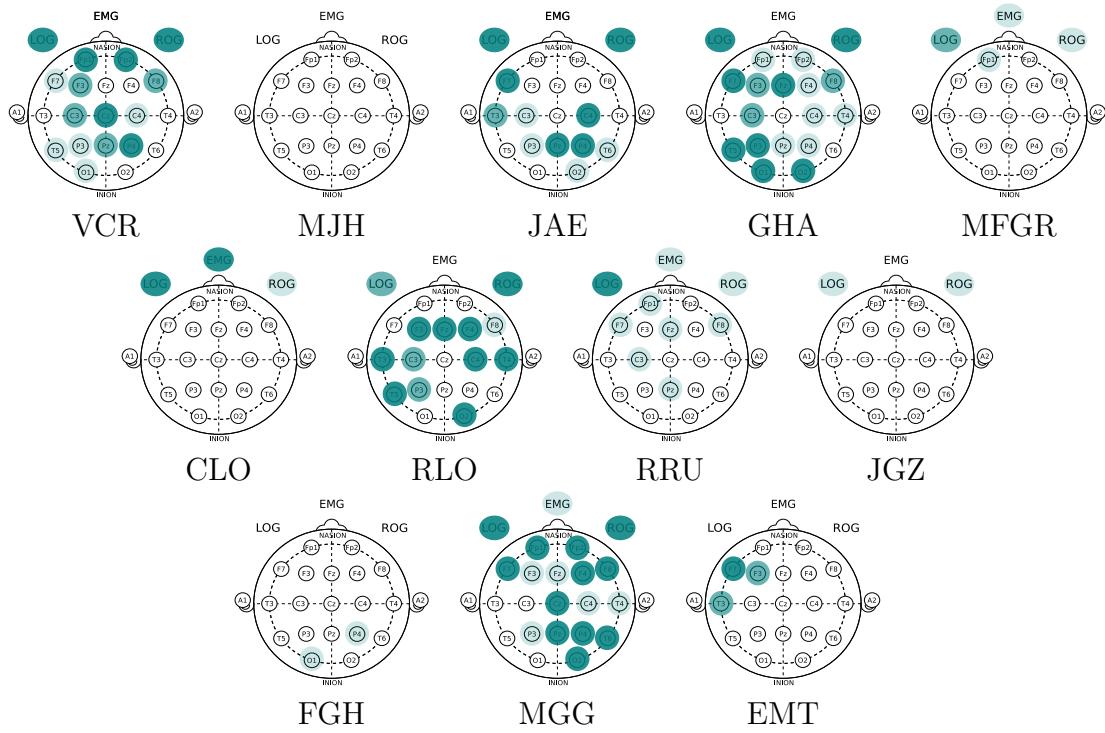


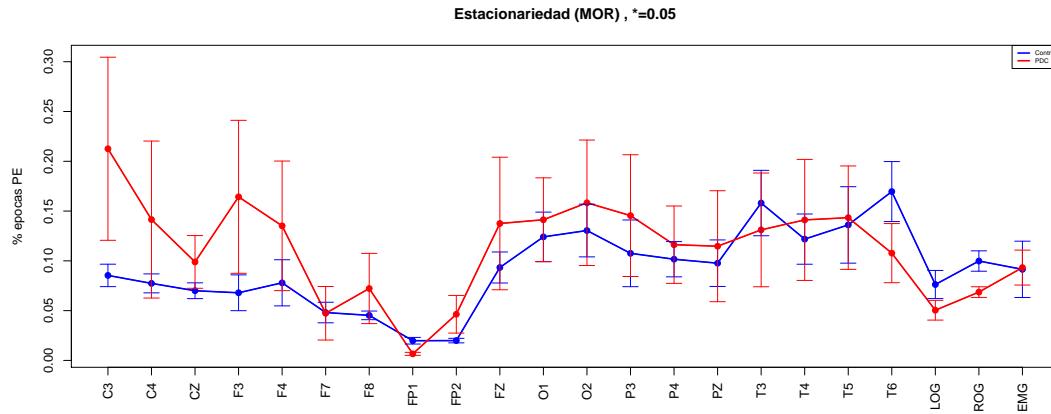
Figura 4.1: Se muestra esquemáticamente en azul las zonas donde se encontraron diferencias significativas al comparar las proporciones de épocas PE durante sueño MOR y NMOR. Esta misma información se muestra en la tabla ??

sujeto y la aparición de diferencias significativas entre estas proporciones.

