



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva,

Salud Pública y Microbiología

**FRAGILIDAD Y COGNICIÓN:
BASES ETIOPATOGENÉCIAS Y
TRANSCENDENCIA CLÍNICA**

TESIS DOCTORAL

CRISTINA ROSADO ARTALEJO

Madrid, junio 2017



Departamento de Medicina Preventiva,
Salud Pública y Microbiología

**FRAGILIDAD Y COGNICIÓN: BASES
ETIOPATOGENCIAS Y TRANSCENDENCIA
CLÍNICA**

Tesis doctoral

Cristina Rosado Artalejo

Director

Francisco José García García

Co-directores

José Losa Reyna

José Antonio Carnicero Carreño

*No crecemos cuando las cosas se vuelven fáciles,
lo hacemos cuando afrontamos nuestros desafíos.*

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

A Inés, mi niña, mi ilusión, que ha sido la energía que me ha impulsado a emprender nuevos desafíos, impensables antes de que ella llegara a mi vida.

A Alfonso, mi amor y mi refugio, con su apoyo y consuelo, ha conseguido allanar los baches del camino y paliar mis agobios, entendiendo sin reproches mis ausencias.

A mis padres ejemplo de sacrificio e integridad, su apoyo y comprensión han dirigido mi vida, y a mis hermanos, 3 pilares fundamentales que sostienen y enriquecen mi vida.

A Franjo, jefe y protector, con su ilusión y entusiasmo inagotable por la investigación, y su capacidad casi desproporcionada de potenciar las cualidades de la gente; ha conseguido que este trabajo sea realidad.

A José Losa, ejemplo de disciplina, rigor y paciencia. Gracias por no desfallecer ante mis continuos enredos. Tu experiencia y amistad han sido fundamentales en este nuevo camino.

A José Antonio Carnicero, siempre disponible, facilitándome la comprensión de los análisis.

A Fernando, su sencillez, cercanía y experiencia han favorecido el desarrollo del trabajo.

A mis amigos y compañeros del hospital, Miguel Ángel, Esperanza y Beatriz, su aliento continuo me han hecho creer que era posible.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	9
ALCANCE DE LATESIS	11
INTRODUCCION	13
1. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN. ¿HACIA DONDE NOS DIRIGIMOS?.....	15
2. FRAGILIDAD	18
2.1. DEFINICIÓN.....	18
2.2. PREVALENCIA	20
2.3. FISIOPATOLOGÍA	21
2.4. RELACIÓN CON EVENTOS ADVERSOS	24
2.5. INTERVENCIÓN	25
3. FRAGILIDAD Y COGNICIÓN	28
4. NUEVO ENFOQUE DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA BAJO EL PRISMA DE LA FRAGILIDAD. .	31
OBJETIVOS.....	37
Exposición y argumentación de los objetivos	37
MATERIAL Y MÉTODOS	41
1. MÉTODO DE MUESTREO	42
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	42
3. NÚCLEOS URBANOS SELECCIONADOS.....	43
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	43
5. RECOGIDA DE DATOS	43
6. MEDIDAS DE ESPECIAL INTERÉS DEL ETES.....	44
7. VARIABLES RESULTADO	46
8. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE CADA ARTÍCULO	47
8.1. Primer artículo:.....	47
8.2. Segundo artículo:	49
8.3. Tercer artículo	52
EXPOSICIÓN DE LOS ORIGINALES	55
1. Primer artículo.....	57
2. Segundo artículo	59
3. Tercer artículo	73
DISCUSIÓN.....	81
1. Primer artículo.....	83
2. Segundo artículo	85
3. Tercer artículo	89

CONCLUSIONES	93
1. Primer artículo.....	95
2. Segundo artículo	95
3. Tercer artículo	96
BIBLIOGRAFIA.....	97
ANEXO.....	107

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

ADMA: Dimetilarginina

AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BNT: Boston Naming Test

CHS: Cardiovascular Health Study

CXCL-10: Ligando de quimiocina CXC-10

DE: Disfunción ejecutiva

DEXA: dual-energy x-ray absorptiometry

DHEA: Sulfato de deshidroepiandrosterona

E2 total: Estradiol total

ECV: enfermedad cardiovascular

EE: Envejecimiento exitoso

ETES: Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable. TSHA acrónimo inglés

FI: Índice de fragilidad

FP: Fenotipo fragilidad

FT: Testosterona libre

FTS: Frailty Trait Scale

GH-IGF1: Growth Factor-Insulin-like Growth Factor 1

H/TS: Hormona/fuerza total

IL-6: interleucina-6

IMC: Índice de masa corporal

MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener

MMSE: Mini Mental Estate Examination

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NINCDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherché et l'Enseignement en Neurosciences

PASE: Physical Activity Scale for the Elderly Questionnaire

PCR: Proteína C reactiva

SE: Sección Electoral

Test 7M: Prueba de 7 minutos

TNF- α : factor de necrosis tumoral- α

TT: Testosterona total

UPE: Unidades de Primera Etapa

WHAS II: Estudio de Envejecimiento II y Salud de la Mujer

ALCANCE DE LA TESIS

Esta tesis ha sido realizada como compendio de los tres artículos siguientes:

- Artículo 1. Titulado: Cognitive performance across three frailty phenotypes. Toledo Study for Healthy Aging. Publicado en Journal of the American Medical Directors Association. First Online: 15 Junio 2017. DOI /[10.1016/j.jamda.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.04.008). Factor de impacto (2015) 6,61
- Artículo 2. Titulado: Global performance of executive function is predictor of risk of frailty and disability in older adults. Publicado en The Journal of Nutrition, Health and aging. First Online: 01 March 2017. DOI: [10.1007/s12603-017-0895-2](https://doi.org/10.1007/s12603-017-0895-2). Factor de impacto (2016) 3,19
- Artículo 3. Titulado: Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging. Publicado en Journal of American Medical Directors. March 1, 2017 Volume 18, Issue 3, Pages 234–239. Factor de impacto (2015) 6,61

INTRODUCCION

1. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN. ¿HACIA DONDE NOS DIRIGIMOS?

El envejecimiento de la población es una señal del éxito de las políticas de salud pública, pero la rápida transición demográfica que ha sucedido en los últimos años y las previsiones para las décadas futuras, crea un marco complicado para los sistemas de salud, que se enfrentan a uno de sus mayores retos en gestión. Las estimaciones apuntan a que la población anciana será mayor que la población infantil en el plazo de 30 años, explicado en parte por el descenso de la mortalidad [1].

En Europa, la edad media es ya la más alta del mundo, y nuestro país se ha convertido casi de repente en una sociedad de ancianos. Las cifras son rotundas, a 1 de enero de 2016 hay 8.657.705 personas mayores (65 y más años), un 18,4% del total de la población, el 6,0% son octogenarios y la cifra de centenarios pasaría de las 13.551 personas en la actualidad, a más de 372.000 dentro de 50 años [1]. Esto se traduce en un aumento llamativo de la esperanza de vida, tanto en hombres como en mujeres, y se prevé que, de mantenerse la tendencia actual en 2064, la esperanza de vida de los hombres superará los 91 años y la de las mujeres casi alcanzaría los 95 años. Este fenómeno es el resultado de un éxito de nuestro sistema de bienestar, sin embargo, conlleva riesgos relevantes para el sostenimiento de este sistema. Así, el envejecimiento poblacional traerá consigo de manera ineluctable un aumento de las condiciones asociadas al envejecimiento (dependencia, discapacidad, etc.) y de los gastos asociados a ellas [2]. En este sentido, datos actuales muestran que el porcentaje de tiempo que se vive en buena salud (sin discapacidad) a partir de los 65 años alcanza sólo el 50,5% del tiempo en los hombres, y el 38,5% en el caso de las mujeres. Éstas comienzan a tener limitación moderada de su actividad en los últimos 14,4 años de su vida, y los hombres en los últimos 9,5 años. Las expectativas para el futuro no son halagüeñas, así en 2040, se espera que el 35% de los mayores de 65 años vivan en discapacidad. Es preocupante que este aumento en la

esperanza de vida de los próximos años sea a costa de sumar años con discapacidad. En este sentido, ya en la década de los 80, Fries [3] contempló varios posibles escenarios. Uno de ellos, llamado "compresión de la morbilidad " que propugnaba que la esperanza de vida en salud aumentaría en mayor medida que la esperanza de vida incrementando así la proporción de años de vida en salud respecto a los no saludables. El otro escenario nominado "extensión de la morbilidad" contemplaba que el incremento de la esperanza de vida iba a llevar emparejado un aumento paralelo de los años de vida en discapacidad (años de salud precaria). Pues bien, los estudios del grupo Ehleis en esta década [4] mostraron que en la UE se dieron los dos escenarios; mientras en Dinamarca se constató un fenómeno de compresión de la morbilidad, en España y Francia pudimos asistir al fenómeno contrario de "Extensión de la morbilidad", demostrando que la enfermedad o el declive funcional no son consecuencias ineludibles del envejecimiento. La preocupación despertada por estos datos ha llevado a UE a través del horizonte 2020 a promocionar programas de lucha contra la discapacidad como una herramienta principal en el mantenimiento del estado de bienestar.

Se necesita, entonces, un cambio de paradigma en el cuidado y gestión de las personas mayores, los sistemas de salud pública deben adaptarse a las necesidades de la población de mayor edad, reformularse en el mantenimiento de la independencia, con el fin de evitar las cargas de un envejecimiento NO saludable, ya sea inmovilidad, caídas, mayor morbilidad, hospitalización, institucionalización, declive cognitivo, aislamiento social o depresión. El objetivo es lograr un envejecimiento exitoso, así en este sentido la Organización Mundial de la Salud, afirma que "envejecer bien" es una prioridad sanitaria mundial (<http://www.who.int/ageing/en/>).

El término envejecimiento exitoso no es nuevo, en 1961 Robert J. Havighurst habla de "agregar vida a los años". Es un concepto complejo, multidimensional que comprende componentes biológicos, físicos, cognitivos, afectivos y sociales[5]. Los factores que contribuyen a este envejecimiento exitoso deberían dirigir las nuevas estrategias de las políticas de salud y de

investigación. Esto se conseguirá a través de una mejor comprensión de los mecanismos biológicos y conductuales que contribuyen al declive funcional y cognitivo en los adultos mayores[6].

Existen múltiples condicionantes sociales y de salud, que pueden afectar al envejecimiento exitoso (EE). Clásicamente se han descrito como promotores de EE: la abstención al tabaco, la dieta, el ejercicio, el consumo moderado de alcohol (en las mujeres), y el soporte de trabajo (en los hombres)[7]. Un estudio longitudinal británico, tras un seguimiento de 17 años, reveló que el predictor más potente de envejecimiento exitoso fue la posición socioeconómica en la mediana edad[8]. Otros estudios, muestran evidencia sobre la relación entre envejecimiento exitoso y el grado de actividad física[9-10]. A medida que se avanza en la fisiopatología del envejecimiento se incluyen nuevos factores como el deterioro cognitivo, la obesidad, sarcopenia, dislipidemia, depresión, inflamación crónica de bajo grado o los cambios epigenéticos [5]. Asimismo, se ha demostrado que nuestra variabilidad genética puede tener alguna influencia. Así, algunas investigaciones realizadas han permitido asociar genes con rutas biológicas vinculadas a la longevidad [11].

Hasta hace pocos años, la salud se centraba en identificar y gestionar las enfermedades, pero la heterogeneidad de la salud y la función de los adultos mayores no pueden explicarse sólo con la co-morbilidad o la edad [12]. Se necesitaba algo más que explicara el diferente curso del envejecimiento en sujetos de características similares, una variable que facilitara el entendimiento de factores tradicionalmente no medidos y que pudiera explicar las importantes diferencias biológicas y funcionales entre personas de la misma edad. En la actualidad se ha demostrado que ciertos síndromes geriátricos como la fragilidad ayudan en gran medida a explicar la variabilidad de presentación del envejecimiento exitoso ante una misma edad cronológica. Actualmente, los sistemas sanitarios modernos se organizan en gran medida en torno a una sola enfermedad, sin embargo, las personas mayores son un puzzle de problemas

que traspasan el paradigma clásico de la enfermedad, necesitando un constructo práctico y unificador en el cuidado de estas personas mayores que dirija la atención, además de a los diagnósticos específicos de órganos, a una visión más global del paciente y su situación [13]. En este sentido, la evidencia científica respalda a la fragilidad como un potente predictor de supervivencia y de eventos adversos[14] así como diana terapéutica en el manejo del anciano.

2. FRAGILIDAD

2.1. DEFINICIÓN

El concepto de fragilidad comenzó a surgir hace algunos años basado en la experiencia clínica de los geriatras[15-16]. La fragilidad se define como un síndrome asociado a la edad, de mayor vulnerabilidad fisiológica de múltiples órganos y sistemas, con mayor riesgo de resultados adversos para la salud o de muerte. Sus características principales son la disminución de la reserva fisiológica y un fracaso de los mecanismos homeostáticos, debido a alteraciones a nivel neuromuscular, metabólico, del sistema inmune y de un estado de inflamación crónica, que condiciona una capacidad menor de adaptación a los factores de estrés[17-18].

