



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

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	Posible Deterioro Cognitivo
PSR	[Prueba de] Priestley-Subba Rao

Índice general

1. Preeliminares	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
1.4. Conceptos	3
1.4.1. Psicología	4
1.4.2. Fisiología	5
1.4.3. Sueño	5
1.4.4. Matemáticas	5
2. Metodología	7
2.1. Participantes y su diagnóstico	7
2.2. Registro del polisomnograma	8
2.3. Aplicación de la prueba PSR	12
A. Detalles	15
A.1. Variable aleatoria	15
A.2. Notas sobre la estacionariedad	15
A.3. Transformada Rápida de Fourier	15
B. Electrofisiología del polisomnograma	17
Bibliografía	19

Capítulo 1

Preeliminaries

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 [31]. En un segundo trabajo por García-Muñoz y colaboradores [11] 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 [11]. 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 [25]. 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 [6], quien a su vez se refiere a trabajos anteriores sobre estacionariedad y normalidad en registros de EEG [17, 29, 14].

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 [9]; recientemente, los trastornos del sueño han sido señalados como posiblemente relacionados con el deterioro cognitivo durante la vejez [2, 18, 22]. 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 [23]. Las afectaciones relativas al sueño en personas mayores podrían ser más problemáticas que para otros grupos de edad [22].

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, la 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

1.4. 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.

1.4.1. 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* [16].

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 [15].

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 [19, 21]. 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 [20, 27].

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* [16], 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* [24]. En el transcurso de este escrito este padecimiento será manejado como **posible 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.

Diagnóstico de la demencia

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.

HACER, QUIZA, UN CUADRO SOBRE LOS DOMINIOS Y SUS RELACIONES CON LAS PARTES DEL CEREBRO

1.4.2. Fisiología

1.4.3. Sueño

1.4.4. Matemáticas

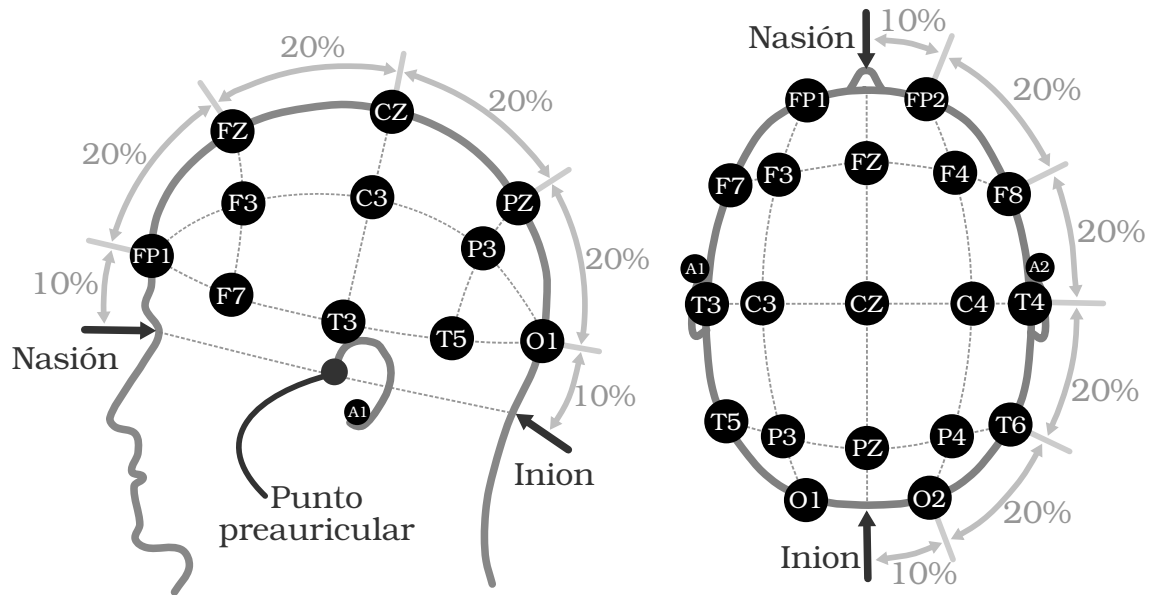


Figura 1.1: Colocación de electrodos según el sistema 10–20. El **inion** es una protuberancia craneal, mientras que el **nasión** es la unión del hueso frontal y los huesos nasales; el **punto preauricular** se ubica arriba del cartílago llamado tragus, que protege el canal auditivo [4].

Capítulo 2

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 [31]; 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 Prieslley-Subba Rao.

2.1. Participantes y su diagnóstico

Los sujetos fueron elegidos usando un muestreo no probabilístico de sujetos tipo [10], 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.

