

Función autonómica y reposo en el deterioro cognitivo leve: estudio piloto Autonomous function and resting state in mild cognitive impairment: a pilot study

R. Domínguez-Aguilar ^a, E. L. Mateos-Salgado ^b, A. Rosales-Lagarde ^{c,d}, E. E. Rodríguez-Torres ^a
I. Arango-de-Montis ^d

^a Área Académica de Matemáticas y Física, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

^b Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Ciudad Universitaria Avenida, 04510, Ciudad de México, CDMX, México.

^c CONAHCYT, Av. de los Insurgentes Sur 1582, Crédito Constructor, Benito Juárez, 03940, Ciudad de México, CDMX, México.

^d Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calz. México-Xochimilco 101, Huipulco, Tlalpan, 14370, Ciudad de México, CDMX, México.

Resumen

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una entidad patológica precursora de la demencia. Las enfermedades cerebrales y cardiovasculares favorecen la aparición del DCL. Este es un estudio piloto sobre el DCL y la modulación autonómica cardiovascular y se planteó una metodología para evaluar a adultos mayores con DCL por medio del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). En el estudio participaron 4 adultos mayores (66.8 ± 3 años) con DCL y 4 adultos mayores (70.5 ± 6 años) sin DCL. La VFC se evaluó durante una condición de reposo con ojos cerrados de 5 minutos de duración. Se encontró una correlación significativa negativa entre la edad y la potencia absoluta de la frecuencia alta relacionada con la Arritmia Sinusal Respiratoria, aunque no se hallaron diferencias significativas en la VFC entre ambos grupos. La VFC en reposo no contribuyó en identificar la presencia del DCL. Para llevar a cabo la evaluación de la VFC, se recomienda llevar a cabo un estudio con una muestra más grande e incluir tareas de alta demanda.

Palabras Clave: Función autonómica cardíaca, factores de riesgo, variabilidad de la frecuencia cardíaca, deterioro cognitivo leve, pruebas neuropsicológicas, reposo con ojos cerrados.

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) is a pathological precursor of dementia. Cerebral and cardiovascular diseases favor the development of MCI. This is a pilot study about MCI and cardiovascular autonomic modulation and a methodology was proposed to assess older adults with MCI by analyzing heart rate variability (HRV). Four older adults (66.8 ± 3 years) with MCI and 4 older adults (70.5 ± 6 years) without MCI participated in the study. HRV was assessed during a 5-min eyes-closed resting condition. A significant negative correlation between age and the absolute power of the high frequency related to Respiratory Sinus Arrhythmia was found, but there was not a significant difference in HRV between the two groups. Resting HRV did not contribute in identifying the presence of MCI. During assessments of HRV, larger samples and high-demanding tasks are suggested.

Keywords: Cardiac autonomic function, heart rate variability, mild cognitive impairment, neuropsychological tests, eyes-closed resting condition.

1. Introducción

La estrecha relación entre el cerebro y el corazón se ha comprobado a nivel anatómico-funcional e involucra una red de estructuras que incluyen ganglios en el corazón, ganglios extra-cardíacos, la médula espinal y la llamada red autonómica central (Dusi y Ardell 2020; Quadt et al., 2022). La mayor comprensión del funcionamiento de la red que genera la relación cerebro-corazón podría facilitar la pronta

identificación de enfermedades cardíacas, así como desórdenes neurológicos asociados con la disfunción cardíaca (Pascale y Govoni, 2020).

El sistema nervioso autónomo (SNA), junto con sus divisiones simpática y parasimpática, tiene un papel importante en esta interacción. Mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se estima la regulación autonómica cardíaca (Shaffer y Ginsberg, 2017), en especial con el análisis de la arritmia

*Autor para la correspondencia: do339681@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: do339681@uaeh.edu.mx (Ramiro Domínguez-Aguilar), eriklms@comunidad.unam.mx (Erik Leonardo Mateos-Salgado), alexiario@rocketmail.com (Alejandra Rosales-Lagarde), erikart@uaeh.edu.mx (Erika Elizabeth Rodríguez-Torres), iadmontis@gmail.com (Iván Arango-de-Montis).

sinusal respiratoria (ASR). La ASR se considera un índice de regulación parasimpática y tiene como característica principal la reducción de la frecuencia cardíaca con la espiración mientras que aumenta con la inspiración (Beauchaine y Crowell, 2020).