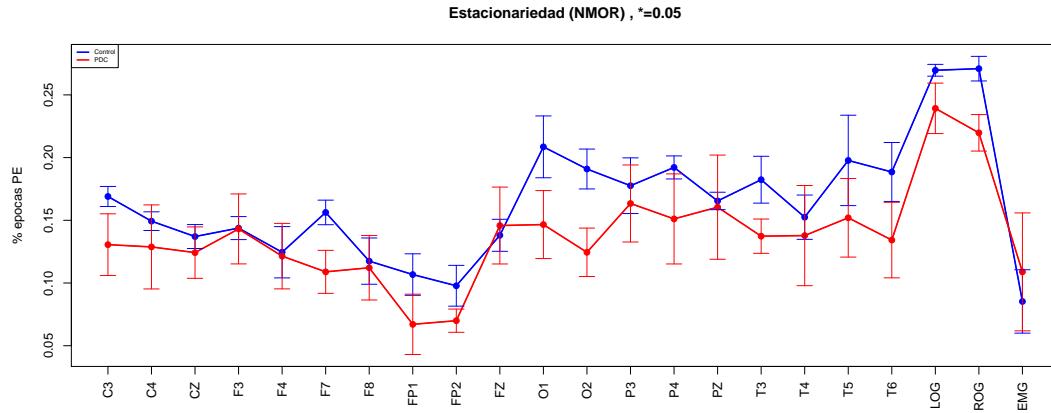
Posteriormente se buscó una diferencia más directa entre los grupos, comparando grupalmente las proporciones de épocas PE (en cada canal y durante las diferentes etapas) mediante la prueba U de Mann-Whitney²; no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los canales. Los resultados se muestran en las tablas ??, ??, ??, y para una mejor visualización éstos se han graficado en la figura 4.2.

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 prueba U de Mann-Whitney; en la figura 4.3 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

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 4.2: 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 ± 1 desviación estándar $^{3/2}$, como visualización aproximada de la varianza.

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 4.4 se indican esquemáticamente estas regiones.

4.2. Patrones visuales

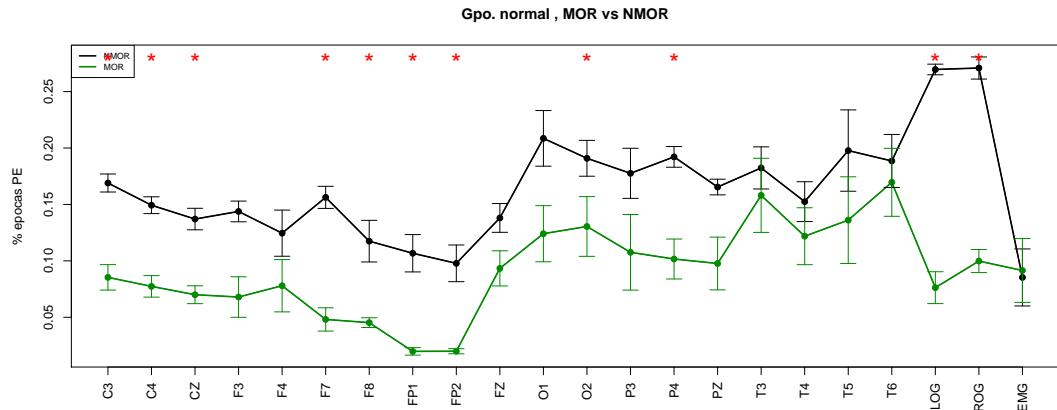
Como un análisis exploratorio, buscando explicar la variabilidad entre los resultados, se graficaron los resultados obtenidos con la prueba PSR de la siguiente manera: se colocan en línea horizontal una serie de cuadros, uno por cada época analizada según fue clasificada (blanco: PE, negro: no-estacionario), y posteriormente se juntaron verticalmente las líneas correspondientes a los diferentes canales; en la figura 4.5 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 4.6):

