Fragilidad cognitiva en personas mayores usuarias de atención primaria de salud

Laura Toraño-Ladero, Julián Díaz-Alonso, Arancha Bueno-Pérez, Jessica Prado-Suárez, Alberto Lana.
Red de Atención Primaria de Asturias. Servicio de Salud del Principado de Asturias. España
Contacto: lanaalberto@uniovi.es

Manuscrito recibido: 12/2021
Manuscrito aceptado: 03/05/2021

Cómo citar este documento

Toraño-Laredo L, Díaz-Alonso J, Bueno-Pérez A, Prado-Suárez J, Lana A. Fragilidad cognitiva en personas mayores usuarias de Atención Primaria de salud. RqR Enfermería Comunitaria (Revista de SEAPA). 2022 Mayo; 10 (2): 16-25.

Resumen

Objetivo: Describir la prevalencia de fragilidad cognitiva en una muestra de adultos mayores usuarios de Atención Primaria (AP) y explorar su asociación con factores sociodemográficos y del estado de salud.

Método: Estudio transversal realizado con 445 personas de 65 y más años usuarias de cuatro centros de AP de Asturias. Los datos fueron obtenidos mediante entrevista directa y revisión de historia clínica. Se consideró fragilidad cognitiva cuando la persona cumplía criterios de pre- o fragilidad física, utilizando la escala FRAIL, y tenía indicios de deterioro cognitivo en ausencia de demencia, utilizando el cuestionario Pfeiffer.

Resultados: La edad media de los participantes fue 76,2±7,2 años, el 57,3 % fueron mujeres, el 76,6 % tenían estudios primarios o menos, el 67,2 % eran sedentarios, y el 82,4 % cumplieron criterios de sobrepeso u obesidad. Del conjunto de la muestra, el 6,3 % de los participantes presentaban fragilidad cognitiva y un 21,1 % eran frágiles físicos. La fragilidad cognitiva se relacionó con edad ≥80 años, inactividad física, sedentarismo, salud percibida regular o peor, dependencia, enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica.

Conclusiones: La frecuencia de fragilidad cognitiva en personas mayores usuarias de AP de Asturias resultó elevada y se asoció significativamente con una mayor edad, inactividad física y un estado de salud deficiente. Se precisan estudios longitudinales que ayuden a comprender el fenotipo de fragilidad cognitiva, esclarecer la dirección de las asociaciones y a diseñar medidas preventivas.

Original

Palabras clave:

Fragilidad; Anciano frágil; Envejecimiento cognitivo; Conducta sedentaria; Atención primaria de salud.

Cognitive frailty in older adults users of primary health care

Abstract

Aim: To describe the prevalence of cognitive frailty in a sample of older adults, users of Primary Healthcare (PHC) and to explore the association of cognitive frailty with sociodemographic and health status variables.

Methods: Cross-sectional study of 445 persons aged 65 years and older, users of four PHC centers of Asturias. Data were obtained by direct interview and the review of medical records. Cognitive frailty was considered when the person met criteria of pre- or physical frailty, using the FRAIL scale, and had signs of cognitive impairment in absence of dementia, using the Pfeiffer questionnaire.

Results: The mean age of participants was 76.2±7.2 years, 57.3 % were female, 76.6 % had primary education or less, 67.2 % were sedentary, and 82.4 % met criteria for overweight or obesity. Of the overall sample, 6.3 % of participants were cognitively frail and 21.1 % were physically frail. Cognitive frailty was related to age ≥80 years, low physical activity, sedentary lifestyle, fair or worse self-reported health status, dependency, cardiovascular disease and chronic respiratory disease.

Conclusions: The frequency of cognitive frailty in elderly users of PHC of Asturias was high and significantly associated with older age, physical inactivity and poor health status. Longitudinal studies are needed to the better understanding of cognitive frailty phenotype, to clarify the direction of the associations and to design preventive measures.

Keywords

Frailty; Frail elderly; Cognitive aging; Sedentary behavior; Primary health care.