Es importante destacar que la fragilidad es un concepto autónomo, distinto de la comorbilidad y la discapacidad [19], que aunque pueden coexistir, puede estar presente en ausencia de ambas en un 26,6% de los mayores[20]. Y a la inversa, como se demuestra en el Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable (ETES), donde el 87% de los mayores dependientes para actividades instrumentales y el 67% de dependientes para actividades básicas, no eran frágiles [21]. El hecho de que la fragilidad no esté presente en todas las personas mayores sugiere que está asociado con el envejecimiento, pero no es un proceso inevitable del envejecimiento.

La fragilidad es un proceso dinámico, lo que le confiere la propiedad de ser potencialmente reversible. En el Estudio de Envejecimiento II (WHAS II) y Salud de la Mujer propone un orden jerárquico de aparición en el tiempo de los componentes de fragilidad. Lo primero en detectarse es la debilidad que sirve como una señal de advertencia del aumento vulnerabilidad y riesgo de desarrollo fragilidad.

Se sugiere que debe ser denominado como uno de los "gigantes geriátricos" que definan y guíen la atención geriátrica[22], pero a pesar de la evidencia creciente sobre su utilidad como predictor

de riesgos en el anciano, actualmente aún sigue el debate sobre las definiciones exactas y sus criterios diagnósticos. Así, la falta de consenso ha derivado en la propuesta de muchos instrumentos de cribado de la fragilidad, sin llegar a una definición unificada y operativa dificultando su aplicabilidad en la práctica clínica.

El constructo más exitoso es el definido por Linda Fried, elaborado a partir del Cardiovascular Health Study (CHS)[23], teniendo en cuenta las características clínicas más sobresalientes. Es un concepto unidimensional, en gran medida físico. Gracias a él se puede identificar el síndrome de fragilidad mediante un conjunto de características medibles[16]: la velocidad de la marcha, poca resistencia y energía (medido por auto-informe de agotamiento), debilidad (medido por la fuerza de agarre), pérdida de peso no intencional y la escasa actividad física. Las personas que cumplen tres o más criterios se clasifican como frágiles, son prefrágiles los que cumplen uno o dos de los criterios, y la gente que no cumple ningún criterio se considera no frágil o robusto.

Otros autores proponen ampliar el fenotipo de Fried y desarrollar un enfoque integral que incluya la esfera cognitiva, dominios sensoriales y sociales[24]. Rockwood elabora un Índice de fragilidad (FI) donde incluye 40 déficits clínicos, teniendo en cuenta la presencia y gravedad de las enfermedades, la capacidad en las actividades de la vida diaria, y los signos físicos y neurológicos de los exámenes clínicos[25]. La escala Gérontopôle Frailty Screening, además de los dominios físicos evalúa las quejas de memoria y la cobertura social[26] y la escala FRAIL más sencilla, valora dominios físicos y presencia de enfermedades[27]. Más recientemente con datos de ETES se desarrolló la Frailty Trait Scale(FTS)[28] que incluye en su evaluación 7 dimensiones de fragilidad: Balance energético y nutrición, actividad física, sistema nervioso, sistema vascular, fuerza, resistencia al esfuerzo y velocidad de la marcha.

Algunas de estas escalas son útiles en los estudios epidemiológicos, pero presentan más problemas en el contexto clínico, ya sea por su extensión o por la necesidad de instrumentos de medición que no forman parte del examen de rutina en la actividad clínica habitual, como el dinamómetro.

2.2. PREVALENCIA

Las estimaciones de prevalencia de la fragilidad varían en función de la definición fenotípica, el rango oscila de 4 a 27,3% en poblaciones comunitarias de adultos mayores de 65 años.

En una revisión basada en 21 estudios de cohortes de sujetos de la comunidad, se observó una tasa promedio ponderada de prevalencia de la fragilidad de 9,9% (IC 95% 9,6-10,2), aumentando a un 44,2%(IC del 95%: 44,2-44,7) cuando se identifican pacientes pre-frágiles. La fragilidad fue más prevalente en mujeres (9,6%) que en hombres (5,2%) y se asoció a la edad, siendo de 4% en la población de 65-69 años y llegando a un 26% en > 85 años[29]. En pacientes institucionalizados, dependiendo de la definición de fragilidad utilizada, se describen cifras de prevalencia que varían ampliamente de 19.0 a 75.6%[30].

La prevalencia varía entre países, en los países de ingresos más altos, la prevalencia de fragilidad es inferior [31]. Esto se explica por el gasto que cada país dedica a la salud, aquellos con menor inversión en sanidad, presenta mayor índice de fragilidad. Estas diferencias pueden explicarse por factores socioeconómicos, sobre todo debido a bajos ingresos a nivel individual y alta vulnerabilidad social.

En España la prevalencia de fragilidad oscila entre un 8 y 16% [21], si tomamos una prevalencia media del 10%, el número estimado de sujetos frágiles mayores de 65 años es de 840.000 y el número de sujetos prefrágiles asciende a 3.336.000.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para conocer las bases fisiopatológicas de este síndrome. La investigación y la práctica clínica ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años, para hacer de este constructo una variable que facilite el entendimiento de factores tradicionalmente no medidos, que puedan explicar importantes diferencias biológicas y funcionales entre personas de la misma edad cronológica. Desde sus orígenes, las bases biológicas de la fragilidad se han relacionado con los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento.

En 1998 Fried y Watson propusieron un ciclo de la fragilidad (Figura 1), cuyas piezas angulares son la sarcopenia y la disminución del gasto energético y en el que subyace un sustrato de inflamación crónica junto con un desequilibrio del sistema neuroendocrino cuya consecuencia es un déficit de energía que imposibilita el mantenimiento de la homeostasis celular.

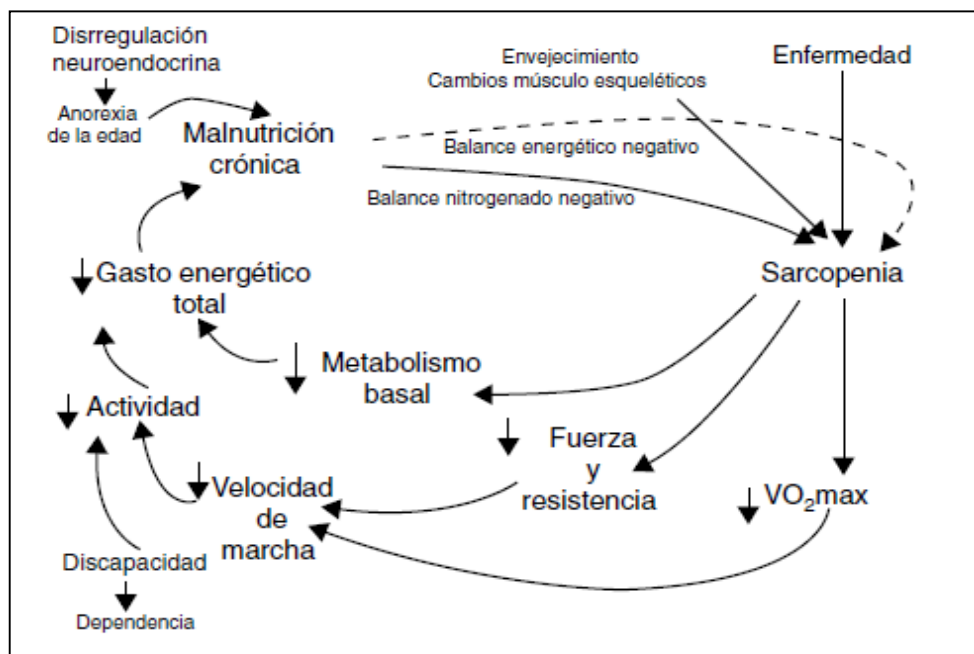


Figura 1. Ciclo de la fragilidad (tomado de Fried L, Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol MEd Sci 2001;56A: M146-M156)

En esta cascada patogénica intervienen diferentes sistemas entre los que destacan, además del hormonal e inmunitario, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso y el sistema musculoesquelético.

La inflamación sistémica y la desregulación multisistémica asociada a la fragilidad es producida por una respuesta inflamatoria anormal, de bajo grado, que es hipersensible a los estímulos y que persiste durante un período prolongado después de la eliminación del estímulo inflamatorio inicial[32-33], provocando anorexia y aumento del catabolismo en el músculo esquelético y tejido adiposo, lo que puede contribuir al compromiso nutricional, debilidad muscular y alteraciones en la cognición[34]. Entre las citoquinas inflamatorias que se asocian independientemente con la fragilidad, se incluye, la interleucina-6 (IL-6), la proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y ligando de quimiocina CXC-10 (CXCL-10) y la neopterinina con niveles significativamente más altos que los no frágiles[35].

En cuanto a las alteraciones endocrinas se han identificado varios elementos asociados con la fragilidad, entre ellos cabe destacar las alteraciones en los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales, descenso de la testosterona y de otras hormonas sexuales, un descenso del sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA) y del eje factor de crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina 1 (GH-IGF1, Growth Factor Insulin-like Growth Factor 1), y un aumento del cortisol [36]. Las concentraciones bajas de testosterona en sangre se han relacionado con disminución de la fuerza muscular, la actividad física y la fragilidad ([37].[38]. Los niveles elevados de cortisol diurno conlleva un aumento del catabolismo, que se relaciona con la pérdida de masa muscular, anorexia, pérdida de peso y reducción de energía[39]. El DHEA-S probablemente juega un papel directo en el mantenimiento de la masa muscular, e indirectamente previene la activación de las vías inflamatorias implicadas en la disminución del músculo [40]. Asimismo, según datos recientes de nuestro estudio (ETES) parece que a su vez la función muscular ejerce un papel sobre el estado hormonal[41]. Igualmente es relevante la

asociación de niveles bajos de vitamina D con fragilidad, afectando al rendimiento físico de las extremidades inferiores[42]. Asimismo, y recientemente se ha identificado que la hormona Klotho puede afectar al rendimiento físico a través de varios mecanismos. En primer lugar, suprime el estrés oxidativo mediante la inhibición de IGF-1[43] y en segundo lugar, ayuda a mantener la función endotelial, que protege contra la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

Aunque las alteraciones endocrinas se consideran importantes en la fragilidad, las relaciones exactas siguen siendo inciertas y requieren una mayor investigación, un ejemplo de esto es un estudio en el que no se demuestra beneficio al suplementar a las personas mayores con IGF-1 [44].

Por otra parte, comienzan a aparecer evidencias de que la disfunción endocrino-inmunitaria subyace como factor patogénico en la relación entre la exposición ambiental a la contaminación del aire y envejecimiento patológico [45] induciendo inflamación, estrés oxidativo, cambios hormonales y modificaciones genéticas y epigenéticas, todos ellos cambios fisiopatológicos relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar la fragilidad. Desde que surgieron las primeras investigaciones en fragilidad, se sabe que la enfermedad cardiovascular (ECV) tanto clínica como subclínica [46], es uno de los mecanismos determinantes en la fragilidad[47]. La ECV se asocia al aumento de fragilidad a través de la función muscular alterada, en concreto, la enfermedad de pequeños vasos, la enfermedad aterosclerótica subclínica y la inflamación de bajo grado, que podrían afectar el flujo sanguíneo de los músculos esqueléticos causando así sarcopenia y debilidad muscular. Esto se hace patente en el metanálisis de Afilalo[48], encontrando una asociación relevante con la fragilidad prevalente y además muestran que la enfermedad cardiovascular sintomática es predictora de fragilidad incidente. Esta relación ya se ve desde las etapas más tempranas de la ECV, donde se ha demostrado que la disfunción endotelial medida a través de dimetilarginina (ADMA)[49] se asocia a fragilidad.

Asimismo, íntimamente relacionado con la enfermedad cardiovascular se encuentra la patología del sistema nervioso central, donde la enfermedad vascular isquémica subcortical determina alteración en las conexiones neuronales[50-51] que favorecen la denervación muscular y que afectan precozmente a las funciones del sistema ejecutivo, relacionadas con la independencia funcional y la fragilidad. Incluso se han identificado firmas neuronales de la fragilidad y de sus dominios [52], distintas a las encontradas en patologías neurodegenerativas. Por otra parte, cambios anatomopatológicos como los macroinfartos cerebrales, la patología de la Enfermedad de Alzheimer y la pérdida neuronal nigral se asociaron a la fragilidad en un estudio longitudinal con más de 800 necropsias[53].

2.4. RELACIÓN CON EVENTOS ADVERSOS

Como hemos adelantado previamente, el concepto de fragilidad sigue evolucionando y se intenta estandarizar los fenotipos de fragilidad para crear un marco operativo en la clínica, lo que se traduce en múltiples revisiones sobre el tema[54-56] y en la aparición de nuevos instrumentos que nos ayudan en el cribado y manejo clínico de la fragilidad. Los resultados obtenidos, en su conjunto, han proporcionado una fuerte evidencia de su utilidad como un importante predictor de resultados de salud indeseables, ayudando a identificar a las personas de edad avanzada vulnerables, candidatos a una intervención precoz. Aunque la literatura muestra que el valor predictivo puede ser diferente según la definición de fragilidad utilizada.