Entre las varias maneras para llevar a cabo la cuantificación de la ASR, hay un método consistente en analizar los intervalos entre latidos cardíacos (IBI, por sus siglas en inglés) mediante análisis de poder espectral, como la transformada rápida de Fourier (Malliani et al., 1994).

El análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia se realiza a través de una estimación de la densidad espectral de potencia (PSD, por sus siglas en inglés) de la serie de los IBI. Esta serie se convierte en un muestreo equidistante usando interpolación, específicamente mediante spline cúbico en el software “Kubios HRV”. Para calcular el espectro se pueden utilizar métodos basados en la Transformada Rápida de Fourier (FFT por sus siglas en inglés) o en modelado autorregresivo (AR). Mientras que la FFT es más sencilla de implementar, AR ofrece mayor resolución. El software “Kubios HRV” emplea el periodograma de Welch basado en la FFT. Se consideran tres bandas de frecuencia: muy baja de 0 – 0.04 Hz, baja de 0.04 – 0.15 Hz y alta de 0.15 – 0.4 Hz. Del espectro se extraen medidas de potencia para estas bandas, que pueden ser absolutas, relativas o normalizadas.

Por otro lado, el deterioro cognitivo leve (DCL) es un síndrome intermedio entre la normalidad y la demencia. Se sabe que existe un porcentaje de personas que tendrán demencia y que en México esta enfermedad llegará a tener una incidencia de 3.5 millones en el 2050.

Existe aún controversia en los factores que determinan la demencia. Entre los factores de riesgo para desarrollar demencia se encuentran la hipertensión, la diabetes, la desnutrición, la obesidad, las enfermedades cerebrales, cardíacas, endocrinas, pulmonares y los traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conocimiento, entre otras (Masi et al., 2007; Drummond, 1990).

La edad se considera un factor de riesgo para el desarrollo de DCL y de la demencia y también de problemas cardíacos (Choi et al., 2021). Dada la gran relación entre el DCL y la modulación autonómica cardiovascular, los objetivos de este estudio fueron proponer un método para evaluar la relación entre DCL y la VFC, además de analizar la relación entre la edad y la VFC.

2. Métodos

2.1. Métodos Matemáticos

La FFT convierte una función del dominio del tiempo (como una señal o una serie temporal) en una función del dominio de la frecuencia. Su fórmula básica es:

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \exp \left[-j \left(\frac{2\pi}{N} \right) kn \right]$$

Donde:

$X(k)$ es el valor de la transformada en la frecuencia

$x(n)$ es la función en el dominio del tiempo en el punto N es el número total de puntos de datos
 j es la unidad imaginaria (equivalente a la raíz cuadrada de -1)

2.2. Sujetos

Participaron cuatro adultos mayores con DCL con edad promedio de 66.8 ± 3 años y cuatro adultos mayores sin DCL con edad promedio de 70.5 ± 6 años. Los participantes sin DCL se asignaron al grupo control. El grado de educación del grupo con DCL fue en promedio de 9.5 ± 0.8 años, mientras que en el grupo control fue de 10.25 ± 4 años. Mediante entrevista se identificaron los factores de riesgo para desarrollar DCL y fueron reportados en los resultados.

2.3. Procedimiento

Mediante evaluación neuropsicológica se determinó la presencia de DCL. A los adultos mayores de ambos grupos se les aplicó la batería Neuropsi (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1999). Los participantes que presentaron 3 desviaciones estándar por debajo de la media en alguno de los subtests de la batería fueron considerados con DCL. Se consideró válido el criterio de Petersen que establece el DCL por debajo de una y media desviación estándar por debajo de la media (Petersen, 2004), y más aún, tres desviaciones estándar para asegurar una diferencia entre grupos. Posterior a la evaluación neuropsicológica, se asignó a cada participante al grupo de DCL o control. En cada grupo se realizaron registros electrofisiológicos. Las señales fisiológicas registradas fueron el electroencefalograma (EEG) (filtros de 0.1-100 Hz), electrooculograma (EOG) (filtros de 0.3 – 15 Hz), electromiograma (EMG) (10 – 100 Hz) y electrocardiograma (ECG) (0.5 – 30 Hz) La impedancia se mantuvo por debajo de 10 kiloOhms. Se realizaron registros de 5 minutos en estado de reposo con los ojos cerrados.