Introducción

La fragilidad es un estado de mayor vulnerabilidad a estresores que ocurre como resultado de sobrepasar la capacidad de reserva fisiológica y de adaptación del organismo durante el proceso de envejecimiento (1). En su descripción inicial de este fenotipo, Fried et al. se centraron fundamentalmente en déficits físicos (i.e. pérdida de peso involuntaria, agotamiento, debilidad, velocidad lenta de la marcha y poca actividad física) (1); sin embargo, en la actualidad, se considera un síndrome multidimensional en el que tienen relevancia, además, aspectos cognitivos (2-3).

Se ha demostrado que las personas mayores con fragilidad física tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, cuando se comparan con personas robustas (4-6). A la luz de esta evidencia nace el concepto de fragilidad cognitiva, como una manifestación clínica heterogénea que se caracteriza por la presencia simultánea de fragilidad física y de deterioro cognitivo (7), en ausencia de demencia. Según esta conceptualización, el deterioro cognitivo puede estar mediado por factores físicos y no únicamente por trastornos neurológicos concomitantes (7). La fragilidad cognitiva se ha asociado sistemáticamente con un mayor riesgo de dependencia para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (8,9), de trastornos neurocognitivos (10), de discapacidad (11), de peor calidad de vida y de mortalidad por todas las causas (10-13).

Dado que la fragilidad cognitiva se considera un estado reversible previo a la demencia (7,14), su evaluación y tratamiento debería incluirse de rutina en las intervenciones que persiguen el envejecimiento saludable. La red atención primaria de salud (APS), gracias a la proximidad con las personas mayores de la comunidad, resulta el escenario ideal para la detección precoz de la fragilidad cognitiva. En España, contadas investigaciones han tenido en cuenta la fragilidad cognitiva, y ninguna de ellas desde la perspectiva de la APS.

La red atención primaria de salud (APS), gracias a la proximidad con las personas mayores de la comunidad, resulta el escenario ideal para la detección precoz de la fragilidad cognitiva.

Las personas mayores con fragilidad física tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, cuando se comparan con personas robustas.

Objetivos

El objetivo principal fue describir la prevalencia de fragilidad cognitiva en una muestra de adultos mayores usuarios de APS y explorar algunos factores sociodemográficos y del estado de salud asociados.

Sujetos y métodos

Diseño del estudio y participantes

Estudio transversal realizado en una muestra de 445 personas de 65 y más años, no institucionalizadas y usuarias de cuatro centros de APS de Asturias (Ventanielles, La Felguera, Pola de Siero y Carbayín Alto) para intentar representar a la población urbana, semiurbana y rural. De acuerdo al cálculo previo del tamaño muestral, eran necesarias 377 personas para estimar la prevalencia de fragilidad cognitiva con una precisión del 3 % y un nivel de confianza del 95 % (prevalencia esperada=10 %).

Fueron criterios de exclusión tener un diagnóstico médico de demencia en la historia clínica electrónica OMI-AP y el padecer de algún trastorno músculo esquelético agudo que limitara temporalmente la capacidad física. En cada centro de APS un profesional de enfermería previamente entrenado para estandarizar la metodología, se encargó de captar la población y realizar las mediciones. La captación se llevó a cabo de forma oportunista y consecutiva en el periodo de mayo a septiembre de 2019 entre las personas mayores que demandaron asistencia sanitaria en las consultas de enfermería seleccionadas. Cuando una persona cumplía los criterios de inclusión, era

invitada a participar. En caso de aceptar, se le proporcionó información sobre el estudio y se realizó una encuesta cara a cara. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas electrónicas para completar el resto de información relevante. Todos los participantes otorgaron consentimiento informado escrito. El estudio contó con la aprobación del Comité Ética de la Investigación del Principado de Asturias (ref. nº 246/18).