Tradicionalmente se han descrito una larga lista de resultados adversos asociados a la fragilidad. Un metaanálisis que evalúa el valor predictivo de las distintas escalas de fragilidad[57], encontró que los resultados adversos más frecuentes son la mortalidad, la hospitalización, la institucionalización y la dependencia en actividades básicas (ABVD) e instrumentales de la vida diaria (AIVD). Y es sabido que la fragilidad también contribuye a un mayor riesgo de caídas,

fracturas, delirio en ancianos hospitalizados y discapacidad [13, 58]. Y no son despreciables los datos que apuntan a un aumento del consumo de fármacos en pacientes frágiles [59]. Recientemente, Yamada encontró que su nuevo índice de detección de la fragilidad predecía la esperanza de vida saludable en las personas mayores que viven en la comunidad y el uso de servicios de salud[60].

Por otro lado, en los últimos años ha adquirido una gran importancia su papel en el manejo quirúrgico. Así, las diferentes escalas de fragilidad han demostrado mayor capacidad que las escalas clásicas de riesgo quirúrgico como predictor de mortalidad y complicaciones que acontecen tras la cirugía[61].

Así mismo, la fragilidad predice un mayor riesgo para desarrollar otras enfermedades tales como, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Parkinson, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares, depresión; y se ha observado una alta asociación con el desarrollo de demencia, piedra angular de nuestra investigación. Lo que no conocemos bien es el alcance que puede tener el tratamiento de la fragilidad en la evolución natural de dichas enfermedades. Aunque como se expondrá más adelante, en el área cognitiva, los estudios avanzan que medidas de intervención física mejora la situación cognitiva.

2.5. INTERVENCIÓN

La relevancia de la fragilidad como problema de salud pública radica en la cantidad de mayores que la padecen. Es un proceso dinámico con evidencia de reversibilidad [62], por lo tanto, identificar de forma temprana el estado de pre-fragilidad, es en la actualidad, un tema de vital importancia en prevención primaria, ya que los individuos prefrágiles tienen más del doble de riesgo de convertirse en frágiles durante los tres años siguientes[63].

La fragilidad se ha convertido en la expresión más problemática del envejecimiento, por ser la antesala de la discapacidad. Y una vez establecida la discapacidad, la probabilidad de revertirla es escasa, y a pesar de que su tratamiento es altamente costoso, se ha demostrado poco eficaz. En este sentido, en las proyecciones económicas europeas para los años 2010-2060, hacen referencia a una intervención temprana en frágiles, que mejorará la calidad de vida y reducirá el gasto [64].

No obstante, hay escasez de ensayos clínicos para evaluar a corto y largo plazo la eficacia de intervenciones en la fragilidad. Como punto de partida, los estudios sugieren que algunos de los factores modificables asociados a la fragilidad tales como la obesidad, los factores de riesgo cardiovascular, el tabaquismo, los déficits visuales y la hiperuricemia[59] entre otros, podrían ser objetivos de acciones preventivas que influyan en las transiciones hacia un estado de fragilidad.

En 2013 un grupo consenso apoyó cuatro tratamientos posibles que parecían ser eficaces en el tratamiento de la fragilidad[19]. Estos son: ejercicio (de resistencia y aeróbico), apoyo calórico y proteico, corregir déficit vitamina D y reducir la polifarmacia.

El ejercicio físico es el más ampliamente examinado, algunas intervenciones tales como los programas de entrenamiento de la resistencia y fuerza, han demostrado resultados alentadores en la prevención o el tratamiento de la fragilidad. Y ha demostrado conferir efectos favorables sobre los resultados físicos, tales como mejorar la composición corporal, la función y potencia muscular y la capacidad funcional en sujetos frágiles[65], facilitando el mantenimiento de su independencia para realizar las actividades diarias, reducir el riesgo de caídas[66], disminuir la depresión, las hospitalizaciones y la institucionalización definitiva de los ancianos[67-68] . Así mismo, también se ha encontrado que mejora de forma significativa el rendimiento cognitivo, principalmente de las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo [69].

Actualmente, un número creciente de estudios prospectivos evalúa las asociaciones de fragilidad en el paciente quirúrgico de más edad [70], surgiendo el concepto de 'pre-habilitación' en pacientes con algún grado de fragilidad previo a la cirugía, para evitar complicaciones postquirúrgicas [71].

Las intervenciones nutricionales también tienen una amplia trayectoria en la literatura, pero la evidencia es menos consistente, existe disparidad entre la evidencia observacional y la experimental. Se sabe que la ingesta nutricional disminuye durante la edad avanzada, lo que podría disminuir la síntesis de proteína muscular, sin embargo, los estudios de suplementación de proteínas no han demostrado beneficios en la mejora funcional [72-73]. En cuanto a la vitamina D, varios estudios evidencian la presencia de receptores de la vitamina D tanto en las células musculares, afectando al rendimiento físico de las extremidades inferiores, como en las neuronas, que explicaría las consecuencias cognitivas en el caso de deficiencia de la hormona [42]. Aunque no existen ensayos clínicos que demuestren que la fragilidad puede ser prevenida o tratada únicamente con vitamina D.

El último punto que recomienda el grupo consenso es controlar la polifarmacia, ya que contribuye a la patogénesis de la fragilidad. Por lo tanto, la reducción de los medicamentos inapropiados puede reducir los efectos secundarios de la medicación en las poblaciones frágiles.

En 2015 se publica el primer ensayo de intervención que evalúa simultáneamente los efectos de las intervenciones nutricionales, cognitivas y físicas [74]. Muestra el efecto que tiene el ejercicio físico en revertir específicamente el grado de fragilidad, los pacientes mejoraban en la fuerza muscular y la velocidad de la marcha. También demostró que, independientemente del ejercicio físico, la suplementación nutricional reducía la fragilidad, y en particular, aumentó el nivel de actividad física. Y tras un entrenamiento cognitivo mejoró la atención, procesamiento de la información, así como el razonamiento y habilidades de resolución de problemas. El beneficio se mantuvo hasta los 12 meses tras la intervención.

Asimismo hay que tener en cuenta no sólo el tipo de intervención, si no el momento en que se inicia, puesto que es la intervención precoz la que ha demostrado reducir de forma significativa la prevalencia de fragilidad[75].

En este contexto, Cesari tiene un nuevo proyecto en curso, de estrategias multicomponente, que podrá proporcionar ideas para contrarrestar la cascada incapacitante en los ancianos[76].

3. FRAGILIDAD Y COGNICIÓN

La asociación entre fragilidad y otros síndromes geriátricos de interés clínico y epidemiológico es aún relativamente desconocida. Nuestro interés se centra en la relación de la fragilidad con el deterioro cognitivo y los diferentes ámbitos de la función cognitiva, basados en una demostrada alta prevalencia de deterioro cognitivo en sujetos mayores frágiles. Los estudios transversales han documentado tasas de deterioro cognitivo en frágiles de un 20%, en España oscila de 20% a 55,4%, según los estudios [77-78].

Varios estudios epidemiológicos han informado que la fragilidad aumenta el riesgo de deterioro cognitivo futuro [79-82], y a su vez, el deterioro cognitivo aumenta el riesgo de fragilidad, lo que sugiere que la cognición y la fragilidad comparten mecanismos etiopatogénicos comunes. Algunos de los mecanismos en que potencialmente se basa esta relación son la desregulación hormonal, la inflamación crónica, el riesgo cardiovascular, los factores psicológicos, la actividad física y la neuropatología del cerebro.

En cuanto a las alteraciones hormonales, se ha identificado que la testosterona y otras hormonas androgénicas pudieran ser un mediador en esta relación[83]. Además de su papel en el desarrollo de la fragilidad, se cree que la testosterona tiene efectos protectores sobre la

cognición a través de la promoción de la plasticidad sináptica en el hipocampo y de la regulación del lavado de la proteína beta-amiloide.

La inflamación crónica es un claro punto de enlace entre la fragilidad y la función cognitiva. Los cambios metabólicos, enfermedades crónicas, los factores de estilo de vida, el estrés y otros factores pueden iniciar una respuesta inflamatoria sistémica. Y por otro lado, esa inflamación sistémica puede activar la reserva inmune del sistema nervioso central lo que potencialmente causará daño y muerte neuronal [34, 84-85]. Los receptores de IL-6 que están localizados en el hipocampo y en la corteza prefrontal pueden ayudar a explicar que un estado inflamatorio pueda tener consecuencias para la función cognitiva, en particular para los dominios de memoria y funciones ejecutivas. Así, las citocinas proinflamatorias afectarían negativamente tanto al músculo esquelético como a la cognición.

El riesgo cardiovascular puede ser otro factor de enlace entre fragilidad y cognición. La fragilidad se sabe que se asocia a mayores tasas de enfermedad cardiovascular, y por otro lado, los factores de riesgo vascular juegan un papel clave en el desarrollo de deterioro cognitivo, mostrando un rendimiento más pobre en las pruebas de memoria, atención, función ejecutiva, y cognición global[86]. Así mismo, se ha demostrado una asociación entre la enfermedad cerebrovascular subclínica ,el rendimiento físico anormal [87] y el desarrollo de demencia, encontrando más lesiones de sustancia blanca en los pacientes frágiles [88].

Como se mencionó previamente, la depresión es un factor de riesgo para la aparición de fragilidad[89]y a su vez ésta predice tanto el inicio como el curso de la depresión en los mayores, ambas comparten un sustrato común: la patología cerebrovascular subclínica. A esto se suma que una actividad física limitada conduce a un mayor aislamiento social [90]; y la vulnerabilidad social y la depresión se asocian a mala función ejecutiva, velocidad de pensamiento lento y deterioro de la fluidez verbal [91].

Otro de los factores de riesgo implicados es la actividad física, la evidencia científica prueba el papel de la actividad física como modulador de la función y de la estructura del sistema nervioso central. En los últimos años han aparecido evidencias de que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor), una proteína implicada en el mantenimiento, el crecimiento y la supervivencia de las neuronas, podría ser el enlace entre ejercicio y rendimiento cognitivo [36]. Incluso se ha demostrado, que la cantidad de músculo se asocia con el volumen de materia gris, especialmente en el área prefrontal y temporal. Y un área prefrontal más pequeño se relaciona con velocidad de la marcha lenta [92].

Pocos estudios han abordado el papel del sistema nervioso central en la patogénesis de la fragilidad. Un estudio de cohortes[52], utilizando la RM cerebral estructural de alta resolución, muestra las firmas neuronales que enlazan la fragilidad física con el cerebro. Los cinco componentes de la fragilidad propuestos por Fried, presentan distintos patrones de cambios estructurales en el cerebro. La lentitud, la debilidad, y la baja actividad se relacionan con un volumen menor de materia gris en el cerebelo. Sin embargo, la pérdida de peso se asocia a una reducción del volumen de materia gris en la circunvolución postcentral derecha y aumento en la corteza cingulada posterior derecha, mientras que el caudado está implicado en el control de la fuerza de agarre. La actividad física baja se identifica en regiones corticales relacionadas con la función sensoriomotora (Girus postcentral, área motora suplementaria) y la motivación (Cingulado anterior, la circunvolución frontal media). Aunque se necesitan más estudios para apoyar esto, se ha visto que los indicadores de fragilidad se ven directamente afectados por la neuropatología cerebral que también conduce a un deterioro cognitivo. Y viceversa, la fragilidad física refleja la acumulación de lesiones neuropatológicas en el cerebro [53].

En el análisis de los resultados cognitivos en la fragilidad, sólo unos pocos estudios utilizan baterías neuropsicológicas completas[93], encontrando un menor rendimiento en las dimensiones cognitivas de la atención, función ejecutiva y memoria inmediata. En uno de nuestros trabajos profundizamos en esto y evaluamos los dominios cognitivos en pacientes frágiles sin demencia, encontrando una relación entre el grado de deterioro de los dominios cognitivos estudiados y el nivel de fragilidad. Afectándose principalmente la memoria, el aprendizaje, la fluencia verbal, la secuenciación e inhibición motora y la cognición global.

Así vemos como la evidencia científica es clara y pone de manifiesto la relación entre fragilidad y deterioro cognitivo. Asimismo, al analizar el proceso a la inversa, identificamos que la función ejecutiva también es predictor de fragilidad. En este sentido, la disfunción ejecutiva podría ser considerada como una manifestación precoz de la fragilidad, pudiendo sugerir que el SNC podría afectarse más precozmente que el músculo.

4. NUEVO ENFOQUE DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA BAJO EL PRISMA DE LA FRAGILIDAD.

Los investigadores han desarrollado modelos válidos de fragilidad, los cuales han permitido investigaciones epidemiológicas que muestran la asociación entre la fragilidad y resultados adversos para la salud y entre ellos, cabe destacar el deterioro cognitivo cuya asociación con la fragilidad despierta un interés cada vez mayor en el mundo científico ya que se presenta a la fragilidad como un factor de riesgo principal y modificable de la demencia. Desde hace años se conoce que los síntomas de deterioro cognitivo se desarrollan muchos años o incluso décadas antes de detectar clínicamente la demencia, pero aún a pesar de no disponer de tratamientos eficaces que modifiquen el curso de la enfermedad, entre las intervenciones para disminuir la

aparición o la progresión del deterioro cognitivo, no se incluye el tratamiento de la fragilidad como objetivo primario [94].