Las evaluaciones se llevaron a cabo en un laboratorio de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, en el Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa), Área Académica de Gerontología. Los participantes leyeron el consentimiento informado y lo firmaron voluntariamente. El Comité de Ética en Investigación del ICSa aprobó la investigación.

3.1. Análisis de la modulación autonómica cardíaca

Se evaluaron los registros electrofisiológicos y se extrajeron segmentos en los que el EEG y el ECG fueran estables y sin la presencia de artefactos. La señal del EEG se registró para asegurarse que las muestras pertenecieran al estado de vigilia, para lo cual se descartaron muestras del ECG en las que hubieran grafoelementos del EEG asociados con la presencia de sueño, como ondas agudas del vértex, husos de sueño o complejos K. De esta forma, se confirmó que la señal de ECG fue extraída estrictamente considerando a la señal de EEG de vigilia con ojos cerrados.

Los análisis de la actividad cardíaca se realizaron con softwares de acceso libre. Primero, mediante el software “QRSTool” versión 1.2.2 (Allen, et al., 2007) se identificaron las ondas R y se generó la serie de los IBI. Posteriormente, la

señal de los IBI se analizó con el software “Kubios HRV” (Tarvainen et al., 2014).

Del software “Kubios HRV” se consideraron sólo los análisis del dominio de frecuencia. Con estos análisis se calcula una estimación de la PSD para la serie IBI. Como los estimadores del espectro asumen implícitamente un muestreo equidistante, la serie de IBI se convierte en una serie muestreada de forma equidistante mediante una interpolación de tipo spline cúbica. En el software Kubios HRV, la PSD se calculó con el método del periodograma de Welch basado en la FFT y los valores de la PSD de las bandas de frecuencia baja (FB) y frecuencia alta (FA) expresados en logaritmo natural. La FA se considera una medida de la ASR que refleja la modulación parasimpática de la actividad cardíaca.

3. Análisis estadístico

Debido al tamaño de la muestra la comparación de las dos bandas entre los grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney con el software “RStudio”. Además, considerando a los 8 participantes juntos se realizó una correlación de Spearman entre los valores de la FA y la edad.

4. Resultados

Se evaluaron 8 adultos mayores, 4 de ellos se clasificaron con DCL ya que en sus subtests tuvieron 3 desviaciones estándar por debajo de la media. Las siglas corresponden a los nombres de los participantes, y además se describen las funciones neuropsicológicas evaluadas de los subtests con 3 desviaciones por debajo de la media en la batería Neuropsi de acuerdo a la norma de la edad y de la escolaridad y el o los factores de riesgo correspondiente(s).

4.1. GRUPO CON DCL

Participante 1 (PC): lenguaje=>subtest de comprensión (además expresaba pérdidas subjetivas de memoria); traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conocimiento e hipertensión tratada; problemas visuales; hipercolesterolemia. Número de movimientos de las piernas por hora mayor a 30 durante el sueño.

Participante 2 (JG): memoria=>subtest de memoria espontánea.

Participante 3 (CL): atención y concentración=>subtest 20-3 (veinte menos tres); hipertensión tratada, diabetes. Presenta un número mayor a 30 movimientos de las piernas por hora durante el sueño.

Participante 4 (RL): memoria visuoespacial=>figura semicompleja; insuficiencia renal; hipertensión y diabetes tratadas.

4.2. GRUPO CONTROL

Participante 1 (MG): sin factores de riesgo.