Variables del estudio

Fragilidad cognitiva

De acuerdo a la definición de consenso internacional adoptada por la Academy on Nutrition and Aging y la International Association of Gerontology and Geriatrics (7), la fragilidad cognitiva exige la presencia simultánea de fragilidad física y deterioro cognitivo. En nuestro estudio, el fenotipo de fragilidad cognitiva se evaluó utilizando la escala FRAIL para el componente físico (15,16) y el cuestionario Pfeiffer para el componente cognitivo (17); ambas escalas validadas y de uso muy extendido. Por un lado, en estudios de validación previos, la escala FRAIL mostró muy buena consistencia interna (4 de los 5 ítems se correlacionaron con la puntuación total de la escala, rho = 0,41-0,74), excelente consistencia externa (coeficiente de correlación intraclase = 0,82) y buena validez convergente con los criterios de Fried (coeficiente de correlación intraclase = 0,63) (18). Por otro lado, la fiabilidad inter e intraobservador del cuestionario Pfeiffer fueron excelentes (0,74 y 0,93, respectivamente), buena consistencia interna (alfa de Cronbach = 0,82) y buena validez convergente (coeficiente de correlación intraclase = 0,74) (19).

La escala FRAIL se basa en los siguientes cinco criterios: fatiga, resistencia, deambulación, enfermedad y pérdida de peso (15,16). La fatiga, la resistencia y la ambulación se identificaron con las siguientes preguntas: 1) Fatiga: «Durante el último mes, ¿cuánta parte del tiempo te sentiste cansado?» Las posibles respuestas fueron: «todo el tiempo», «la mayoría de las veces», «alguna parte del tiempo», «Un poco del tiempo» y «en ningún momento». Se consideró que los participantes se fatigaban cuando respondían «todo el tiempo» o «la mayor parte del tiempo». 2) Resistencia: «Por ti mismo y sin usar ninguna ayuda, como bastón o muleta, ¿tienes alguna dificultad para subir 10 escalones sin descansar (por ejemplo, un piso)?».

Una respuesta afirmativa implicó la existencia de poca resistencia. 3) Deambulación: «Por ti mismo y sin usar ninguna ayuda, como bastón o muleta, ¿tienes alguna dificultad para caminar varios cientos de metros sin descansar (por ejemplo, una manzana)?» Se consideró que la deambulación se veía afectada cuando se respondía afirmativamente. La presencia de enfermedad y pérdida de peso y también fueron autoinformadas. 4) Enfermedad: se define como tener 5 o más de las siguientes condiciones diagnosticadas por un médico según la historia clínica OMIAP: hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar crónica (EPOC), asma, infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, artritis, ictus (trombosis) y enfermedad renal. Por último, se pesó a los participantes utilizando métodos estandarizados y se calculó el 5 % de su peso. 5) Pérdida de peso: se preguntó si la persona había perdido de forma involuntaria esa cantidad concreta de Kg en los últimos 12 meses. Los individuos con criterio cero fueron considerados como robustos, y los que tenían 1-2 como prefrágiles, y los que tenían 3 o más como frágiles. Debido a las limitaciones en el tamaño de la muestra, para este análisis se fusionaron los individuos frágiles y los prefragiles en una sola categoría denominada fragilidad (13,20).

La función cognitiva se evaluó con el cuestionario Pfeiffer, que es la adaptación al castellano del Short Mental Status Questionnaire (17), y que ha sido adaptado y validado para su uso en la población española (19). Incluye 10 preguntas sencillas relacionadas con la memoria, la orientación y la capacidad de cálculo. Por cada respuesta errónea

se suma 1 punto. En personas con estudios elementales, un resultado final de 4 o más es sugestivo de deterioro cognitivo leve, mientras que en personas con mayor nivel de estudios se admite un error menos (17,19).

En este estudio, comparar a las personas con fragilidad cognitiva con el resto de los participantes podría llevar a un sesgo, ya que el grupo de comparación incorporaría personas robustas y también frágiles físicas; por lo tanto, los participantes finalmente se clasificaron en tres grupos: 1) Robustos: sin fragilidad; 2) Frágiles físicos y 3) Frágiles cognitivos: con fragilidad física y deterioro cognitivo.

Otras variables

Se consideraron otros tres grupos de variables: sociodemográficas, de la actividad física y del estado de salud. Con respecto a las primeras se recogió información sobre la edad, sexo, convivencia y nivel de estudios de los participantes.