Otro punto prioritario al que debe dirigir la mirada las políticas de salud es la discapacidad. Se sabe que la afección más frecuente que la causa es la fragilidad[95]. Así, detectar y tratar al paciente frágil disminuiría de forma llamativa los costes en salud, ya que impediríamos este desenlace catastrófico. Se podrían evitar 157.000 casos de discapacidad si se lograra disminuir la prevalencia de fragilidad a la mitad [96].

Recientemente, los médicos y científicos de otras disciplinas médicas, han reconocido que la fragilidad es un instrumento útil para estratificar del riesgo, predecir resultados clínicos adversos y respuesta a tratamientos en pacientes con afecciones médicas específicas, como enfermedades cardíacas, pulmonares, hepáticas y renales, oncológicas, así como diabetes mellitus, osteoartritis o pacientes sometidos a cirugía [97-98] . De este modo la fragilidad está empezando a guiar el tratamiento de condiciones de salud en las personas mayores.

El conocimiento de los principios de la fragilidad y su aplicación a las distintas especialidades médicas, modificará las actuales recomendaciones clínicas, optimizando los objetivos y adaptando la asistencia para conseguir mejores resultados de salud en una medicina cada vez más individualizada. Una vez clasificado nuestro paciente como frágil, se juzgará la conveniencia de una serie de estrategias invasivas, tales como radioterapia, quimioterapia o cirugía, elaborando juicios que no estarán basados sólo en la edad cronológica, evitando subjetividades en dichas decisiones. Un ejemplo claro de esto es la inclusión de la evaluación de fragilidad antes de decidir realizar un procedimiento quirúrgico a un paciente. Se ha demostrado que la severidad del síndrome de fragilidad se correlaciona significativamente con las tasas de mortalidad postquirúrgica y con muchas de las complicaciones postquirúrgicas[61, 99-100].De forma paralela, también se calculó los costes asociados con procedimientos quirúrgicos en pacientes frágiles y se vio que es tres veces mayor que en pacientes no frágiles[101].

Así poco a poco la fragilidad se va convirtiendo en un imprescindible en el manejo y cuidado de los mayores.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Evaluar el impacto de la fragilidad en los distintos dominios cognitivos.
2. Determinar si la disfunción frontal es un predictor de fragilidad en los ancianos
3. Determinar si la función muscular es un determinante del metabolismo hormonal.

Exposición y argumentación de los objetivos

Primer Objetivo:

Se expone y se argumenta en el artículo 1. Titulado: *Cognitive performance across three frailty phenotypes. Toledo Study for Healthy Aging*. Publicado en Journal of the American Medical Directors Association. Junio 2017. DOI: 10.1016

Segundo Objetivo:

Se expone y se argumenta en el artículo 2. Titulado: *Global performance of executive function is predictor of risk of frailty and disability in older adults*. Publicado en The Journal of Nutrition, Health and aging. First Online: 01 March 2017. DOI: 10.1007/s12603-017-0895-2.

Tercer objetivo

Se expone y argumenta en el artículo 3. Titulado: *Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging*.

Publicado en Journal of American Medical Directors. March 1, 2017 Volume 18, Issue 3, Pages 234–239.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos son tomados del Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable (ETES) desarrollado para intentar responder cuestiones aún no claramente establecidas acerca de la fragilidad, como son la fisiopatología, factores de riesgo, fenotipos diagnósticos, pronóstico e intervención.

Constituye la principal cohorte poblacional de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) y del proyecto “Frailomic Initiative” (FP7-305483-2). Está conceptualizado como un estudio puerta a puerta, longitudinal, de base poblacional, con cortes transversales cada 3 años, tipo cohorte abierta en sujetos mayores de 64 años, institucionalizados y no institucionalizados.

El ámbito del estudio es el partido judicial de Toledo, una división administrativa de la provincia de Toledo que abarca ambiente rural y urbano. Toledo pertenece a la Comunidad

Autónoma de Castilla la Mancha que se ubica en el centro geográfico de España.

El arranque del estudio fue en mayo de 2006 y desde entonces se hicieron tres evaluaciones a la población bajo estudio dos cortes ya finalizadas (2006-9, 2011-2013) y en la actualidad se está implementando la tercera ola. Además, como complemento en la ola de 2011-2013 se inició una cohorte de alta longevidad (ETES-Plus), donde se incluyen sujetos > de 90 y 100 años. La cohorte del ETES, en su corte basal, se configuró por dos cohortes, la primera llamada “cohorte histórica” estuvo formada por 811 sujetos, de 77 o más años, supervivientes de un estudio previo (Estudio Toledo), que tuvo su arranque en octubre de 1994, creado para identificar la prevalencia de demencia en mayores de 65 años del Partido Judicial de Toledo. La segunda cohorte, llamada “cohorte nueva”, se utilizó para rejuvenecer la composición de la cohorte y está formada por sujetos de 65 a 76 años extraídos aleatoriamente con las mismas afijaciones muestrales que la cohorte histórica. Se seleccionaron 4,242 individuos, de los cuales 566 fueron errores censales, 127 murieron antes de la entrevista, 235 habían trasladado su domicilio fuera del partido judicial de Toledo. 3,066 personas fueron invitadas a participar en el estudio y aceptaron su

participación 1,667. Finalmente, la cohorte del ETES quedó conformada por 2,488 sujetos mayores de 64 años.

1. MÉTODO DE MUESTREO

La selección de los sujetos incluidos en el estudio se realizó mediante muestreo aleatorio estratificado en dos etapas. Como Unidades de Primera Etapa (UPE) se tomó la Sección Electoral (SE), en tanto que los sujetos censados en cada una de las SE constituyeron las Unidades Finales de Muestreo. Se trata de un método equi-probabilístico en el que la elección de las UPEs es proporcional al número de sujetos incluidos en cada una de ellas.

El método permite prefijar el número, aproximado, de UPE a seleccionar, así como el número de sujetos a elegir en cada UPE que, en primera instancia, debe ser igual en todas, corrigiéndose finalmente en función de la probabilidad a priori de que un sujeto sea elegido en cada una de ellas.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se solicitó al Instituto Nacional de Estadística (INE) la relación de las SE de Toledo, así como el número estimado de personas mayores de 65 años de cada SE. Con la relación de SE se constituyeron estratos con tamaño de población similar.

Una vez conocido el listado y número real de sujetos incluidos en cada UPE, mediante muestreo aleatorio simple se realizó la selección de sujetos en cada una de ellas.

3. NÚCLEOS URBANOS SELECCIONADOS

Los núcleos urbanos seleccionados fueron: Toledo, Burguillos, Nambroca, Bargas, Olías del rey, Mocejón, Polán, Menasalbas, Pulgar, Noez, Gálvez, Navahermosa, San Martín de Montalbán, Guadamur y Cuerva.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Fueron incluidos todos los sujetos de 65 años o más que vivieran en el área demográfica indicada, seleccionados de forma aleatoria y que voluntariamente quisieran participar en el estudio. Fueron excluidos todos los que no pudieron dar su consentimiento por escrito.

5. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó en tres etapas:

- En la primera se realizó entrevista puerta a puerta realizada por psicólogos, de 90 minutos de duración, que consistía en la recogida de datos sociodemográficos, soporte social e instrumental, calidad de vida, comorbilidad, evaluación funcional, neuropsicológica y del rasgo depresivo, hábitos tóxicos y encuesta nutricional entre otros.

- En la segunda etapa, tres equipos de enfermería, previa cita, se desplazaron al domicilio de los sujetos para realiza el examen físico y varios test clínicos. La duración del examen fue de 60 minutos por paciente. Se registraban las medidas antropométricas, tomas de tensión arterial y frecuencia cardiaca, pruebas de función respiratoria (espirometría), electrocardiograma, Índice tobillo-brazo, pruebas de desempeño motor (Fuerza y Resistencia en miembros superiores e

inferiores, velocidad de la marcha, test de levantadas de silla) y un cribado de síntomas cognitivos y de incontinencia urinaria.

- En la tercera etapa, los participantes del estudio acudían al centro médico para realizar la extracción de una muestra de sangre de 45cc entre las 8.00-9.00 a.m. en ayunas de 12 horas. La extracción se realizaba en vena antecubital. La sangre fue llevada al laboratorio usando contenedores a una temperatura de 2-4°C, en las 2 horas siguientes a su extracción. Las muestras fueron centrifugadas (1500G durante 15 minutos) y el suero fue fraccionado en alícuotas y almacenadas a -80°C hasta el momento del análisis.

Los excedentes de muestras sanguíneas se almacenaron a -80°C para futuras determinaciones.

Tanto el equipo de enfermeras como el de psicólogos fueron entrenados específicamente para el estudio y evaluados para iniciar el trabajo de campo

6. MEDIDAS DE ESPECIAL INTERÉS DEL ETES

1) Nutrición: (a partir de segundo corte) se determina el riesgo de desnutrición mediante la escala *Mini Nutrition Assessment* (forma evaluativa). La calidad de la dieta se estima por la escala: *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS) index de 14 items, ampliamente validada. Se dispone además de una medida de composición corporal mediante DEXA de última generación realizada en 2011-13.

2) Evaluación vascular:

i) Disfunción vascular: La resistencia arterial se evalúa desde el segundo corte mediante el análisis de la velocidad de la onda del pulso (carótida-femoral) utilizando un Sphygmocor de última generación de acuerdo a estándares internacionales de medida (Sutton-Tyrrel 2005). La disfunción endotelial se estima mediante la determinación de niveles de ADMA [49].

- ii) Enfermedad vascular subclínica: Se determina realizando el índice brazo-tobillo con un mini-doppler ES-100X de HADECO según estándares de medida (medida en los tres cortes).
 - iii) Enfermedad Vascular: Encuesta autorreferida de enfermedad cardiovascular, cribado de síntomas (angina, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca), cribado de síntomas neurológicos de ACV. Electrocardiografía de reposo. Ecocardiografía (segundo corte).
- 3) Actividad física:
- i) Encuesta de actividad física validada en ancianos (*Physical Activity Scale for the Elderly Questionnaire*, PASE) [102].
 - ii) Acelerometría con acelerómetros Actitrainer que miden la actividad física 7 días por sujeto (medida en el segundo corte y tercer corte).
- 4) Desempeño físico: El desempeño físico se evalúa determinando los siguientes parámetros según estándares de medida [36, 103]
- i) Velocidad de la marcha: tiempo en recorrer tres metros a paso normal y marcha lanzada.
 - ii) Fuerza isométrica en extremidades superiores e inferiores: de prensión en mano dominante (dinamómetro hidráulico Jamar), separación del brazo, extensión de rodilla y separación de cadera (dinamómetro Lafayette)
 - iii) Test de la silla (cuantas veces es capaz de levantarse del asiento en 30 segundos).
 - iv) Equilibrio: El equilibrio se evaluó mediante el Test de Romberg progresivo.
 - v) Los datos de orientación y aceleración del movimiento en los ítems de desempeño físico son evaluados mediante un inercial Orientation Tracker MTx (XSENS, Xsens Technologies B.V. Enschede, Netherlands) adosado a nivel de L3.

- 5) La comorbilidad se evalúa mediante el índice de Charlson administrativo[104-105], un cuestionario de enfermedades autorreferidas y cuestionario de síntomas. Se utilizan algoritmos de diagnóstico incluyendo los hallazgos de electrocardiografía y espirometría.
- 6) El nivel cognitivo se evaluó con test globales: *Mini-Mental Estate Examination* (MMSE) validado para la población española, con puntos de corte adaptados al nivel educativo, Mini escalas cognitivas, test de los 7 minutos [106-107] en donde se evalúa la memoria a corto plazo con y sin ayudas así como a largo plazo (7M modificado). Además se evaluó el aprendizaje de series de palabras[108] , la denominación de objetos[109] y medidas de disfunción frontal [110]
- 7) Rasgo depresivo: Se evalúa mediante la escala *Geriatric Depression Scale*.

7. VARIABLES RESULTADO

- a) Fragilidad: Se utilizaron los criterios de fenotipo de fragilidad de Fried y las escalas *Frailty Trait Scale* y *Frailty Index* de Rockwood [28].
- b) Deterioro cognitivo: La clasificación de deterioro cognitivo leve se realizó mediante los criterios de Petersen; de Demencia mediante la clasificación DSM IV, Enfermedad de Alzheimer a través de los criterios NINCDS-ADRDA y Demencia Vasculare mediante los criterios NINCDS AIREN. Se evaluó la Disfunción frontal mediante los Test de Órdenes Luria y Go/No-go, fluencia verbal, Hole Peg test.
- c) Mortalidad: Se realiza mediante seguimiento telefónico y por el registro nacional de defunciones.
- d) Hospitalización: Se realiza mediante entrevista telefónica y encuestadores y la consulta a las bases de datos hospitalarias del área de salud.
- e) Discapacidad: Se toma la discapacidad en AVD básicas e instrumentales de la vida diaria [111-112].

8. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE CADA ARTÍCULO

8.1. Primer artículo

El objetivo de este estudio es identificar los dominios cognitivos que se afectan en la fragilidad utilizando tres aproximaciones diferentes al fenotipo de fragilidad.

Los sujetos del estudio fueron reclutados de la primera ola (entre 2006 y 2009) del Estudio de Toledo de Envejecimiento Saludable (ETES).

Medidas:

a) Evaluación neuropsicológica:

El rendimiento cognitivo global fue evaluado por la versión española del *Mini-Mental State Examination* (MMSE), en la que una puntuación por debajo de los puntos de corte para el deterioro cognitivo se estableció en función del nivel educativo (<18 para analfabetos, <21 para los que tenían estudios primarios y <24 para los niveles educativos más altos). Los sujetos identificados con deterioro cognitivo de acuerdo a este test, fueron excluidos del estudio.

El desempeño de diferentes dominios cognitivos fue evaluado por el test de los 7 minutos y otras pruebas neuropsicológicas. Se evaluó la memoria a corto y largo plazo, mediante recuerdo libre y facilitado; siendo la suma de ambas el recuerdo total. La memoria a largo plazo se evaluó tras ~ 15 minutos de una tarea distracción. La función del lenguaje se evaluó con el Boston Naming Test (BNT) y test de fluidez verbal, la orientación temporal y espacial por ítems del MMSE. La función ejecutiva se avaluó a través de test de dígitos hacia adelante, además de una tarea de Go/No-Go para medir la inhibición del control motor, test de Luria para medir la secuenciación motora, test del Reloj para evaluar la función visuoespacial y, finalmente, se evaluó el aprendizaje mediante series de palabras, incluidas en el test de Barcelona.

Las reglas de puntuación internacionalmente aceptadas para cada prueba se utilizaron para la clasificación de sujetos.

- b) Fragilidad: los sujetos fueron clasificados como frágiles según la escala de Fried, el Índice de Fragilidad y el Frailty Trait Scale.
- Fenotipo de fragilidad (FP): definido por los criterios de Fried. Se midió la debilidad, la baja energía, la lentitud, la baja actividad física y la pérdida de peso, y se asignó a cada ítem un punto. De acuerdo con esto, los sujetos fueron clasificados como: no frágil (0 puntos), pre-frágil (1-2 puntos) y frágil (3-5 puntos).
- Frailty Trait Scale (FTS): incluye en su evaluación 7 dimensiones de fragilidad (balance energético y nutrición, la actividad física, sistema nervioso, sistema vascular, fuerza, resistencia y velocidad de la marcha). Cada ítem se puntúa de 0 (el mejor) a 4 (la peor), excepto en el "test de la silla" donde el intervalo es de 0 a 5 puntos. El balance energético y la nutrición se evaluó por 4 elementos. Se añaden a los 3 criterios de Fried el índice de masa corporal (IMC), la obesidad central (Circunferencia de la cintura), y el nivel de albúmina sérica. La actividad se evalúa mediante la puntuación total de la Escala de Actividad Física PASE. El sistema nervioso incluye la fluidez verbal y la prueba de Romberg progresivo. El sistema vascular se evalúa por el índice tobillo-brazo. La debilidad se estimó midiendo la fuerza de agarre en el brazo dominante y la fuerza de extensión de la rodilla (Tabla 1).
- Índice de fragilidad (FI) de Rokwood, es un recuento de 40 déficits clínicos, incluyen la presencia y gravedad de las enfermedades actuales, la capacidad en las actividades de la vida diaria, y los signos físicos y neurológicos de los exámenes clínicos. Cada déficit se puntúa como 0-1 para representar la gravedad o la frecuencia del problema (Tabla 2).

Análisis estadístico:

Los datos descriptivos se presentan como media \pm DE o proporciones. Se evaluaron las relaciones entre la puntuación de las escalas neuropsicológicas y el estado de fragilidad (robusto, prefrail y frágil para FP y cuartiles para FTS e FI) utilizando modelos de regresión lineal multivariante, ajustados por edad, sexo y nivel educativo.

En un análisis complementario también se ajustó el modelo por comorbilidad (no se muestra en el artículo), no encontrando cambios sustanciales en los resultados.

8.2. Segundo artículo:

El objetivo es profundizar en la relación entre fragilidad y cognición. Para ello estudiamos si la disfunción ejecutiva puede ser un predictor de fragilidad y de otros eventos adversos como mortalidad, hospitalización o discapacidad. Además, se construyó un índice acumulativo de disfunción ejecutiva para evaluar si la acumulación de disfunciones podría aumentar el valor predictivo de eventos adversos de salud en relación con cada dimensión por separado.

Los sujetos del estudio fueron reclutados de la primera ola (entre 2006 y 2009) del Estudio de Toledo de Envejecimiento Saludable (ETES). Se excluyeron aquellos que cumplían criterios de deterioro cognitivo según los puntos de corte de MMSE.

Medidas:

a) Fragilidad:

El diagnóstico de la fragilidad se basó en los fenotipos de Fried y Rockwood. No se utilizó el Frailty Trait Scale por incluir alguna de las variables empleadas en la evaluación de disfunción ejecutiva.

- Fenotipo de Fried: se midió la debilidad, la baja energía, la lentitud, la baja actividad física y la pérdida de peso y se asignó a cada ítem un punto. De acuerdo con esto, los sujetos

fueron clasificados como: no frágil (0 puntos), pre-frágil (1-2 puntos) y frágil (3-5 puntos).

Consideramos la fragilidad prevalente aquellos individuos evaluados en la primera ola y la fragilidad del incidente, los que pasaron de robusto / prefrail de la primera a la segunda ola.

Se excluyeron aquellos sujetos que no pudieron realizar la prueba de rendimiento físico debido a la mala salud.

- Fenotipo de Rockwood. Frailty Index de 40 items versión del ETES.

b) Comorbilidad y Discapacidad.

El índice de Charlson se utilizó para la cuantificación del riesgo de comorbilidad. También se evaluaron las limitaciones en el índice de actividades básicas (índice de Katz) y de actividades instrumentales (índice de Lawton-Brody) de la vida diaria. La presencia de síntomas depresivos se evaluó con la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage.

La discapacidad prevalente se determinó mediante los individuos de la primera ola que puntuaron de B a G en las categorías del Índice de Katz. La discapacidad incidente se consideró de dos maneras: 1) Primera discapacidad: Las transiciones de grado A a cualquier otro grado (B - G) a lo largo del seguimiento 2). Empeoramiento: la transición de no dependiente (código = 0) a dependiente (código = 1) en cualquier elemento de la escala de Katz.

c) Mortalidad y hospitalización.

El número y las fechas de las admisiones hospitalarias se obtuvieron de los registros del hospital y las llamadas telefónicas realizadas a los pacientes durante tres años después de la evaluación inicial. También recolectamos datos de mortalidad durante cinco años, utilizando el Índice Nacional de Defunciones y seguimiento telefónico de los sujetos incluidos en el estudio.

d) Evaluación Neuropsicológica

Se realizó una extensa evaluación neuropsicológica mediante la versión en español de las siguientes pruebas: 1) MMSE en el que los puntos de corte para el deterioro cognitivo variaron

según el nivel educativo (<18 para analfabetos, <21 para los que tenían primaria Estudios escolares y <24 para niveles educativos superiores); 2) prueba de 7 minutos (test 7M) (recuerdo libre y facilitado, fluidez verbal, prueba de reloj, orientación temporal de Benton); 3) Prueba de denominación de Boston; 4) Aprendizaje en serie de palabras; 5) Límite de dígitos; 6) Prueba Go-no Go; 7) Órdenes de Luria; 8) Prueba de similitudes.

e) Evaluación de la función ejecutiva.

Se evaluaron las tareas neuropsicológicas relacionadas con la función ejecutiva que se utilizan con frecuencia en la investigación y la clínica. El examen incluye los siguientes elementos: a) Fluidez verbal (prueba 7M): a través de nombres de animales en un minuto, que evalúa la memoria semántica y el acceso al almacenamiento léxico; b) Dígitos hacia delante: que evalúa las estrategias de codificación y mantenimiento; c) Órdenes de Luria: que evalúa la secuenciación motora; y d) tarea Go/no go: que evalúa la interferencia cognitiva y la capacidad inhibitoria.

Análisis estadístico:

Los datos descriptivos se presentan como media \pm DE o proporciones. Las asociaciones entre los resultados y la disfunción ejecutiva se evaluaron mediante modelos de riesgo proporcional de Cox para los modelos de muerte y hospitalización, y de regresión logística para el resto de los resultados. La edad, el sexo, el nivel educativo y la comorbilidad se utilizaron como posibles factores de confusión. Para el análisis del índice acumulativo, se utilizaron dos enfoques. En el primero, se dividió la puntuación en 5 categorías de igual tamaño y sin superposición. Utilizamos la categoría más baja (0-3) como grupo de referencia y también calculamos la prueba de tendencia. En el segundo, usamos la puntuación original como variable.

8.3. Tercer artículo

El objetivo fue estudiar la relación entre las hormonas anabólicas relacionadas con el envejecimiento, la fuerza muscular y el riesgo de mortalidad, discapacidad y hospitalización en ancianos.

Los participantes fueron reclutados de la primera ola (entre 2006 y 2009) del ETES. Se seleccionó a todos los sujetos de los que se disponían muestras de sangre y en los que se pudo evaluar la fuerza y la actividad física.

Medidas

- a) Medidas Antropométricas: La altura se midió utilizando un estadiómetro (Medizintechnikseit 1890, KaWe, Asperg, Alemania) y el peso se midió con una báscula de precisión (báscula de suelo Seca 884). Los individuos fueron pesados sin ropa, zapatos ni calcetines. El índice de masa corporal se calculó mediante fórmula estandarizada: IMC (kg/m^2).
- b) Comorbilidad: El índice de Charlson se utilizó para la cuantificación del riesgo de comorbilidad.
- c) Fuerza muscular: Se midió la fuerza isométrica voluntaria máxima para la abducción del hombro, extensión de la rodilla y flexión de la cadera usando el Manual Muscle Test System (Lafayette Instruments Company, Lafayette, IN) y la fuerza de presión manual mediante un dinamómetro hidráulico (Jamar Preston, Jackson, MI). Se realizaron 3 intentos esperando 1 minuto entre cada uno y el mejor de los tres se consideró como la fuerza isométrica máxima voluntaria (kg).
- d) Determinaciones Hormonales: Se recogieron muestras de sangre en ayunas entre las 8 y las 9 de la mañana. Las muestras se centrifugaron y la fracción sérica se llevó al laboratorio antes de 2 horas, utilizando recipientes a una temperatura entre 2 y 4 °C, luego se

dividieron en alícuotas y finalmente se almacenaron a -80°C . Se utilizó la técnica de inmunoensayo (ELISA) en un Sistema Dynex DS2 automatizado para ELISA (Dynex Technologies, Inc, Chantilly, VA) para medir las concentraciones séricas de TT y FT (DRG testosterona, y kits DRG FT ELISA). Asimismo, se emplearon técnicas de radioinmunoensayo (RIA) directo sensible (Spectria Kit, Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia; DRG Diagnosis, Marburg, Alemania; 1776 Equipo; DRG Instruments GmbH, Marburg, Alemania, y 1538 Kit; DRG Instruments GmbH) para las determinaciones de E_2 total, IGF-1, DHEA y DHEAS. Se tomó como límite inferior del umbral de sensibilidad el valor de 0,083 ng/mL para TT, 0,06 pg/mL para FT, 9,5pmol/L para E_2 , 9 pg/mL para DHEA, 1,7 mg/100 mL para DHEAS y 0,25ng/ml para IGF-1, respectivamente. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 3.34%-4.16% y 4.73%-9.94% para TT, <10% para FT, 5% y 9,7% para E_2 , 3,5% y 7,6% para DHEA, 8,2% y 9,6% para DHEAS y 9,6% y 10,4% para IGF-1, respectivamente.

- e) Mortalidad y hospitalización: Se obtuvieron datos sobre la mortalidad a través de la Base de Datos Nacional de Mortalidad y mediante entrevistas de seguimiento telefónico, recogiendo fecha y nombre del fallecido. Los datos de hospitalización se obtuvieron a través del registro del sistema regional de salud. Los participantes fueron seguidos un período de tiempo medio de 5,5 años (rango: 0,3- 6,8) para la mortalidad por cualquier causa y 3,5 años (rango: 0,3-4,8) para hospitalización.

Análisis estadístico:

Los datos se presentaron como medias \pm DE. El nivel de significación se estableció en un valor de $p < 0,05$. Se analizó la fuerza muscular total como una suma de cada valor individual de fuerza (prensión, hombro, cadera y rodilla). Se elaboraron seis modelos funcionales para relacionar las 6 hormonas medidas y la fuerza muscular absoluta con la mortalidad y hospitalización. A través de un logaritmo se analizó la asociación entre concentración hormonal dividida por la fuerza

total (H/TS). Este modelo funcional supone que los niveles hormonales dependen parcialmente de la puntuación de la fuerza total.