Participante 2 (MJ): diabetes tratada, hipotiroidismo; osteoporosis. Presenta un número mayor a 30 movimientos de las piernas por hora durante el sueño.

Participante 3 (JAL): obesidad.

Participante 4 (JAN): factores de riesgo: edad mayor a 70 años; hipertensión tratada y traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento; osteoporosis.

Aunque la duración de los registros en reposo fue de 5 minutos, con la eliminación de artefactos y de periodos sólo de vigilia

(Figura 1), las muestras finales tuvieron una duración promedio de 3 minutos.

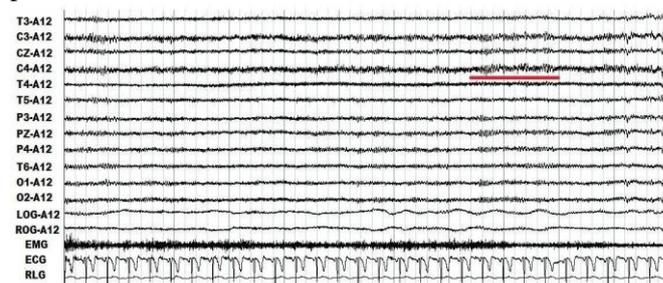


Figura 1: Se visualizan 12 derivaciones del Electroencefalograma (T3, C3, CZ, C4, T4, T5, P3, PZ, P4, T6, O1 y O2), 2 del Electrooculograma (LOG y ROG, Left y Right Electrooculogram, respectivamente), 1 del Electromiograma (EMG), 1 del Electrocardiograma (ECG) y la última de la detección de los Movimientos de las Piernas (RLG o Right Leg). Los electrodos fueron localizados de acuerdo con el sistema Internacional 10-20. Algunas de las ondas rítmicas alfa indicadoras del estado de reposo con ojos cerrados en la derivación central derecha de la adulta mayor se señalan con una línea roja. El tono muscular observado en el EMG mientras se está en reposo con ojos cerrados es alto, a diferencia de otros estados como durante el sueño.

Posteriormente con el software “QRSTool” se obtuvieron los IBI de la señal del ECG (Figura 2).

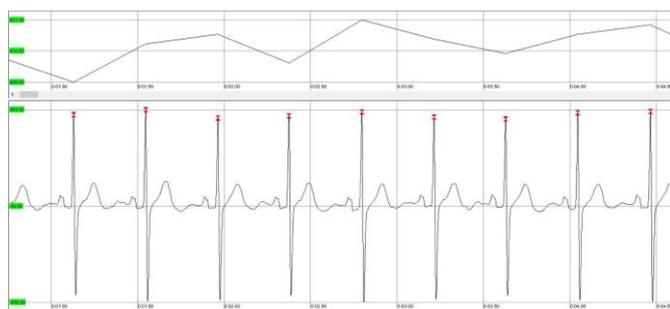


Figura 2. Onda R obtenida mediante el uso de QRSTool, de un segmento del electrocardiograma.

La señal de los IBI analizada por medio del software “Kubios HRV” y la PSD calculada con el método del periodograma de Welch se observan en la Figura 3.

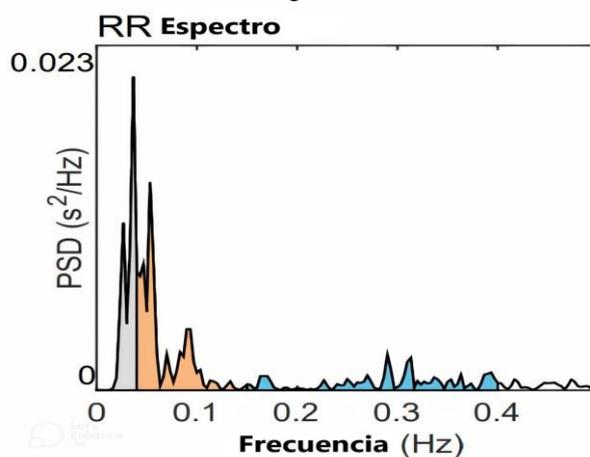


Figura 3. Estimaciones del espectro HRV utilizando el método del periodograma de Welch basado en la Transformada Rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés). Los ejes son la densidad del espectro de potencia (PSD por sus siglas en inglés) para la serie de los intervalos entre latidos (IBI, por sus siglas en inglés, en función de la frecuencia en Hertz (Hz).