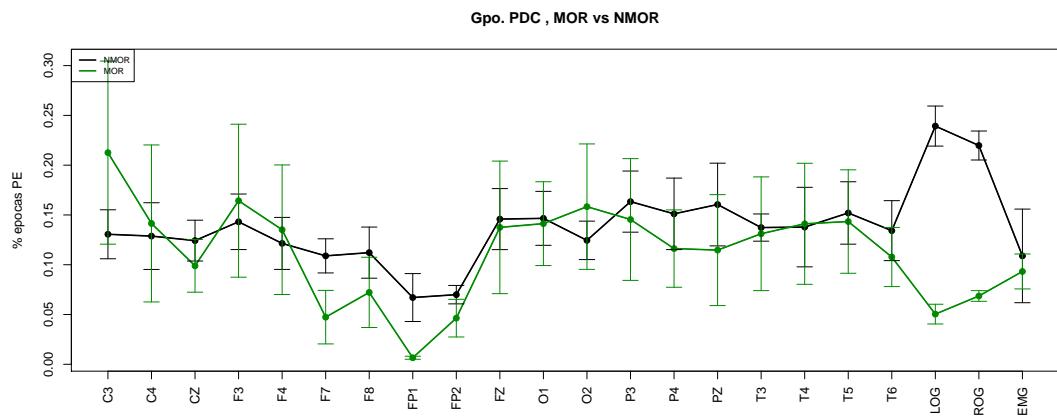
- Bloque abundante en épocas PE, visualmente oscuro
- Bloque abundante en épocas no-estacionarias, visualmente claro
- Sección que contiene el sueño MOR, los canales LOG y ROG muestran son visualmente más abundante en épocas no-estacionarias en esta zona del tiempo

4.3. Discusión

Como se mencionó anteriormente, este trabajo parte 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, al comparar sujetos del grupo Control y con PDC, no hay cambios significativos en la porción de tiempo durante la cual el registro de PSG se comporta como débilmente estacionario. Esto



(a) Comparación para el grupo control



(b) Comparación para el grupo PDC

Figura 4.3: 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 ± 1 desviación estándar $^{3/2}$, como visualización aproximada de la varianza.

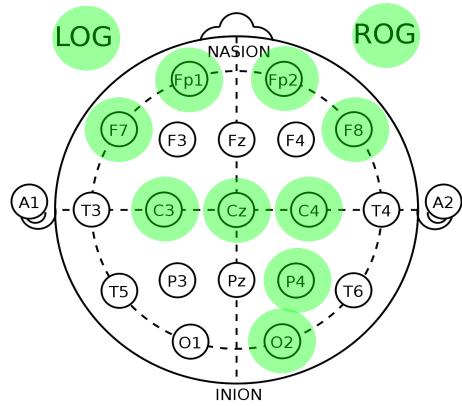


Figura 4.4: Representación esquemática de los sitios donde se encontraron diferencias significativas en la comparación entre el porcentaje de épocas PE durante sueño MOR y NMOR, para el grupo Control (ver texto)