Se valoró además el tiempo de actividad física recreativa a través de la siguiente pregunta: «Durante la última semana ¿ha realizado todos los días 25-30 minutos de ocio activo, es decir, alguna actividad que le haga sudar o fatigarse?». Cabrera de León et al. (21) recomiendan esta pregunta en la práctica clínica por su eficiencia, considerando físicamente activo al que realiza al menos 25 minutos de ejercicio físico al día. Además, se llevó a cabo una medida del sedentarismo, preguntando a los participantes cuantos minutos permanecían sentados durante un día normal. En nuestro estudio, se consideró sedentaria aquella persona que permaneció sentada más de 4 horas al día. Con respecto al estado de salud se calculó el índice de masa corporal (IMC) empleando la fórmula «kg de peso / (metros de altura)^2», se preguntó por el estado de salud autopercibido, se determinó si las personas tenían algún grado de dependencia para realizar actividades de la vida diaria (p. ej. comprar, preparar alimentos, limpiar la casa, planchar u otras actividades personales) y la presencia de morbilidad crónica.

Análisis de datos

Para la caracterización de la muestra se obtuvieron frecuencias absolutas y relativas (%). Posteriormente, con el fin de estudiar las diferencias entre los participantes con fragilidad cognitiva y aquellos robustos, la muestra se segmentó en los tres grupos propuestos, y se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Sólo fueron consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con p-valor <0,05. El análisis se llevó a cabo mediante el programa estadístico Stata v. 15.0 (Stata Corp., College Station).

Resultados

La edad media de los participantes fue 76,2 años (32,8 % tenía 80 años o más), el 57,3 % eran mujeres y el 76,6 % tenían estudios primarios o menos. Además, la mayor parte se consideró sedentaria (67,2 %) y cumplía criterios de sobrepeso/obesidad (82,4 %). En cuanto a la morbilidad, destacaron la hipertensión arterial y la diabetes (tabla 1)

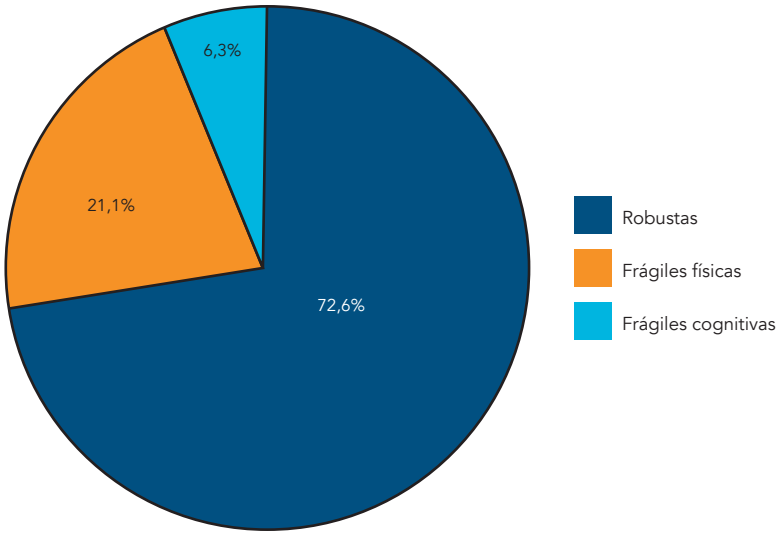
En el conjunto de la muestra, 28 personas (6,3 %) cumplieron criterios de fragilidad cognitiva y 94 (21,1 %) de fragilidad física (figura 1). De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 1, con respecto a las personas robustas, aquellas con fragilidad cognitiva fueron con mayor frecuencia personas con 80 o más años (p<0,001), físicamente inactivas (p=0,014) y que permanecían sentadas más de 4 horas al día (p=0,002), con una salud percibida regular, mala o muy mala (p=0,003), dependientes para actividades cotidianas (p<0,001) y con alguna enfermedad cardiovascular (p=0,041) o respiratoria crónica (p=0,001). Además, aunque fueron resultados no estadísticamente significativos, se halló que la fragilidad cognitiva fue más frecuente en las mujeres (p=0,134) y en las personas sin estudios o con estudios primarios (p=0,057).