De los valores de la PSD se obtuvieron los valores de las bandas de FA y FB de ambos grupos. Aunque el grupo control

tuvo valores menores en FB y FA, estas diferencias no fueron significativas (Tabla 1).

Banda	DCL	CTRL	U	p
FB (ln)	5.26 (4-5)	4.64 (3-4)	11.0	0.48
FA (ln)	5.03 (4-5)	4.33 (3-4)	14.5	0.08

Mediana (percentil 25 - percentil 75); FB = Banda de frecuencia baja; FA= Banda de frecuencia alta; ln = logaritmo natural. U de Mann-Whitney, p = 0.05.

En cambio, se encontró una correlación significativa negativa entre la edad y la FA.

	P	SPEARMAN
HF Y EDAD	0.01	-0.81
MEAN HR Y EDAD	0.14	0.53
HF y MEAN HR	0.10	-0.62
MEAN HP Y MEAN HR	0.00	-1.00
MEAN HP Y EDAD	0.14	-0.56

5. Discusión

La modulación parasimpática de la actividad cardíaca se reduce con la edad (De Meersman, 1993), lo cual coincide con la correlación negativa significativa entre la edad y la FA encontrada en este estudio. En contraste, la FA no fue distinta entre los dos grupos. Se ha propuesto que la presencia de la disfunción autonómica puede preceder el desarrollo del deterioro cognitivo leve (Forte, Favieri, y Casagrande, 2019). Los resultados de este estudio mostraron que no existen diferencias significativas entre los grupos de DCL y control. Una explicación es que los participantes de ambos grupos no tuvieron una disfunción autonómica o enfermedad cardiovascular no controlada.

La falta de diferencias significativas se puede explicar por el tipo de "tarea" solicitada. La evaluación de la ASR durante reposo puede proporcionar información sobre la capacidad de autorregulación emocional (Gyurak y Ayduk, 2008). También, se ha encontrado que la ASR es una forma efectiva para evaluar la reactividad emocional (Rahal et al., 2023), lo anterior implica preferentemente analizar la ASR durante la realización de tareas emocionales y no sólo durante reposo.

Durante el estudio, ambos grupos permanecieron en reposo. En personas con DCL, un funcionamiento autonómico distinto podría presentarse ante actividades que involucren actividades

con ojos abiertos mientras se ejecutan tareas emocionales aunque también cognitivas. De hecho, se ha planteado que la evaluación de la VFC puede resultar un biomarcador del deterioro cognitivo leve cuando se usa para evaluar funciones ejecutivas (Forte et al., 2019). Por lo que en estudios futuros sería recomendable incluir una prueba o tarea con mayor demanda cognitiva.

Otra explicación de la falta de diferencias significativas se puede deber al tamaño reducido de la muestra (Witt et al., 2018), por lo que en futuros estudios ésta se debe incrementar (Shi et al., 2023).

La relación entre la actividad cardíaca y el deterioro cognitivo leve, así como la demencia de Alzheimer, en personas con diabetes y presión arterial alta es un tema complejo que involucra múltiples factores interconectados. A medida que la comprensión de la interacción entre estos elementos se desarrolla, emerge una imagen más completa de cómo las condiciones cardiovasculares y metabólicas podrían influir en la salud cerebral.

Con la frecuencia cardíaca en reposo no se puede conocer la influencia por separado de las dos divisiones del SNA. Numerosos estudios han sugerido una correlación entre una frecuencia cardíaca más alta en reposo y un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve y demencia, incluida la demencia de Alzheimer. Estos hallazgos son especialmente notables en individuos con condiciones médicas preexistentes, como la diabetes tipo 2 y la presión arterial alta o hipertensión (Ehtewish et al., 2022).