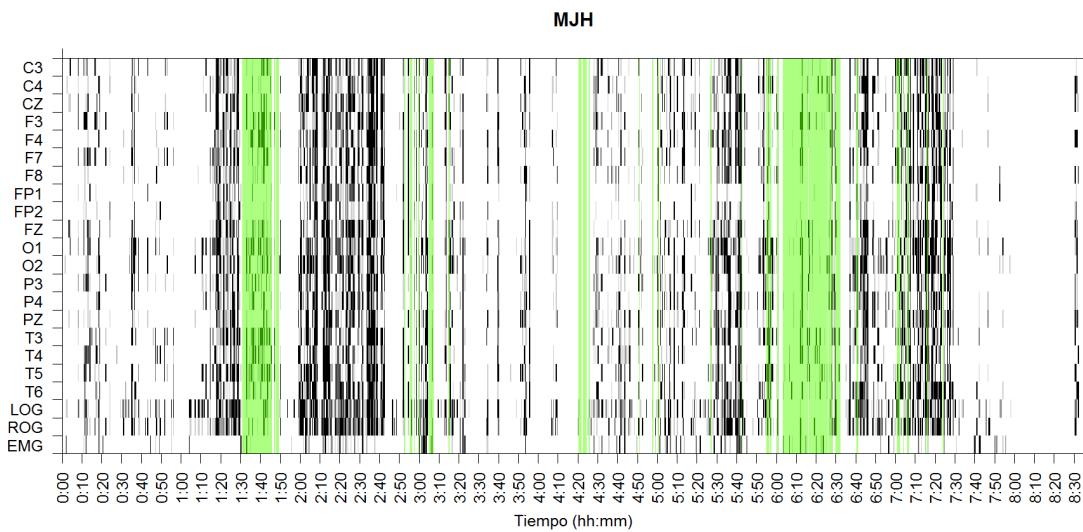


Figura 4.5: Disposición gráfica para los resultados de la prueba PSR en el sujeto MJH. Se han resaltado con color verde las épocas clasificadas como de sueño MOR.

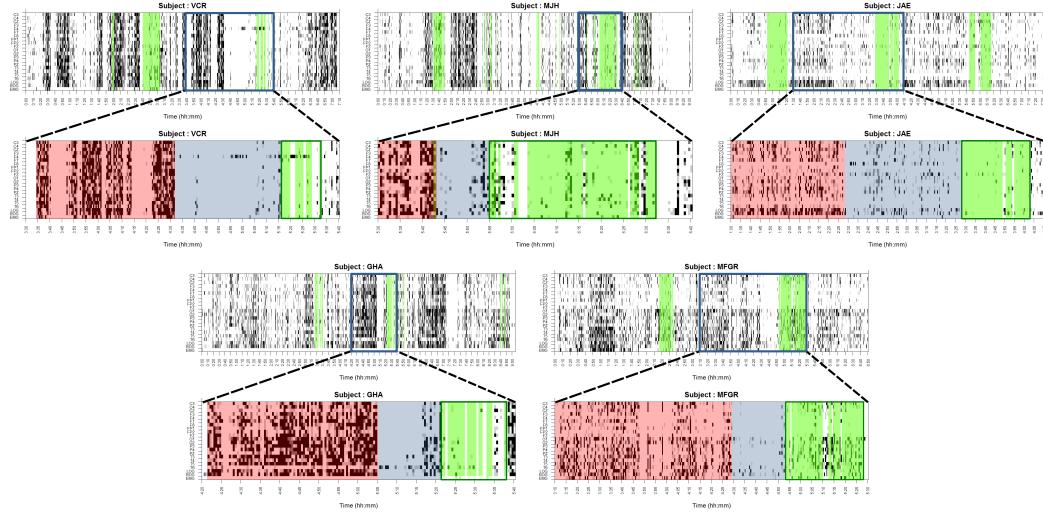


Figura 4.6: Ejemplos de los patrones visuales que, se propone, está asociado con la aparición del sueño MOR: un bloque de épocas PE (rojo), un bloque de épocas no-estacionarias (azul) y un bloque que contiene al sueño MOR. En este ejemplo se ilustra uno de estos patrones por cada uno de los sujetos del grupo Control.

puede interpretarse como que, quizá, los mecanismos afectados durante el PDC no provocan que la señal se vuelva más 'simple' (en el sentido de ser estacionaria).

Cabe un comentario sobre cómo la evidencia presentada exhibe al PSG como un conjunto de señales no-estacionarias durante la mayor parte del sueño, como se suele suponer en señales de origen biológico; entonces, no es adecuado analizar este tipo de señales con métodos que supongan estacionariedad, como la estimación del espectro de potencias usando el periodograma 'clásico'.

4.3.1. Sobre los sujetos excluidos

Durante el trabajo se mencionan tres sujetos (FGH, MGG, EMT) cuyos registros de PSG fueron analizados pero que no son considerados estadísticamente; cada uno de ellos fue excluido, por diversos motivos, del trabajo por Vázquez Tagle y colaboradores [37], pero dieron su consentimiento informado para el registro de PSG, debido a lo cual analizó el efecto de su inclusión dentro de los análisis. Destaca el sujeto FGH, quien padece de parálisis facial, cataratas, y problemas no especificados en hipotiroides y columna; según se reporta, el sujeto no informó de estos últimos padecimientos sino hasta después del registro de PSG, por lo que su exclusión se