Tabla 1. Características de la muestra y diferencias según fenotipos de fragilidad (n=445)

	Total	Robustas	Frágiles físicas	Frágiles cognitivas	p-valor*
Variables sociodemográficas, n (%)					
Mujeres	255 (57,3)	171 (52,9)	65 (69,1)	19 (67,9)	0,134
≥80 años	148 (32,3)	76 (23,5)	52 (55,3)	20 (71,4)	<0,001
Estudios primarios o menos	341 (76,6)	232 (71,8)	84 (89,4)	25 (89,3)	0,057
Vive sola	146 (32,8)	99 (30,7)	37 (39,4)	10 (35,7)	0,579
Variables sociodemográficas, n (%)					
Físicamente inactivas	299 (67,2)	196 (60,7)	79 (84,0)	24 (85,7)	0,014
Sentadas >4 horas/día	243 (54,6)	149 (46,1)	71 (75,5)	23 (82,1)	0,002
Variables del estado de salud, n (%)					
Salud percibida regular o peor	226 (50,8)	132 (40,9)	77 (81,9)	17 (60,7)	0,003
Dependencia funcional	181 (41,6)	106 (32,8)	57 (60,6)	22 (78,6)	<0,001
Obesidad	175 (39,3)	120 (37,2)	44 (46,8)	11 (39,3)	0,823
Enfermedad cardiovascular	94 (21,1)	53 (16,4)	32 (34,0)	9 (32,1)	0,041
Hipertensión arterial	296 (66,5)	206 (63,8)	74 (78,7)	16 (57,1)	0,486
Enfermedad respiratoria	63 (14,2)	32 (9,9)	22 (23,4)	9 (32,1)	0,001
Diabetes mellitus	175 (39,3)	118 (36,5)	46 (48,9)	11 (39,3)	0,772
Ictus	37 (8,31)	24 (7,4)	10 (10,6)	3 (10,7)	0,543
Artritis reumatoide	57 (12,8)	36 (11,1)	20 (21,3)	1 (3,6)	0,283
Cáncer	51 (11,5)	32 (9,9)	16 (17,0)	3 (10,7)	0,891
Enfermedad renal	43 (9,7)	22 (6,8)	19 (20,2)	2 (7,1)	0,947

** Diferencias entre las personas frágiles cognitivas y robustas. Fuente: elaboración propia*

Figura 1. Distribución de las personas de la muestra según fenotipo de fragilidad (n=445)



Discusión

De acuerdo a la literatura científica previa, la prevalencia de fragilidad cognitiva es variable y depende en gran medida del contexto del estudio. Entre el 1-3,2 % de las personas mayores que viven en la comunidad son frágiles cognitivas (9,22-26), mientras que en contextos clínicos la prevalencia es mucho mayor, entre el 10,7 % y el 21,5 % (27-29). A esta variabilidad también contribuye la ausencia de un instrumento estandarizado para su determinación y las diferencias en las definiciones operativas empleadas en los estudios (30). De hecho, en nuestro estudio los prefrágiles físicos con deterioro cognitivo fueron considerados frágiles cognitivos, lo que aumentó la capacidad de detección de este fenotipo en la comunidad respecto a otros estudios. Si en nuestro estudio sólo hubiéramos considerado a los frágiles físicos, habríamos detectado 14 sujetos con fragilidad cognitiva, que supone el 3,1 % de la muestra. Esta cifra es prácticamente idéntica a la hallada por Navarro et al. en 2020 (26) en una muestra de 285 personas >60 años de Galicia y Valencia que vivían en la comunidad (3,2 %). En cualquier caso, en la actualidad, hay una tendencia creciente incluir en la definición de la fragilidad cognitiva a las personas físicamente prefrágiles y frágiles (13,23,26,31). Estos estudios, como el nuestro, parten de la conceptualización de fragilidad cognitiva propuesta por Ruan et al. (32), que se puede considerar más útil en el entorno comunitario, debido a que deja espacio para las intervenciones preventivas.