La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$\beta_1 \ln\left(\frac{H}{TS}\right) + \beta_2 \ln(H) \leftrightarrow \beta_1 \ln(H) - \beta_1 \ln(TS) + \beta_2 \ln(H) \leftrightarrow (\beta_1 + \beta_2) \ln(H) - \beta_1 \ln(TS)$$

Las asociaciones del estado vital y hospitalización con el logaritmo de la hormona y el logaritmo de cada relación hormonal (niveles hormonales divididos por la fuerza muscular total) se evaluaron mediante modelos de regresión logística.

Se consideró como posibles factores de confusión, la edad, los niveles de actividad física, perímetro de cintura y cadera, y la comorbilidad.

EXPOSICIÓN DE LOS ORIGINALES

1. Primer artículo

a) Resumen:

La fragilidad es un potente predictor de eventos adversos de salud, pero su impacto sobre la función cognitiva es aún poco conocido. El objetivo es evaluar el desempeño cognitivo en la fragilidad e identificar la etapa de fragilidad donde comienza el deterioro cognitivo. Se seleccionaron 2044 personas de ≥ 65 años sin deterioro cognitivo de la cohorte poblacional de adultos mayores del Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable. El estado de fragilidad fue evaluado por 3 escalas diferentes: Fenotipo Fried (FP), Escala de rasgo de fragilidad (FTS) y el índice de fragilidad (FI). La evaluación neuropsicológica de los diferentes dominios cognitivos incluía: el MMSE, la prueba de recuerdo de memoria a corto y largo plazo, la Prueba de denominación de Boston, Fluidez Verbal, Dígitos hacia adelante, Go / No-go, Órdenes de Luria y el aprendizaje de series de palabras. Se analizaron las relaciones entre la puntuación de las escalas y el estado de fragilidad (robusto, prefrágil y frágil para FP y cuartiles para FTS e FI) utilizando modelos de regresión lineal multivariante, incluyendo edad, género y nivel educativo como posibles factores de confusión. El peor grado de fragilidad (frágil en FP y Q4 de FTS e FI) presentó más dominios cognitivos afectados y en mayor medida que los sujetos de fragilidad moderada (pre-frágil y Q2 y Q3 de FTS e FI) y que los sujetos robustos (Q1 de FTS e FI). Conclusiones. El rendimiento cognitivo disminuyó progresivamente en todo el estado de fragilidad, independientemente del instrumento utilizado para evaluar la fragilidad. En sujetos pre-frágiles, el deterioro cognitivo puede ser un marcador temprano de la afectación cerebral dependiente de la fragilidad y podría estar sujeto a intervenciones dirigidas a reducir la transición a la fragilidad.

b) Artículo original

ARTICLE IN PRESS

JAMDA xxx (2017) 1–6



JAMDA

journal homepage: www.jamda.com

Original Study

Cognitive Performance across 3 Frailty Phenotypes: Toledo Study for Healthy Aging

Cristina Rosado-Artalejo MD^a, Jose Antonio Carnicero PhD^b, Jose Losa-Reyna PhD^a,
 Amelia Guadalupe-Grau PhD^{a,c}, Carmen Castillo-Gallego PhD, MD^a,
 Gonzalo Gutierrez-Avila MD^d, Ana Alfaro-Acha PhD, MD^a,
 Fernando Rodríguez-Artalejo PhD, MD^e, Leocadio Rodríguez-Mañas PhD, MD^f,
 Francisco José García-García PhD, MD^{a,*}

^a Hospital Virgen del Valle, Complejo Hospitalario de Toledo and CIBER of Frailty and Aging (CIBERFES), Toledo, Spain

^b Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

^c Human Performance, ImFINE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Sciences-INEF, Technical University of Madrid, Madrid, Spain

^d Servicio de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública de Castilla-La Mancha, Toledo, Spain

^e Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPaz and CIBERESP, Madrid, Spain

^f Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

A B S T R A C T

Keywords:

Frailty
 cognitive domains
 frailty scales
 elderly

Introduction: Frailty is a strong predictor of adverse health events, but its impact on cognitive function is poorly understood.

Aim: To assess cognitive performance in frailty and to identify the frailty stage where cognitive impairment begins.

Methods: Data were taken from 2044 people aged ≥ 65 years without cognitive impairment selected from the Toledo Study for Healthy Aging, a population-based cohort of older adults. Frailty status was assessed by 3 different scales: Frailty Phenotype (FP), Frailty Trait Scale (FTS), and Frailty Index (FI). Neuropsychological assessments of different cognitive domains included the Mini-Mental State Examination, Short and Long-Term Memory Recalling Test, the Boston Naming Test, Verbal Fluency Test, Digit Span Forward, Go/No-go Test, Luria Orders Test, Clock Drawing Test, and Serial Word Learning Test. The relationships between the score of the scales and frailty status (robust, prefrail, and frail for FP and quartiles for FTS and FI) were analyzed using multivariate linear regression models including age, sex, and educative level as possible confounders.

Results: Participants classified as the worst degree of frailty (frail in FP and fourth quartile of FTS and FI) presented more cognitive domains affected and to a higher extent than moderate frail (prefrail and second quartile and third quartile of FTS and FI) and robust (and first quartile of FTS and FI) participants.

Conclusions: Cognitive performance progressively declined across the frailty state, regardless of the instrument used to assess frailty. In prefrail participants, cognitive impairment may be an early marker of frailty-dependent cerebral involvement and could be already subject to interventions aimed at reducing the transition to frailty.

© 2017 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

This study was supported by grants P107/90637 and P110/01532 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain), P1031558 and RD12/0043 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad, Spain), 03031-00 from the Instituto de Ciencias de la Salud (Consejería de Sanidad de Castilla La Mancha, Spain) and P12010/020 from FISCAM (Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Spain), FP7-305483-2 ("Frailomiciniciativa") from FP7-Health-2012-Innovation (European Union) and CB16/10/00477

from the European Union (CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable and FEDER funds).

The authors declare no conflicts of interest.

* Address correspondence to Francisco José García-García, MD, Hospital Virgen del Valle, Complejo Hospitalario de Toledo, Ctra de Cobisa s/n, 45071 Toledo, Spain.

E-mail addresses: franjo Garcia@telefonica.net, fjgarcia@sescam.jccm.es (F.J. García-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2017.04.008>

1525-8610/© 2017 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

ARTICLE IN PRESS

2

C. Rosado-Artalejo et al. / JAMDA xxx (2017) 1–6

In the last decade, frailty has become one of the most genuine expressions of unsuccessful aging. Although research progress has been made in understanding the pathophysiology of frailty, it is an evolving complex concept. It is known that frailty predicts adverse health events in the elderly, including mortality, disability, and hospitalization.^{1,2} Even more, frailty is potentially reversible with early diagnosis and treatment,³ thus, preventing the progression toward disability.⁴ However, there are discrepancies in the scope of its phenotype,^{5,6} which extends to the social or psychological spheres^{7,8} as well as the relation with other geriatric syndromes such as cognitive impairment.⁹

Cross-sectional studies have found a high rate of cognitive impairment in frail compared with nonfrail individuals.^{10,11} Longitudinal studies have shown mutual causality between frailty and dementia/cognitive impairment,^{12–14} hence, raising the question of whether frailty and cognitive impairment are different entities that are associated or different clinical manifestations of the same polyhedral phenomenon. Increasing evidence shows that both entities are closely related. Buchman et al¹⁵ showed that cognitive status and frailty explained both 50% of the variability of each other. On the other hand, the intimate association between subclinical cerebrovascular disease, physical function worsening, and cognitive impairment is also well known.¹⁶

More recently, it has been observed that, compared with robust individuals, frail and prefrail persons aged ≥ 50 years showed smaller volume of the gray substance in strategic areas of the central nervous system like cerebellum, hippocampus, and the frontal lobe. Furthermore, neuronal signatures and microvascular involvement of frailty and its domains have also been identified,^{17,18} and these are different from those found in neurodegenerative pathologies such as Alzheimer

disease.¹⁹ Thus, some evidence supports the existence of a biological cerebral substrate in frailty that may serve as a promoter and/or accelerator of vascular or degenerative cognitive impairment.²⁰

However, interventions to reduce the occurrence or progression of cognitive impairment do not include treatment of frailty as the primary end point.²¹ This might be due to discordant results from several interventions²² and the limited knowledge of which cognitive areas are mainly affected in frailty and of the stage of the frailty pathway with earlier cognitive impairment. Understanding the cognitive impairment profile, the amplitude and scope of the cognitive areas affected in frailty will help to define the natural cognitive history of frailty; also, it will serve to identify the most sensitive brain areas to select best cognitive target for evaluation and implementation of interventions in frailty prevention. Thus, the aim of our work was to assess cognitive performance in frailty and to identify the frailty stage where cognitive impairment begins. For this purpose, we used 3 validated frailty scales to assess the robustness of results.^{5,23,24}

Methods

Study Design and Participants

Participants were recruited from the first wave (between 2006 and 2009) of the Toledo Study for Healthy Aging. This is population-based study of community-dwelling and institutionalized people aged ≥ 65 years old who reside in the province of Toledo (Spain). The main study methods have been published previously.²⁵ The study was approved by the clinical research Ethics Committee of the Toledo Hospital Complex, and all participants signed an informed consent before participation. Participants with cognitive impairment were

Table 1
Sociodemographic, Clinical Characteristics and Cognitive Performance of Study Participants by Frailty State

	Frailty Phenotype			Frailty Trait Scale				Frailty Index			
	Robust	Prefrail	Frail	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
N	754	636	114	388	373	386	404	511	504	514	515
Age (y)	72.8 (4.8)	75.6 (5.6)	78.7 (6.4)	71.3 (4.0)	73.7 (5.0)	75.0 (5.1)	78.3 (5.8)	72.0 (4.3)	73.3 (4.8)	75.2 (5.5)	77.7 (6.3)
Sex, women (%)	54.9	53.9	62.3	42.0	52.3	59.6	67.1	58.9	52.0	51.6	58.1
Educative level (%)											
None	59.3	71.2	71.7	51.8	66.9	69.7	73.7	50.5	59.3	72.6	75.3
<Primary	19.7	15.5	17.7	21.8	16.0	16.6	16.8	19.9	19.6	17.5	15.1
Primary	9.1	5.9	7.1	9.1	7.9	6.0	6.5	12.0	8.8	4.1	4.9
>Primary	11.9	7.4	3.5	17.4	9.2	7.8	3.0	17.6	12.4	5.9	4.7
Comorbidity (%)											
Depression	6.8	20.0	50.0	6.7	9.1	17.1	27.0	3.7	8.7	13.8	32.0
CVD	10.9	21.5	32.5	9.8	16.1	12.4	28.2	4.3	9.7	17.9	34.6
Stroke	2.8	5.4	14.0	3.9	3.2	3.6	8.4	1.0	2.4	3.5	11.1
Diabetes mellitus	15.8	20.9	28.1	15.5	14.8	20.7	25.0	8.6	17.1	20.0	31.3
COPD	7.6	10.5	29.0	8.5	8.9	7.8	15.6	3.7	6.6	12.7	20.2
Cancer	5.3	7.4	8.8	5.9	7.5	6.0	5.2	2.7	7.7	7.0	9.5
Mortality (%)	6.2	19.0	47.4	5.4	7.2	11.9	33.7	5.7	8.9	13.4	39.0
Cognitive performance											
Verbal fluency	16.1 (4.6)	14.4 (4.6)	12.5 (4.1)	17.7 (4.6)	16.0 (4.5)	14.1 (3.9)	12.5 (3.8)	16.8 (4.9)	15.9 (4.4)	14.7 (4.4)	13.0 (4.6)
MMSE (total score)	25.9 (3.1)	24.6 (3.3)	23 (3.3)	26.5 (2.9)	25.4 (3.2)	24.9 (3.3)	23.6 (3.1)	26.3 (3.0)	25.5 (3.2)	24.8 (3.2)	23.9 (3.2)
Temporal orientation	4.2 (1.6)	3.9 (1.8)	2.9 (2.3)	4.4 (1.4)	4.0 (1.8)	4.1 (1.7)	3.6 (2.0)	4.2 (1.7)	4.1 (1.6)	4.0 (1.8)	3.4 (2.1)
Spatial orientation	4.4 (1.6)	4.1 (1.9)	3.0 (2.4)	4.5 (1.5)	4.2 (1.8)	4.2 (1.7)	3.8 (2.1)	4.3 (1.7)	4.3 (1.7)	4.2 (1.8)	3.6 (2.2)
ST free recall	7.2 (2.6)	6.6 (2.4)	5.1 (2.2)	7.7 (2.6)	7.1 (2.5)	6.4 (2.3)	5.8 (2.6)	7.7 (2.5)	7.1 (2.5)	6.5 (2.4)	5.8 (2.6)
ST facilitated recall	8.1 (2.3)	8.4 (2.3)	9.1 (2.5)	7.9 (2.4)	8.1 (2.3)	8.5 (2.2)	8.6 (2.4)	7.7 (2.3)	8.2 (2.2)	8.5 (2.3)	8.7 (2.7)
ST total recall	15.3 (1.3)	14.9 (1.8)	14.2 (2.8)	15.5 (0.9)	15.2 (1.5)	14.9 (1.6)	14.4 (2.3)	15.4 (1.4)	15.2 (1.3)	15 (1.6)	14.4 (2.5)
LT free recall	8.1 (2.9)	7.0 (3.1)	5.8 (2.8)	8.6 (2.8)	7.7 (3.0)	7.0 (3.0)	6.3 (3.0)	8.6 (3.0)	8.0 (2.6)	7.0 (3.1)	6.1 (3.2)
LT facilitated recall	7.3 (2.7)	7.8 (2.9)	8.5 (2.4)	7.0 (2.6)	7.5 (2.7)	8.0 (2.8)	8 (2.8)	6.7 (2.7)	7.3 (2.4)	8.1 (2.9)	8.3 (3.1)
LT total recall	15.3 (1.3)	14.9 (1.8)	14.2 (2.2)	15.6 (0.9)	15.1 (1.6)	15 (1.5)	14.3 (2.4)	15.3 (1.3)	15.2 (1.3)	15.1 (1.7)	14.4 (2.6)
Go/No-Go	3.4 (1.0)	3.0 (1.1)	2.5 (1.3)	3.5 (0.8)	3.3 (1.0)	3.1 (1.1)	2.7 (1.2)	3.4 (1.0)	3.3 (1.0)	3.1 (1.1)	2.8 (1.2)
Luria	2.8 (0.7)	2.6 (0.8)	1.9 (1.5)	2.9 (0.6)	2.8 (0.6)	2.7 (0.7)	2.2 (1.1)	3 (0.5)	2.9 (0.7)	2.9 (0.9)	2.5 (1.0)
BNT	12.6 (1.9)	11.8 (2.3)	11.4 (2.0)	12.9 (1.8)	12.5 (1.9)	11.9 (2.0)	11.2 (2.4)	12.9 (1.8)	12.3 (2.1)	12 (2.0)	11.4 (2.4)
Digit Span	2.4 (1.2)	2.3 (1.0)	2.2 (0.8)	2.4 (1.2)	2.3 (1.1)	2.3 (1.0)	2.2 (0.9)	2.3 (1.2)	2.3 (1.1)	2.3 (1.0)	2.3 (1.0)
CDT	4.6 (1.7)	4.4 (1.7)	3.8 (1.9)	4.7 (1.6)	4.8 (1.5)	4.3 (1.8)	4.1 (1.8)	4.7 (1.7)	4.5 (1.7)	4.6 (1.6)	3.9 (1.9)