Se ha demostrado que la diabetes está asociada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Además, existe evidencia creciente de que la diabetes puede afectar negativamente el sistema cardiovascular, lo que incluye la regulación de la frecuencia cardíaca y la circulación sanguínea cerebral.

La presión arterial alta, o hipertensión, también se ha relacionado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. La hipertensión puede provocar daño en los vasos sanguíneos, incluidos los que suministran sangre al cerebro. Esto puede llevar a la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la entrega insuficiente de oxígeno y nutrientes a las células cerebrales, lo que potencialmente contribuye al deterioro cognitivo.

La conexión entre la frecuencia cardíaca, la diabetes y la presión arterial alta en el contexto del deterioro cognitivo y la demencia de Alzheimer (Ehtewish et al., 2022) puede explicarse a través de varios mecanismos interrelacionados:

1. **Disfunción vascular:** Tanto la diabetes como la hipertensión pueden afectar negativamente la función de los vasos sanguíneos, lo que influye en el flujo sanguíneo cerebral y la entrega de nutrientes esenciales al cerebro.

2. **Inflamación y estrés oxidativo:** La diabetes y la hipertensión están asociadas con procesos inflamatorios crónicos y estrés oxidativo, que pueden causar daño celular en el cerebro y contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

3. Daño neuronal: La interrupción de la circulación sanguínea cerebral y la entrega inadecuada de oxígeno pueden causar daño neuronal, lo que afecta la función cognitiva.

La edad es el factor de riesgo con mayor peso para desarrollar DCL (Gutiérrez-Robledo et al., 2019). Otro factor de riesgo no mencionado comúnmente es el número de movimientos de las piernas mayor a 30, asociado a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y DCL reportado en un gran número de hombres (Leng et al., 2016) y, de forma preliminar, en algunas mujeres de la muestra presente (Rosales-Lagarde et al., 2023). Los factores de riesgo, entre ellos la edad, el sexo, el nivel de educación bajo, las enfermedades cardiovasculares, los traumatismos craneoencefálicos, la diabetes, movimientos periódicos de las piernas mayores a 30 por hora durante el sueño (Leng et al., 2016), entre otros, tienen pesos relativos (Gutiérrez-Robledo et al., 2019). En el presente estudio, ambos grupos tuvieron la presencia de varios factores de riesgo. Ya que muchos factores de riesgo se evaluaron de manera subjetiva (i.e., presencia o no de traumatismos craneoencefálicos, etc.), sería recomendable conocerlos más objetivamente considerando estudios de laboratorio, de imagen e incluso genéticos.

Por lo tanto, la comprensión de estas relaciones es aún incompleta y requiere investigaciones adicionales para desentrañar completamente los mecanismos subyacentes. Los hallazgos hasta ahora destacan la importancia de mantener una salud cardiovascular óptima a través del control de la frecuencia cardíaca, la diabetes y la presión arterial alta, como posibles estrategias para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas (Shi et al., 2023).

6. Conclusiones

Con base en estos resultados, se puede concluir que la condición propuesta para evaluar la relación entre la modulación autonómica y DCL debe ser modificada. Esto puede deberse a que el reposo con ojos cerrados no fue sensible para determinar que la variabilidad de frecuencia cardíaca es diferente entre los grupos control y con DCL.

7. Financiamiento

El CONAHCYT, mediante el actual Programa de Investigadores por México, financia a ARL con el proyecto "Manejo integral y multidisciplinario del Trastorno Límite de la Personalidad y su comorbilidad", número 1080.

Referencias

Allen, J. J. B., Chambers, A. S. & Towers, D. N. (2007). The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological Psychology*, 74, 243-262.

Beauchaine, Theodore. & Crowell, Sheila. E. (2020). *The Oxford handbook of emotion dysregulation*. Oxford University Press.

Choi, Sabrina., Baudot, Matthias., Vivas, Oscar., & Moreno, Claudia. M. (2021). Slowing down as we age: aging of the cardiac pacemaker's neural control. *GeroScience*, 44(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00420-3>

De Meersman, R. E. (1993). Aging as a modulator of respiratory sinus arrhythmia. *Journal of Gerontology*, 48(2):B74-B78. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.2.b74>

Drummond, Peter. D. (1990). Parasympathetic cardiac control in mild hypertension. *Journal of Hypertension*, 8(4):383–387.