La ansiedad y depresión, así como el PDC, fueron diagnosticados aplicando una batería de pruebas neuropsicológicas, compuesta por las siguientes pruebas.

- Evaluación Neuropsicológica (Neuropsi) [28]
- Mini Mental State Examination (MMSE) [32]
- Escala breve para la detección de ansiedad del anciano (SATS) [30]
- Escala sobre las actividades cotidianas de la vida diaria (KATZ) [26]
- Escala de Depresión Geriátrica (Gds) [12, 8]

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 [28]

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.

2.2. 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

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

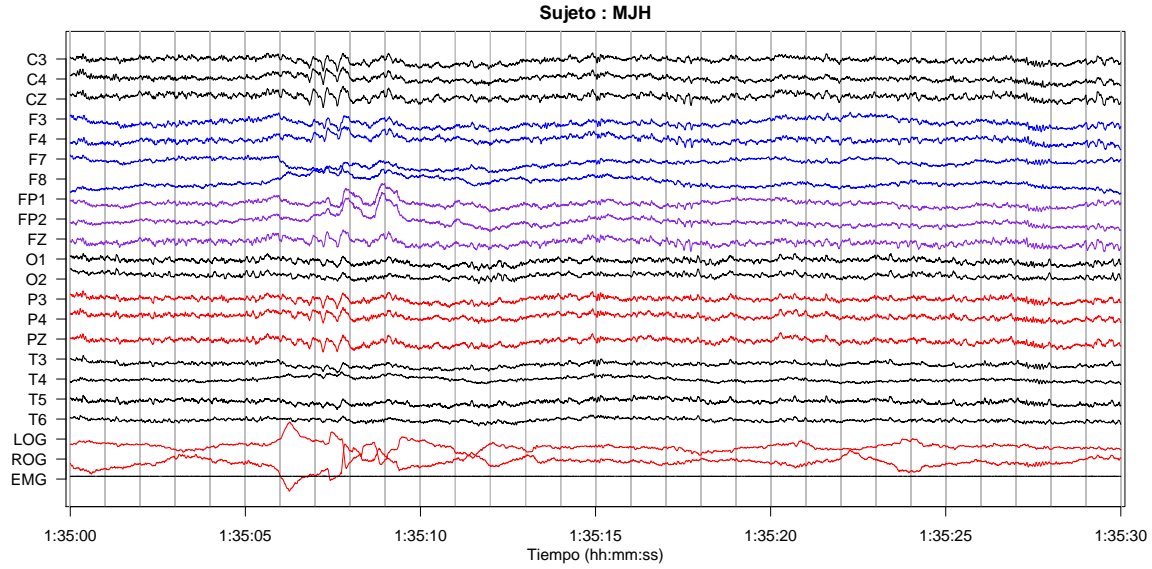


Figura 2.1: Registro de PSG en el sujeto MJH durante sueño MOR. Nótese que el canal EMG permanece silente (indicativo de atonía muscular) mientras que los canales ROG y LOG exhiben actividad de gran amplitud y sincronización (movimientos oculares rápidos), características indicativas de la etapa de sueño.

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[7].

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 (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 2.2 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[13], mismas que fueron descritas anteriormente.

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 2.2: Cantidad de datos analizados para cada sujeto. Debido a un cambio en el polisomnógrafo usado, la frecuencia de muestreo (en Hz) cambia entre sujetos. Dado que el sueño MOR aparece fragmentado, se reporta la suma de esos tiempos.

2.3. 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) [5] 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.