BNT, Boston Naming Test; CDT, Clock Drawing Test; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; LT, long-term memory; ST, short-term memory.

Values are presented as mean (SD).

excluded according to Mini-Mental State Examination (MMSE) score (see neuropsychological evaluation).

Data collection was performed in 3 stages by trained interviewers. The first stage was an interview done by psychologists in the participant's home, including sociodemographic data, information of daily living activities, social support, health-related quality of life, morbidity, physical activity, alcohol and smoking habit, presence of depressive symptoms, and an extensive neuropsychological battery. In the second stage, 3 nurses in the participant's homes, or if possible in their health center, assessed cognitive symptoms, anthropometric data, heart rate and blood pressure; evaluated physical performance through limb strength, walking speed, balance, and the chair test. Besides, they performed an electrocardiogram and spirometry, and determined the ankle-brachial index. In the third stage, the participants went to their healthcare center to provide a fasting blood sample.

Measurements

Neuropsychological evaluation

Global cognitive performance was examined by the MMSE Spanish version,²⁶ in which a score below the cut-off points for cognitive impairment were established according to educational level (<18 for illiterate, <21 for those who had primary school studies, and <24 for higher educational levels was defined as impaired global cognition).

The performance of different cognitive domains was assessed by the 7M test battery²⁷ and other neuropsychological tests. We evaluated the short- and long-term memory by free and facilitated recalling, being the sum of both total recalling capacity.²⁸ Long-term memory was evaluated after approximately 15 minutes of a distracting task. The language function was assessed with the Boston Naming Test, and the verbal fluency,^{28,29} temporal and spatial orientation by items of the MMSE. Executive function was measured with the Digit Span Forward Test.³⁰ In addition, a Go/No-Go task measured motor inhibition,^{31,32} motor sequencing was assessed with the Luria Orders Tests,³³ visuospatial function with Clock Drawing Test,^{27,28} and finally, learning by Serial Word Learning Test, included in an integrated program of neuropsychological exploration Barcelona Test.³⁴ Scoring rules internationally accepted for each test were used for participant classification.

Frailty measures

Participants were classified with 3 different scales: (1) Frailty Phenotype (FP) scale; Frailty Trait Scale (FTS); and (3) Frailty Index (FI).

In the FP scale, weakness and slowness were measured and low energy, low physical activity, and loss of weight were reported. Each item was assigned a point.²³ According to this, participants were classified as robust (0 points), prefrail (1–2 points), and frail (≥ 3 points). The FTS includes 7 dimensions (balance of energy nutrition, physical activity, nervous system, vascular system, strength, endurance, and walking speed). Each item is scored from 0 (best) to 4 (worst), except for the "chair test," which scores from 0 to 5 points.⁵ The FI is a count of 40 clinical deficits, including the presence and severity of current disease, ability in activities of daily living, and physical and neurologic signs of clinical examinations.²⁴ The presence of each item is scored as a 1.

Statistical Analysis

Descriptive data are presented as mean \pm standard deviation or proportions. The relationships between the score of the neuropsychological scales and frailty status (robust, prefrail, and frail for FP and quartiles for FTS and FI) were assessed using multivariate linear

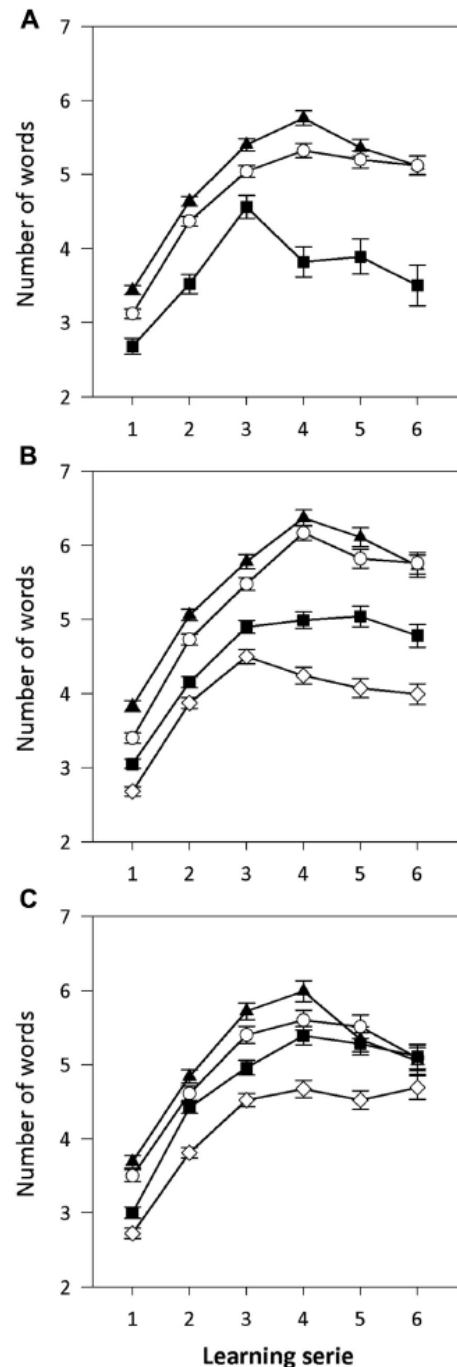


Fig. 1. Word memory learning curve according to (A) FP: ▲ robust, ○ prefrail, and ■ frail; (B) FTS; and (C) FI: ▲ Q1, ○ Q2, ■ Q3 and ◇ Q4. Points represent means \pm SEM.

regression models, which adjusted for age, sex, and educational level. Frailty status was converted into binary variables to assess the differences between the reference category (robust for FP and first quartile [Q1] for FTS and FI) and the other categories (prefrail and frail for FP and second quartile [Q2], third quartile [Q3], and fourth quartile [Q4] for FTS and FI). Analyses were performed with the Statistical Package R for windows v 2.15.2 (Vienna, Austria) (<http://www.r-project.org>) *P* value was set at <.05.

Results

A total of 1504, 1551, and 2044 participants were classified with FP, FTS, and FI, respectively. As expected, frail and Q4 participants (ie, those in the worst degree of frailty) were older, predominantly women, with lower education, higher morbidity, and 5-year mortality (Table 1).

Overall, participants classified as the worst and severe degree of frailty (frail participants in FP and Q4 of FTS and FI) presented more cognitive domains affected and to a higher extent than moderate frail (prefrail and Q2 and Q3) and robust (and Q1 participants) except for the Digit Span Test (Table 1). Verbal fluency was lower in the most impaired patients, thus, frail participants scored lower compared with robust but Q4 participants had a lower score compared with Q1 according to FTS and FI, respectively. Accordingly, MMSE score and short-term memory were on average 3 and 2 points lower in the most impaired participants. Luria and Go/No-go task showed an average of 1 point less in participants with the worst degree of frailty in all 3 scales. However, learning was preserved in prefrail, with results similar to robust participants according to Fried. Besides, learning is rather preserved in Q1 and Q2 showing a progressive impairment in Q3 and Q4 in the FTS scale (Figure 1).

Affection of Cognitive Domains in Patients Classified by Frailty Phenotypes

Table 2 shows how global cognition measured by the MMSE and verbal fluency are affected early and progressively as the degree of

frailty worsens. Similarly, both motor sequencing and motor inhibition were altered at early stages of frailty except for the FI scale, which showed late affection. Likewise, visuospatial abilities, temporal, and spatial orientation domains of the MMSE were preserved until a slight deterioration in advanced stages of frailty. In contrast, the score in the Boston Naming Test seems preserved even in the worst degree of frailty, whereas the Digit Span has an erratic behavior. The memory domain was clearly affected although some considerations need to be taken. Both long- and short-term free memory were substantially deteriorated with the distinctive feature that long-term memory is damaged more precociously than short-term memory.

Finally, Figure 1 shows the behavior of learning according to the 3 frailty phenotypes. Globally, frail patients and Q4 of FI and FTS, had a minor learning ability with reduced span in the learning series. Moreover, the performance up to the learning peak is similar in all stages and an early fatigue is observed in all participants with advanced frailty, mainly in the FP and FI scales.

Discussion

Our work delves deeper into the knowledge between cognitive performance and frailty, understood as a continuum from robustness to frailty. The study comprehensively evaluates different cognitive domains in a population free from dementia and evidences a relationship between the degree of frailty, using 3 different scales, and the number and degree of domains deteriorated. The findings of the current study support how frailty is associated with a lower cognitive performance, regardless of age, sex, and educational level. We also observed that the behavior of cognitive performance is worse with a worse degree of frailty, independently of the phenotype used. Furthermore, our research identified that the cognitive domains primarily afflicted were memory, learning, verbal fluency, sequencing, motor inhibition, and global cognition.