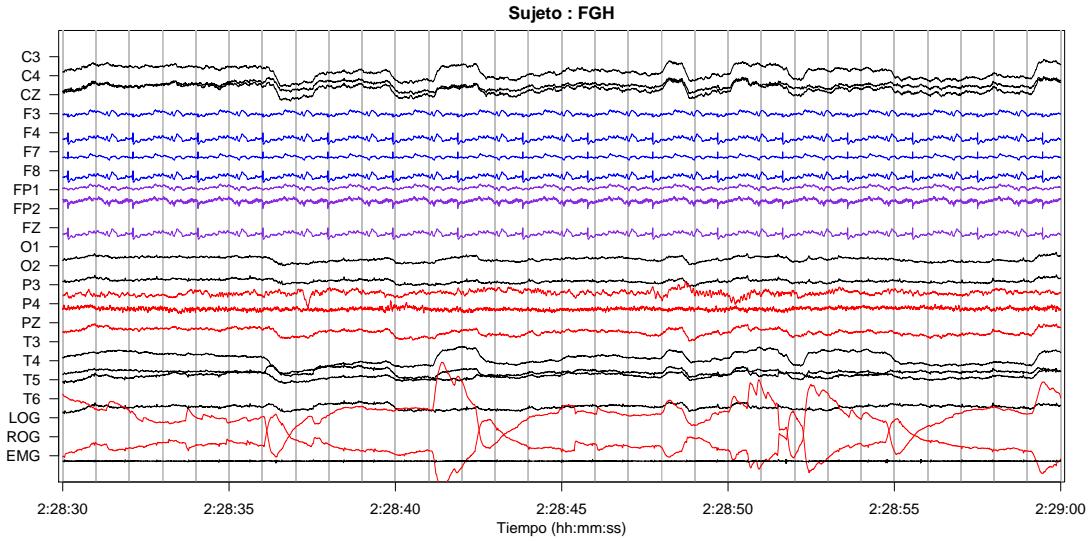


Figura 4.7: Una época típica del registro PSG para el sujeto FGH durante sueño MOR. Nótense los patrones periódicos en los canales correspondientes a la región frontal, que no corresponden a la actividad cerebral usual.

efectuó a posteriori.

Un vistazo a los registros 'inusuales' de FGH (figura 4.7, comparar con 2.4) pudiera haber advertido que en el registro no hay actividad cerebral en los canales correspondientes a la región izquierda (aquella con parálisis) sino ruido amplificado del polisomnógrafo. Dentro del marco de este trabajo, destacan las proporciones inusuales de épocas PE (cerca de 1 o 0) para este sujeto en los canales F4, F7, F8, FP1, FP2, FZ, tanto en sueño MOR como NMOR; usando la representación gráfica para FGH, es visible una inusual ausencia total de estacionariedad en tales canales (figura 4.8, comparar con 4.5). Si bien esta metodología no se diseñó para tal fin, aún así se pudo detectar la falta de actividad cerebral.

4.3.2. Efecto del tamaño de las época

El uso de épocas de 30 segundos está motivado por las recomendaciones de la AASM para clasificar, de manera estandarizada, las etapas de sueño a partir de registros de PSG [16]. 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, en algún momento de este trabajo se usaron los registros de PSG organizados en épocas de 10 segundos de duración,