También encontramos una asociación entre el sedentarismo y la fragilidad cognitiva. El vínculo entre los niveles bajos de actividad física y el desarrollo de trastornos neurocognitivos y fragilidad física ha sido estudiado previamente

Además de los ya citados, otros factores podrían influir en la variabilidad observada en la frecuencia de fragilidad cognitiva. Por un lado, la mayor parte de investigaciones se han desarrollado en países asiáticos, y es sabido que el contexto sociocultural puede ser una fuente de variabilidad en los estudios del envejecimiento. Por otro lado, la edad y el sexo de los participantes también es determinante, ya que la fragilidad cognitiva aumenta a medida que lo hace la edad y es mayor en el sexo femenino (13,22,24-26,31,33), algo que también hemos encontrado en nuestro estudio.

La mayor frecuencia de fragilidad cognitiva hallada por nosotros en participantes con nivel educativo inferior también es habitual en otros estudios, y se explica por sus múltiples consecuencias potenciales, como un bajo nivel económico, menor nivel cultural y peores decisiones sobre el estilo de vida (26).

También encontramos una asociación entre el sedentarismo y la fragilidad cognitiva. El vínculo entre los niveles bajos de actividad física y el desarrollo de trastornos neurocognitivos y fragilidad física ha sido estudiado previamente (34,35).

En un reciente estudio longitudinal se observó que los participantes cognitivamente frágiles tenían una peor aptitud física, pero el empeoramiento físico se consideró una consecuencia y no una causa (32). En cualquier caso, en varios ensayos clínicos se comprobó que la actividad física mejora el rendimiento cognitivo de adultos mayores físicamente frágiles (36-38).

En ausencia de intervenciones dirigidas, la progresión de la fragilidad cognitiva está marcada por un mayor riesgo de resultados adversos relacionados con la salud, como enfermedades, discapacidad, limitaciones funcionales, hospitalización y muerte (8-12). En nuestro estudio observamos que las personas frágiles tenían una mayor frecuencia de salud percibida deficiente, dependencia y de algunas enfermedades altamente prevalentes, como

las cardiovasculares. Las alteraciones de la perfusión sistémica secundarias a enfermedades cardiovasculares pueden afectar a la perfusión cerebral ocasionando daños en el mismo, el flujo sanguíneo musculo esquelético también se vería comprometido dando como resultado debilidad muscular y sarcopenia, que característicamente son los componentes centrales de la fragilidad física (13,18,38). Esto podría explicar la mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares observada entre los participantes cognitivamente frágiles en nuestro estudio, aunque esta relación todavía no está muy clara (20).

En general, la elevada frecuencia de fragilidad cognitiva encontrada debe suscitar una reflexión holística sobre la salud física y el estado cognitivo de los usuarios habituales de APS, ya que un porcentaje importante está en riesgo de progresar hacia la demencia, la cual carece en la actualidad de un tratamiento curativo (7). La fragilidad cognitiva se considera una etapa temprana de la discapacidad y la demencia que, a diferencia de ambas, es susceptible de intervenciones preventivas y, por tanto, potencialmente reversible (7,32). Entre las recomendaciones para la práctica clínica de nuestros hallazgos estaría la necesidad de fortalecer la prevención de la progresión de la fragilidad cognitiva a través de intervenciones ejecutadas en AP, que ayudarían a mejorar la calidad de vida e independencia funcional de las personas mayores (20). Estas intervenciones deberían ser multidominio, al involucrar las esferas física, cognitiva, metabólica y psicosocial. También se ha propuesto la detección precoz de las personas mayores con quejas cognitivas subjetivas en el entorno de la APS (29,37), ya que su combinación con la fragilidad física fue un importante predictor a corto y a largo plazo del desarrollo de demencia (40).