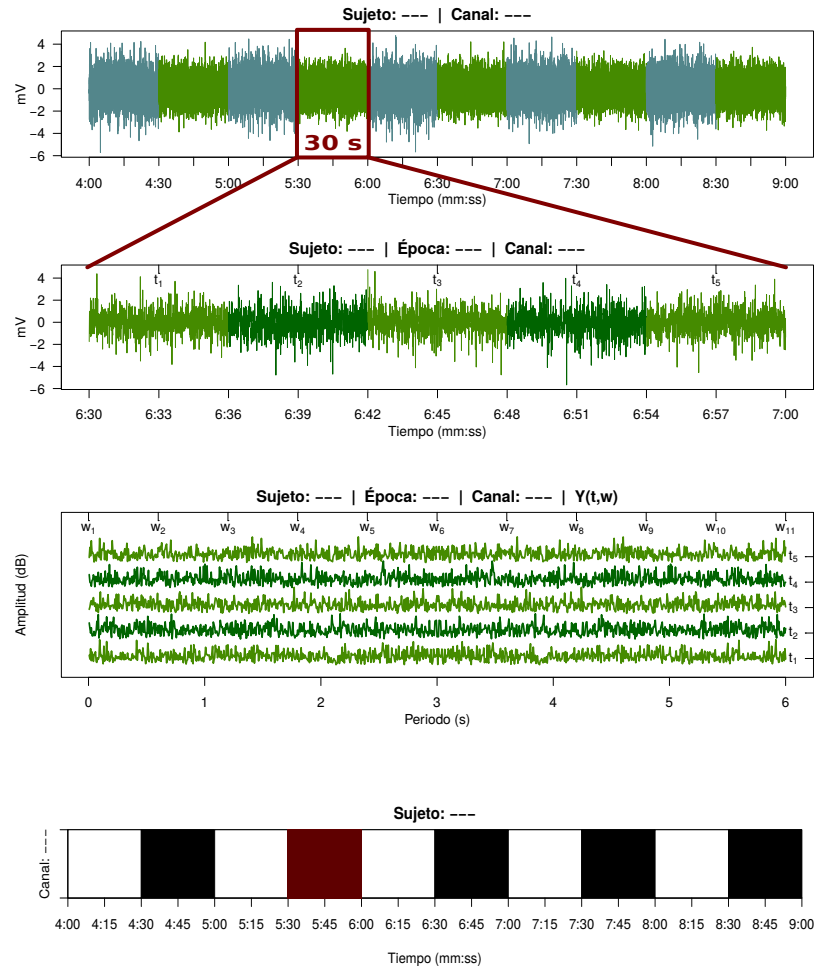


Figura 2.2: Representación diagramática de la implementación en R de la prueba PSR. Se omite filtrado previo mediante el algoritmo STL (ver texto).

```

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 2.3: Resultado mostrado tras una ejecución de la función `stationarity`. El parámetro `n.blocks` define la cantidad grupos disjuntos para los cuales se calculará el estimador de la FDE. Cabe resaltar el antepenúltimo renglón (`p-value for T`), según el cual se puede aceptar o rechazar la hipótesis de estacionariedad débil. La FDE es referida como 'Spectral Density Function' (SDF).

Apéndice A

Detalles

A.1. Variable aleatoria

A.2. Notas sobre la estacionariedad

A.3. Transformada Rápida de Fourier

Apéndice B

Electrofisiología del polisomnograma

Bibliografía

- [1] INEGI. Encuesta Intercensal 2015. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/enchogares/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] N. Butkov and T. L. Lee-Chiong. *Fundamentals of sleep technology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [5] 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.
- [6] B. A. Cohen and A. Sances. Stationarity of the human electroencephalogram. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 15(5):513–518, 1977.
- [7] 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.
- [8] P. Cuijpers, M. Berking, G. Andersson, L. Quigley, A. Kleiboer, and K. S. Dobson. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(7):376–385, 2013.
- [9] I. N. de Geriatria / Secretaría de Salud. Plan de acción alzheimer y otras demencias. méxico, 2014, 2014. México.

- [10] B. García Cabrero. *Manual de metodos de investigación para las ciencias sociales. Un enfoque de enseñanza basado en proyectos*. [revisar], 2009.
- [11] V. García-Muñoz, E. Rodríguez Torres, O. Reséndiz-Flores, G. R. Vázquez-Tagle Gallagos, 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.
- [12] S. A. Greenberg. The geriatric depression scale (gds). *Best Practices in Nursing Care to Older Adults*, 4:1–2, 2012.
- [13] T. Hori, Y. Sugita, E. Koga, S. Shirakawa, K. Inoue, S. Uchida, H. Kuwahara, M. Kousaka, T. Kobayashi, Y. Tsuji, et al. Proposed supplements and amendments to ‘a manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects’, the rechtschaffen & kales (1968) standard. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 55(3):305–310, 2001.
- [14] N. Kawabata. A nonstationary analysis of the electroencephalogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, [revisar]:444–452, 1973.
- [15] 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.
- [16] C. A. Lopez. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5*. Editorial medica panamericana, 2014.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] H. Navarrete and I. Rodríguez-Leyva. La demencia. ¿subdiagnosticada o ignorada? *Revista Mexicana de Neurociencias*, 4:11–12, 2003.
- [20] 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.
- [21] D. C. Park and P. Reuter-Lorenz. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual of Revised Psychology*, 60:173–196, 2009.
 - [22] 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.
 - [23] 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.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 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.
 - [27] 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.
 - [28] 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.
 - [29] 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.
 - [30] 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.

- [31] 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.
- [32] S. L. Velasco, L. L. Ayuso, I. Contador, and F. B. Pareja. Versiones en español del minimal state examination (mmse). cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de neurología*, 61(8):363–371, 2015.