Dusi, V. & Ardell, J. L. (2020). Brain-heart afferent-efferent traffic. In S. Govoni, P. Politim & E. Vanoli (Eds). *Brain and heart dynamics*. Switzerland: Springer Nature Switzerland.3-24

Ehtewish, H., Arredouani, A., & El-Agnaf, O. (2022). Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6144. MDPI AG. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>

Forte, G., Favieri, F. & Casagrande, M. (2019). Heart rate variability and cognitive function: a systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 710. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00710>

Gutiérrez-Robledo, L. M. G., García-Peña, M. C., Roa-Rojas, P. A. y Martínez-Ruiz, A. (2017). La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud. Documento de pos-tura, en Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Academia Nacional de Medicina de México, México. [En línea]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ANM-ALZHEIMER.pdf Fecha de consulta: 27 de agosto de 2023.

Gyurak, A. & Ayduk, O. (2008). Resting respiratory sinus arrhythmia buffers against rejection sensitivity via emotion control. *Emotion*, 8(4):458-467. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.8.4.458>

Koo, B. B., Blackwell, T., Ancoli-Israel, S., Stone, K. L., Stefanick, M. L., Redline, S., and Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group (2011). Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation*. 124(11): 1223-1231.

Leng, Y., Blackwell, T., Stone, K. L., Hoang, T. D., Redline, S., and Yaffe, K. (2016). Periodic Limb Movements in Sleep are Associated with Greater Cognitive Decline in Older Men without Dementia. *Sleep*. 39(10): 1807-1810.

Malliani, A., Lombardi, F. & Pagani, M. (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability: A tool to explore neural regulatory mechanisms. *British Heart Journal*, 71,1-2.

Masi, Christopher. M., Hawkey, Louise. C., Rickett, Edith. M., and Cacioppo, John. T. (2007). Respiratory sinus arrhythmia and diseases of aging: obesity, diabetes mellitus, and hypertension. *Biological psychology*, 74(2):212–223.

Ostrosky-Solís, F. Ardila, A. & Rosselli, M. (1999). Neuropsi: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 413-433.

Pascale, A. & Govoni, S. (2020). Brain-heart communication. In S. Govoni, P. Politim & E. Vanoli (Eds). *Brain and heart dynamics*. Switzerland: Springer Nature Switzerland. 26-41

Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.

Quadt, L., Critchley, H. & Nagai, Y. (2022). Cognition, emotion, and the central autonomic network. *Autonomic Neuroscience*, 238, 102948.

Rahal, D., Bower, J. E., Irwin, M. R, Fuligni, A. J. & Chiang, J. J. (2023). Resting respiratory sinus arrhythmia is related to emotion reactivity to social-evaluative stress. *Journal of Affective Disorders*, 320:725-734. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.100>.

Rosales-Lagarde, A., Martínez-Alcalá, C.I., Rodríguez-Torres, E., Cubero-Rego, L. (2023). Alertamientos y movimientos periódicos de las piernas durante las etapas de sueño y deterioro cognitivo leve en adultos mayores. Estudio preliminar. *CienciaUAT*, 18(1): 41-62 (Jul-Dic 2023). <https://revistaciencia.uat.edu.mx/index.php/CienciaUAT/article/view/1749>

Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in Public Health*,5:258.

Shi Y, Lin F, Li Y, Wang Y, Chen X, Meng F, Ye Q, Cai G. (2023) Association of pro-inflammatory diet with increased risk of all-cause dementia and Alzheimer's dementia: a prospective study of 166,377 UK Biobank participants. *BMC Med*.21(1):266. doi: 10.1186/s12916-023-02940-5.

Tarvainen, M. P., Niskanen, J. P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HRV-heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 113, 210-220.

Witt, L.S., Rotter, J., Stearns, S.C. et al. (2018). Heart Failure and Cognitive Impairment in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J GEN INTERN MED* 33, 1721–1728 <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4556->