Este estudio presenta algunas fortalezas y limitaciones. Entre las primeras está la aproximación a un nuevo fenotipo de fragilidad poco explorado en nuestro país, tratando de adecuar su identificación al contexto de la APS. Entre las limitaciones, en primer lugar, está la naturaleza transversal del estudio, que nos impide establecer relaciones de causalidad, aunque este no fue el propósito del estudio. En segundo lugar, la fragilidad cognitiva carece de un instrumento estandarizado para su detección, sobre todo en lo que respecta a la identificación del deterioro cognitivo. Para su categorización empleamos la escala FRAIL y el cuestionario Pfeiffer, mientras que la mayoría de los estudios utilizaron el fenotipo de fragilidad de Fried y el *Mini Mental State Examination*, lo que afecta a la comparabilidad de nuestros resultados. En tercer lugar, un sesgo de complacencia no puede ser descartado, ya que algunos datos fueron obtenidos de forma autoinformada por profesionales de enfermería del mismo centro de salud al que está asignado el participante. Por último, la recogida de datos se llevó a cabo por varios entrevistadores, por lo que no se puede descartar cierto sesgo de información, a pesar de la conveniente estandarización del método de recogida mediante entrenamiento previo.

Conclusiones

La frecuencia de fragilidad cognitiva en personas mayores usuarias de APS de Asturias resultó elevada. La fragilidad cognitiva se asoció significativamente con una mayor edad (80 ó más años), realizar menos actividad física, tener un mal estado de salud percibido, una mayor dependencia funcional y tener alguna enfermedad cardiovascular y/o respiratoria crónica. Se precisan estudios longitudinales que ayuden a esclarecer la dirección de las asociaciones, y que ayuden a comprender mejor este fenotipo para guiar intervenciones en los tres niveles preventivos, esto es, evitar o retrasar su instauración, realizar su diagnóstico precoz y ralentizar su progresión.

Bibliografía

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3): M146-56.
2. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013; 68(1): 62-7.
3. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, Maggi S, Sancarlo D, Adante F, et al. Different models of frailty in predementia and dementia syndromes. J Nutr Health Aging. 2011; 15(8): 711-19.
4. Mitnitski A, Fallah N, Rockwood MR, Rockwood K. Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: a comparison of three frailty measures. J Nutr Health Aging. 2011; 15(10): 863-7.
5. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(2): 248-55.
6. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2019; 6: 26.
7. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. J Nutr Health Aging. 2013; 17(9): 726-34.
8. Ávila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. J Am Geriatr Soc. 2009; 57(3): 453-61.
9. Shimada H, Makizako H, Lee S, Doi T, Lee S, Tsutsumimoto K, et al. Impact of Cognitive Frailty on Daily Activities in Older Persons. J Nutr Health Aging. 2016; 20(7): 729-35.
10. Bu Z, Huang A, Xue M, Li Q, Bai Y, Xu G. Cognitive frailty as a predictor of adverse outcomes among older adults: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav. 2020; 6: e01926.
11. Roppolo M, Mulasso A, Rabaglietti E. Cognitive Frailty in Italian Community-Dwelling Older Adults: Prevalence Rate and Its Association with Disability. J Nutr Health Aging. 2017; 21(6): 631-36.
12. Yu R, Morley JE, Kwok T, Leung J, Cheung O, Woo J. The effects of combinations of cognitive impairment and pre-frailty on adverse outcomes from a prospective community-based cohort study of older Chinese people. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 50.
13. Esteban-Cornejo I, Cabanas-Sánchez V, Higueras-Fresnillo S, Ortega FB, Kramer AF, Rodriguez-Artalejo F, et al. Cognitive Frailty and Mortality in a National Cohort of Older Adults: The Role of Physical Activity. Mayo Clin Proc. 2019; 94(7): 1180-89.
14. Facal D, Maseda A, Pereiro AX, Gandoy-Crego M, Lorenzo-López L, Yanguas J, et al. Cognitive frailty: A conceptual systematic review and an operational proposal for future research. Maturitas. 2019; 121: 48-56.
15. Van Kan GA, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. J Am Med Dir Assoc. 2008; 9(2): 71-2.
16. Faller JW, Pereira DDN, de Souza S, Nampo FK, Orlandi FS, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. PLoS One. 2019; 14(4): e0216166.
17. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1975; 23(10): 433-41.
18. Rosas-Carrasco O, Cruz-Arenas E, Parra-Rodríguez L, García-González AI, Contreras-González LH, Szlejf C. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the FRAIL Scale to Assess Frailty in Mexican Adults. J Am Med Dir Assoc. 2016; 17(12): 1094-8.
19. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. Med Clin (Barc). 2001; 117(4): 129-34.
20. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L, et al. Different Cognitive Frailty Mod-els and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. Journal of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2018; 62(3): 993-1012.
21. Cabrera de León A, Rodríguez Pérez MC, Rodríguez Benjumeda LM, Anía- Lafuente B, Brito Díaz B, Muros de Fuentes M, et al. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(3): 244-50.
22. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013; 14: 518-24.
23. Feng L, Zin Nyunt M.S, Gao Q, Feng L, Yap K.B, Ng TP. Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore longitudinal ageing studies (SLAS). J Am Med Dir Assoc. 2017; 18: 252-58.