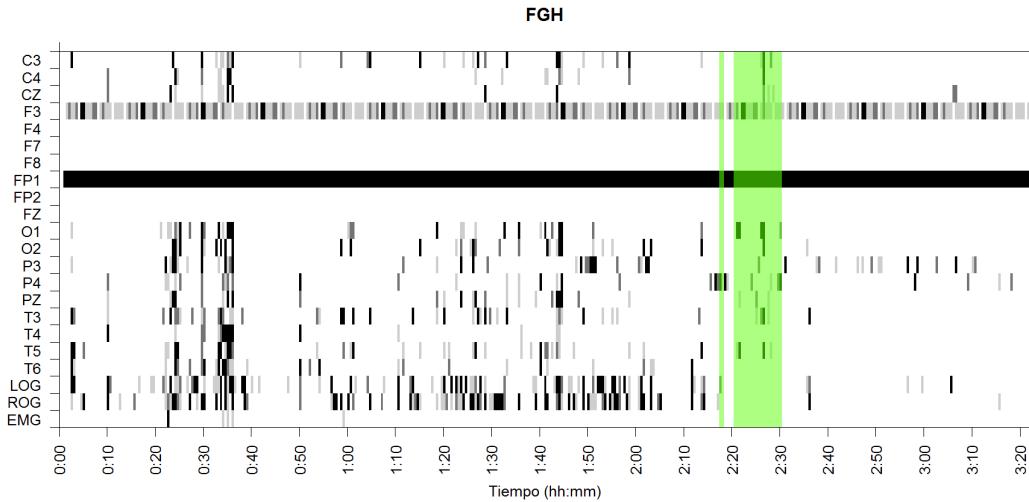


Figura 4.8: Compilado gráfico para el sujeto FGH; nótese el patrón inusual (completamente blanco o negro) en los canales correspondientes a la región frontal

como se muestra en la figura 4.9. Se realizaron todos 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 4.10).

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 [10]. A grosso modo, un proceso localmente estacionario es aquél cuya FDE (que puede depender del tiempo) puede ser aproximada 'a trozos': usando FDE's correspondientes a procesos que poseen una representaciónpectral de Cramér 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, com-

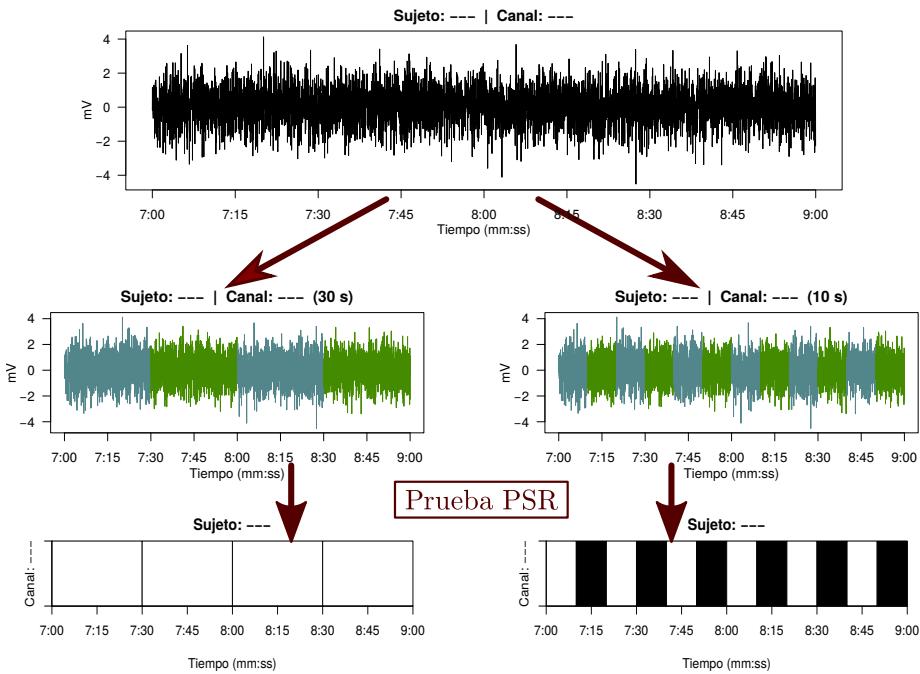


Figura 4.9: Esquema de cómo se tomaron diferentes tamaños de época para estudiar los registros de PSG

plejos 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.

4.4. 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

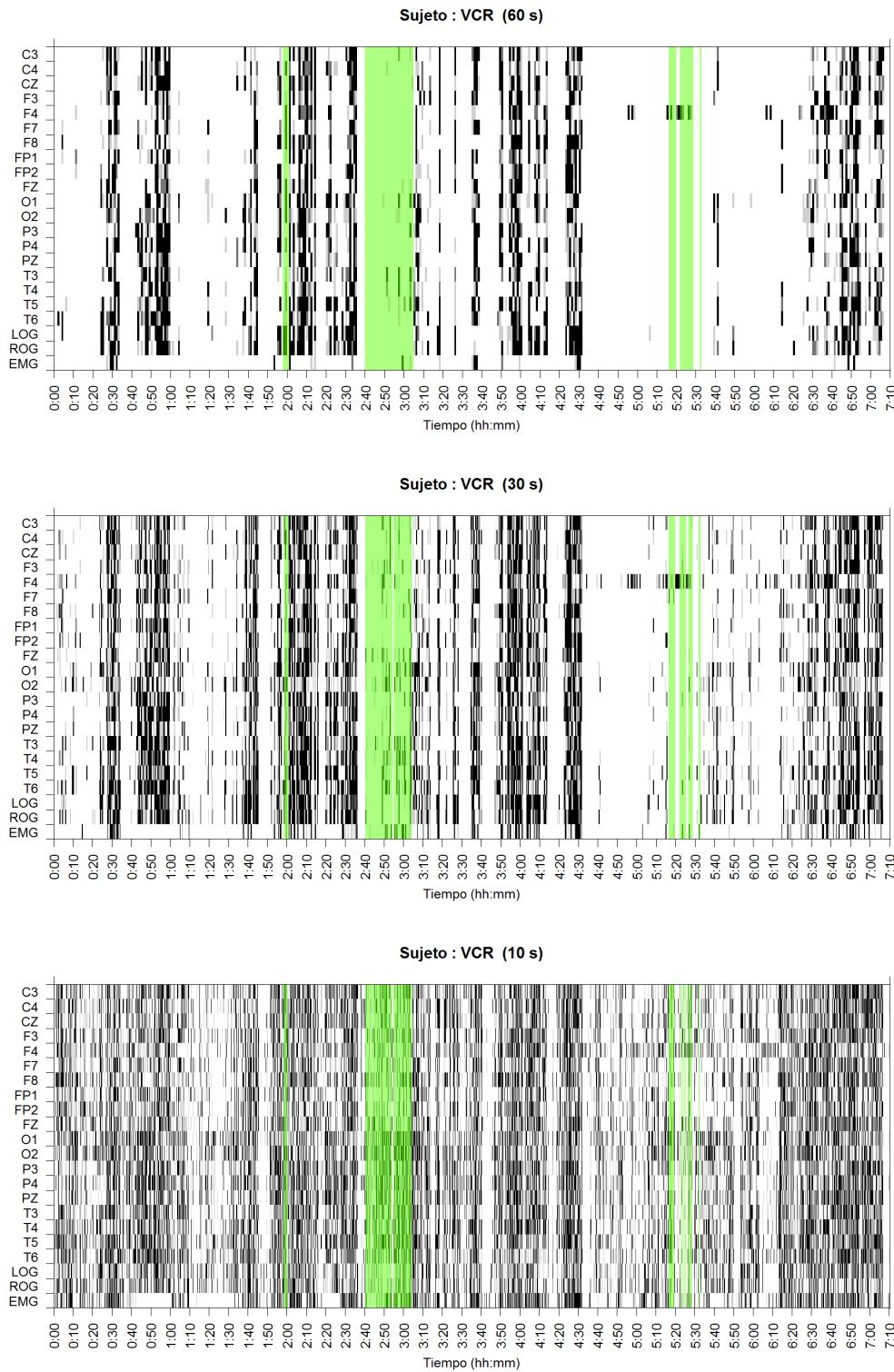


Figura 4.10: Compilación gráfica de las épocas clasificadas como PE, distribuidas en el tiempo para cada uno de los canales. El registro corresponde al sujeto VCR, organizando el registro en épocas de diferente duración

cambios entre MOR y NMOR pueden explicarse

1. en LOG y ROG por las características propias del sueño MOR
2. en el resto de los canales (para el grupo Control), porque se tratan de la región frontal, asociada a la toma de decisiones, así como la región posterior, asociada con la integración de información

El análisis de estacionariedad sobre registros de PSG para un adulto mayor con parálisis facial fue capaz de señalar este padecimiento, visto como una ausencia total de épocas estacionarias en una región concreta.

Los resultados encontrados sugieren que es posible interpretar los cambios neurofisiológicos durante el deterioro cognitivo como un cambio en la estructura funcional del cerebro al transitar entre sueño MOR y NMOR: el cambio es menos acentuado durante el PDC, pues tienen proporciones estadísticamente similares de épocas clasificadas como PE. Esta interpretación propuesta es consistente con [13].

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 para organizar los registros.