24. Feng L, Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Lee TS, Tsoi T, et al. Physical frailty, cognitive impairment, and the risk of neurocognitive disorder in the Singapore longitudinal ageing studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72: 369-75.
25. Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, Seripa D, Giannini M, Sardone R, et al. Additive role of a potentially reversible cognitive frailty model and inflammatory state on the risk of disability: the Italian longitudinal study on aging. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2017; 25: 1236-48.
26. Navarro-Pardo E, Facal D, Campos-Magdaleno M, Pereiro A.X, Juncos-Rabadán O. Prevalence of Cognitive Frailty, ¿Do Psychosocial-Related Factors Matter? Brain Sci. 2020; 10(12): 968.
27. Montero-Odasso MM, Barnes B, Speechley M, Muir Hunter SW, Doherty TJ, Duque G, et al. Disentangling cognitive-frailty: results from the gait and brain study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016; 71: 1476-82.
28. Fougere B, Daumas M, Lilamand M, Sourdet S, Delrieu J, Vellas B, et al. Association between frailty and cognitive impairment: cross-sectional data from toulouse frailty day hospital. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2017; 18(11): 990.e1-5.
29. Fougère B, Oustric S, Delrieu J, Chicoulaa B, Escourrou E, Rolland Y, et al. Implementing Assessment of Cognitive Function and Frailty Into Primary Care: Data From Frailty and Alzheimer disease prevention into Primary care (FAP) Study Pilot. J Am Med Dir Assoc. 2017; 18(1): 47-52.
30. Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, et al. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. Ageing Res Rev. 2018; 44: 1-7.
31. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, Cantet C, Cesari M, Ousset PJ, et al. Neuropsychological profile of cognitive frailty subjects in MAPT study. J. Prev. Alzheimers Dis. 2016; 3: 151-59.
32. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. Ageing Res. Rev. 2015 ar; 20: 1-10.
33. Rivan NFM, Shahar S, Rajab NF, Singh DKA, Che Din N, Mahadzir H, et al. Incidence and Predictors of Cognitive Frailty Among Older Adults: A Community-based Longitudinal Study. Int J Environ Res Public Health. 2020 Feb 28; 17(5): 1547.
34. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. Neurology. 2012; 78(17): 1323-29.
35. Landi F, Abbatecola AM, Provinciali M, Corsonello A, Bustacchini S, Manigrasso L, et al. Moving against frailty: does physical activity matter? Biogerontology. 2010; 11(5): 537-45.
36. Langlois F, Vu TT, Chassé K, Dupuis G, Kergoat MJ, Bherer L. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2013; 68(3): 400-4.
37. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. J Nutr Health Aging. 2018; 22(8): 944-51.
38. Liu Z, Hsu FC, Trombetti A, King AC, Liu CK, Manini TM, et al. Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: the LIFE randomized clinical trial. BMC Med. 2018; 16(1): 185.
39. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S, et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010; 122(7): 690-97.
40. Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A, et al. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Med Dir Assoc. 2017; 18(1): 89.e1-8.