4.5. Trabajo a futuro

Los resultados principales de este trabajo, con vista al trabajo futuro, consiste en las diferencias encontradas entre el sueño MOR y NMOR, así como los patrones visuales asociados con la aparición de sueño MOR; tales características sólo fueron presentes para el grupo Control. Si bien no constituyen propiamente marcadores de deterioro cognitivo, esta metodología podría extenderse para identificar tales marcadores. Por ejemplo, un marcador conocido [4] 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. Para detectar la estacionariedad débil se ha usado prueba de Priestley-Subba Rao, basada en estimadores locales para la función de densidad espectral (FDE); estos mismos estimadores podrían ser usados para corroborar si efectivamente existen diferencias en la FDE para registros de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo.

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 excluidos 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.

Apéndice A

Detalles

A.1. Variable aleatoria

A.2. Notas sobre la estacionariedad

A.3. Transformada Rápida de Fourier

Bibliografía

- [1] INEGI. Encuesta Intercensal 2015. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/encogares/especiales/intercensal/>. Revisado: 2017-05-21.
- [2] 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.
- [3] A. Ardila and F. Ostrosky. Guía para el diagnóstico neuropsicológico. *Florida: American Board of Professional Neuropsychology*, 2012.
- [4] J. Becerra, T. Fernandez, M. Roca-Stappung, L. Diaz-Comas, L. Galán, J. Bosch, M. Espino, A. J. Moreno, and T. Harmony. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(2):357–367, 2012.
- [5] N. Butkov and T. L. Lee-Chiong. *Fundamentals of sleep technology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [6] R. B. Cleveland, W. S. Cleveland, J. E. McRae, and I. Terpenning. STL: A seasonal-trend decomposition procedure based on loess. *Journal of Official Statistics*, 6:3–73, 1990.
- [7] B. A. Cohen and A. Sances. Stationarity of the human electroencephalogram. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 15(5):513–518, 1977.
- [8] P. D. Coleman and D. G. Flood. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 8(6):521–545, 1987.
- [9] 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.

- [10] R. Dahlhaus et al. Fitting time series models to nonstationary processes. *The annals of Statistics*, 25(1):1–37, 1997.
- [11] I. N. de Geriatría / Secretaría de Salud. Plan de acción alzheimer y otras demencias. méxico, 2014, 2014. México.
- [12] B. García Cabrero. *Manual de métodos de investigación para las ciencias sociales. Un enfoque de enseñanza basado en proyectos*. [revisar], 2009.
- [13] 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.
- [14] S. A. Greenberg. The geriatric depression scale (gds). *Best Practices in Nursing Care to Older Adults*, 4:1–2, 2012.
- [15] T. Hori, Y. Sugita, E. Koga, S. Shirakawa, K. Inoue, S. Uchida, H. Kuwahara, M. Koussaka, 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.
- [16] 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.
- [17] N. Kawabata. A nonstationary analysis of the electroencephalogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, [revisar]:444–452, 1973.
- [18] D. S. Knopman, S. T. DeKosky, J. Cummings, H. Chui, J. Corey-Bloom, N. Relkin, G. Small, B. Miller, and 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.
- [19] C. A. Lopez. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5*. Editorial medica panamericana, 2014.
- [20] 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.

- [21] 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.
- [22] H. Navarrete and I. Rodríguez-Leyva. La demencia. ¿subdiagnosticada o ignorada? *Revista Mexicana de Neurociencias*, 4:11–12, 2003.
- [23] M. M. Ohayon, M. A. Carskadon, C. Guilleminault, and M. V. Vitiello. Meta-analysis 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.
- [24] D. C. Park and P. Reuter-Lorenz. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual of Revised Psychology*, 60:173–196, 2009.
- [25] 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.
- [26] M. Priestley. Design relations for non-stationary processes. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 228–240, 1966.
- [27] M. B. Priestley. Evolutionary spectra and non-stationary processes. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 204–237, 1965.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] E. E. Rodríguez, E. Hernández-Lemus, B. A. Itzá-Ortiz, I. Jiménez, and P. Rudomín. Multichannel detrended fluctuation analysis reveals synchronized patterns of spontaneous spinal activity in anesthetized cats. *PLoS One*, 6(10):e26449, 2011.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.