Previous studies have shown that a higher level of physical/functional frailty is associated with a decrease in overall cognition.^{35–37} Others have reported the effect of frailty on specific cognitive domains,^{2,38} and most of them suggest that executive function and

Table 2
Multivariate Linear Regression Coefficients (β) of Cognition Scales According to Frailty State

	Frailty Phenotype		Frailty Trait Scale			Frailty Index		
	Prefrail	Frail	Q2	Q3	Q4	Q2	Q3	Q4
Verbal fluency	−0.92 [‡]	−2.21 [‡]	−1.10 [‡]	−2.66 [‡]	−3.87 [‡]	−0.47	−1.13 [‡]	−2.26 [‡]
MMSE	−0.81 [‡]	−2.19 [‡]	−0.62 [‡]	−0.92 [‡]	−1.97 [‡]	−0.42 [*]	−0.64 [‡]	−1.39 [‡]
Temporal orientation	−0.19	−1.28 [‡]	−0.22	−0.15	−0.54 [‡]	0.11	0.06	−0.50 [‡]
Spatial orientation	−0.24 [*]	−1.27 [‡]	−0.29 [*]	−0.17	−0.66 [‡]	0.06	0.01	−0.53 [‡]
ST free recall	−0.21	−1.40 [‡]	−0.22	−0.82 [‡]	−1.08 [‡]	−0.34 [*]	−0.63 [‡]	−1.07 [‡]
ST facilitated recall	0.07	0.79 [‡]	0.10	0.51 [‡]	0.43 [*]	0.30	0.54 [‡]	0.63 [‡]
ST total recall	−0.14	−0.56 [‡]	−0.08	−0.26 [*]	−0.61 [‡]	0.01	−0.01	−0.4 [‡]
LT free recall	−0.58 [‡]	−1.08 [‡]	−0.69 [‡]	−1.31 [‡]	−1.46 [‡]	−0.34	−1.01 [‡]	−1.17 [‡]
LT facilitated recall	0.44 [*]	1.34 [‡]	0.30	0.82 [‡]	0.95 [‡]	0.41 [*]	1.07 [‡]	1.60 [‡]
LT total recall	−0.21 [*]	−0.54 [‡]	−0.26 [*]	−0.35 [‡]	−0.77 [‡]	0.11	0.10	−0.31 [*]
Go/No Go	−0.22 [‡]	−0.66 [‡]	−0.14	−0.28 [‡]	−0.51 [‡]	0.00	−0.08	−0.25 [‡]
Luria	−0.10 [*]	−0.53 [‡]	−0.04	0.008	−0.26 [‡]	−0.06	−0.07	−0.30 [‡]
BNT	−0.08	−0.10	−0.06	0.04	−0.03	0.01	−0.06	−0.03
Digit Span	−0.14 [*]	−0.25	−0.04	−0.21 [*]	−0.26 [*]	−0.001	−0.10	−0.04
CDT	−0.15	−0.75 [‡]	0.13	−0.22	−0.59 [‡]	−0.12	−0.06	−0.26
Learning series								
First	−0.06	−0.29	0.02	−0.39 [‡]	−0.50 [‡]	−0.24 [*]	−0.39 [‡]	−0.67 [‡]
Second	0.02	−0.71 [‡]	−0.02	−0.15	−0.60 [‡]	−0.12	−0.48 [‡]	−0.67 [‡]
Third	0.08	−0.37	−0.10	−0.47 [‡]	−0.76 [‡]	−0.04	−0.36 [*]	−0.64 [‡]
Fourth	−0.22	−1.48 [‡]	−0.09	−0.27	−0.82 [‡]	0.11	−0.84 [‡]	−1.47 [‡]
Fifth	0.05	−1.40	0.46	0.15	−0.61	0.00	−0.55	−1.48 [‡]
Sixth	0.03	−1.72 [*]	0.30	0.24	−0.23	0.22	−0.63	−1.39 [‡]

BNT, Boston Naming Test; CDT, Clock Drawing Test; LT, long-term memory; ST, short-term memory. Models were adjusted by age, sex, and educative level.

[‡]*P* < .05.
[‡]*P* < .01.
[‡]*P* < .001.

attention are the cognitive areas most susceptible to deterioration in frailty. However, work performed by Wu et al.³⁹ showed that frail individuals had a 2.55 times higher risk of memory impairment, whereas memory impairment was not significant in prefrail individuals. Our work is partly consistent with these results because tasks of the executive system, such as sequencing and motor inhibition, and verbal fluency, are clearly affected, although in the Digit Span Test, we found no significant association. A particularly interesting finding is the marked relationship of frailty with memory and learning. Although short- and long-term memory are both affected, long-term memory is most affected in the early stages of frailty except for the FI.

Our study does not include information about mild cognitive impairment, entity associated with frailty or to dimensions of it,^{36,40} therefore, an inverse causal relationship cannot be excluded.⁴¹ However, the relationship between cognitive impairment and frailty seems to be bidirectional and intimate. Buchman et al.¹⁵ after a 6-year follow-up showed a correlation between both entities after adjusting by significant confounders. Therefore, it is possible that both entities share, at least partly, a common syndromic spectrum with physio- and neuropathologic bases. This may be of particular interest since current treatments for cognitive impairment/dementia only have a limited effect on symptom control. In this sense, the study by Buchman et al in 2014 shows that frailty explains 50% of the variance of the cognitive decline and, after a necropsy, structural alterations of the brain (Alzheimer disease/pathology, etc) explained only 30%, raising the hypothesis that a non-negligible part of cognitive impairment may be of functional origin related to frailty, and, therefore, reversible.

There is growing evidence that frailty or its components, including slow gait speed and weak grasping strength, are associated with cognitive decline in both patients with dementia and in a pre-clinical situation.^{10,42} For this reason, frailty can be considered as an early marker of cognitive decline/dementia. In this sense, according to our study, cognitive alteration in strategic areas (eg, long-term memory, learning) in prefrail participants may be an early marker of frailty-dependent cerebral involvement and be already subject to interventions aimed to reduce the transition to frailty and, thus, to delay the progression of cognitive impairment. Some of the mechanisms on which the relationship between the pathogenic and therapeutic target is based are brain neuropathology, hormonal dysregulation, cardiovascular risk, and psychological factors.^{43,44} Although more trials are needed, some studies have already advanced the benefit of certain interventions on frailty and cognition. For example, in the study by Langlois et al,⁴⁵ frail and nonfrail participants in an intensive exercise program displayed a significant improvement, not only in physical ability, but also in cognitive performance.

A temporal association between frailty and cognitive impairment cannot be established in our cross-sectional study. However, our study has some strengths; it is a population-based design that incorporates 3 different approaches for measuring frailty. So far, there is not a gold standard of frailty. We think that this approach increases the robustness of our models, and we can speculate that each of the scales evaluates complementary sources of frailty. Likewise, further analysis adjusted for the Charlson index revealed no significant changes and, thus, controlled the possible relationship between cognitive performance and an "overall health status" related to comorbidity (data not shown). In addition, cognitive impairment is very well characterized due to the extensive neuropsychological evaluation, which reaches multiple and relevant cognitive domains. Finally, the study was performed in a population free of dementia, in which the cut-off points in the MMSE were previously evaluated and adapted to our population of low educational level²⁶ with only 0.57% of false negatives in dementia screening.

Conclusions

We have shown the intimate relationship between frailty and cognition, which is already manifested at early stages of frailty. This relationship may identify patients at a higher risk of cognitive impairment and dementia who could benefit from an alternative approach based on a multicomponent treatment of frailty. The importance in the establishment of the temporal course of cognitive impairment in frailty lies in its capacity to better classify patients and predict adverse outcomes leading the prognosis as well as the therapeutic strategy. Thus, different operational definitions of frailty, both the physical phenotype and other indexes that also encompass medical, social, or cognitive dimensions, are important predictors of dementia in the long term.

References

- Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, et al. Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *J Nutr Health Aging* 2011;15:678–682.
- Robertson DA, Savva GM, Coen RF, Kenny RA. Cognitive function in the pre-frailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2118–2124.
- Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: The LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2387–2396.
- Makizako H, Shimada H, Doi T, et al. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: A prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5:e008462.
- García-García FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J, et al. A new operational definition of frailty: The Frailty Trait Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:371.e7–e13.
- Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, 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;57:453–461.
- Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. In search of an integral conceptual definition of frailty: Opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:338–343.
- Langlois F, Vu TT, Kergoat MJ, et al. The multiple dimensions of frailty: Physical capacity, cognition, and quality of life. *Int Psychogeriatr* 2012;24:1429–1436.
- Rolfson DB, Wilcock G, Mitnitski A, et al. An assessment of neurocognitive speed in relation to frailty. *Age Ageing* 2013;42:191–196.
- Kulmala J, Nykanen I, Manty M, Hartikainen S. Association between frailty and dementia: A population-based study. *Gerontology* 2014;60:16–21.
- Auyeung TW, Lee JS, Kwok T, Woo J. Physical frailty predicts future cognitive decline: A four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Health Aging* 2011;15:690–694.
- Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology* 2011;77:227–234.
- Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement* 2013; 9:113–122.
- Gross AL, Xue QL, Bandeen-Roche K, et al. Declines and impairment in executive function predict onset of physical frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:1624–1630.
- Buchman AS, Yu L, Wilson RS, et al. Brain pathology contributes to simultaneous change in physical frailty and cognition in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:1536–1544.
- McGough EL, Cochrane BB, Pike KC, et al. Dimensions of physical frailty and cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Ann Phys Rehabil Med* 2013;56:329–341.
- Chen WT, Chou KH, Liu LK, et al. Reduced cerebellar gray matter is a neural signature of physical frailty. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3666–3676.
- Chung CP, Chou KH, Chen WT, et al. Cerebral microbleeds are associated with physical frailty: A community-based study. *Neurobiol Aging* 2016;44:143–150.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 2010;46:831–844.
- Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a predictor of Alzheimer disease, vascular dementia, and all dementia among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:881–888.
- Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Curr Med Chem*; 2016 Dec 12 [Epub ahead of print].
- Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD005381.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:722–727.

25. García-García FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. *The Toledo Study for Healthy Aging. J Nutr Health Aging* 2011;15:852–856.
26. Escribano-Aparicio MV, Pérez-Dively M, García-García FJ, et al. Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* 1999;34:319–326.
27. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:349–355.
28. del Ser Quijano T, Sanchez Sanchez F, Garcia de Yebenes MJ, et al. [Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70]. *Neurologia* 2004;19:344–358.
29. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.
30. Petrides M, Milner B. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 1982;20:249–262.
31. Drewe EA. Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex* 1975; 11:8–16.
32. Ruiz-Sánchez de León JM, Llanero-Luque M, Montenegro-Peña M, Montejo-Carrasco P. Tarea de inhibición frontal (go/no go) para la evaluación del envejecimiento normal, el deterioro cognitivo ligero y demencia de tipo Alzheimer leve. *Neurología* 2008;23:839.
33. Luria AR. The frontal lobes and the regulation of behavior. In: Pribram KH, Luria AR, editors. *Psychophysiology of the Frontal Lobes*. New York, NY: Academic Press; 1973. p. 3–26.
34. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica - test barcelona: Bases teóricas, objetivos y contenidos. *Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología* 1991;11:66–79.
35. Chen S, Honda T, Narazaki K, et al. Global cognitive performance and frailty in non-demented community-dwelling older adults: Findings from the Sasaguri GenKimon Study. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:729–736.
36. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:248–255.
37. 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;15:863–867.
38. Canevelli M, Cesari M, van Kan GA. Frailty and cognitive decline: How do they relate? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:43–50.
39. Wu YH, Liu LK, Chen WT, et al. Cognitive function in individuals with physical frailty but without dementia or cognitive complaints: Results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:899. e9–e16.
40. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, et al. Neuropsychological profile of "cognitive frailty" subjects in MAPT Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2016;3:151–159.
41. Feng L, Nyunt MS, Gao Q, 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;72:369–375.
42. Holtzer R, Wang C, Lipton R, Verghese J. The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve. *J Am Geriatr Soc* 2012;60: 2093–2098.
43. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;12: 840–851.
44. Halli M, Cemal Kizilarslanoglu M, Emin Kuyumcu M, et al. Cognitive aspects of frailty: Mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Health Aging* 2015;19:276–283.
45. Langlois F, Vu TT, Chasse K, et al. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013;68:400–404.

2. Segundo artículo

a) Resumen:

La función ejecutiva es un complejo conjunto de habilidades que se ven afectadas durante el proceso de envejecimiento y traduce la presencia de enfermedad cerebrovascular subclínica. Las manifestaciones clínicas de la disfunción ejecutiva, como inestabilidad postural o la lentitud motora, es consustancial con el fenotipo de fragilidad, una de las expresiones más genuinas del envejecimiento. Asimismo, la disfunción ejecutiva se considera un predictor de eventos adversos de salud en los ancianos. El objetivo es estudiar si la disfunción ejecutiva puede ser utilizada como un marcador temprano de fragilidad y predictor de mortalidad, hospitalización y / o discapacidad en una población mediterránea. Diseño: Se utilizó datos de una cohorte poblacional del Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable (ETES). Métodos: 1690 ancianos españoles mayores de 65 años se sometió a una evaluación neuropsicológica para medir la función ejecutiva. Para evaluar si la acumulación de disfunciones (en gravedad y amplitud) podría aumentar el valor predictivo de eventos adversos de salud en relación con cada dimensión de disfunción ejecutiva por separado, se construyó un índice acumulativo. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para examinar la mortalidad y la hospitalización durante 5,02 y 3,1 años de seguimiento, respectivamente. Resultados: La disfunción ejecutiva es un poderoso predictor de mortalidad, fragilidad y discapacidad. Las diferencias acumuladas en la función ejecutiva se asocian con alto riesgo de fragilidad y discapacidad. Cada incremento de un punto en el índice de disfunción ejecutiva, aumenta el riesgo de muerte un 7%, de fragilidad un 13% y de discapacidad un 11% ($P < 0.05$). Además, la disfunción ejecutiva muestra una fuerte tendencia positiva con la edad, comorbilidad y mortalidad. Conclusiones: Las diferencias acumuladas en cuatro dimensiones ejecutivas ampliamente utilizadas en la práctica

clínica, mejora la capacidad predictiva de la fragilidad y discapacidad en comparación con cada dimensión por separado.

b) Artículo original

J Nutr Health Aging

GLOBAL PERFORMANCE OF EXECUTIVE FUNCTION IS PREDICTOR OF RISK OF FRAILTY AND DISABILITY IN OLDER ADULTS

C. ROSADO-ARTALEJO¹, J.A. CARNICERO², J. LOSA-REYNA¹, C. CASTILLO¹,
B. COBOS-ANTORANZ¹, A. ALFARO-ACHA¹, L. RODRÍGUEZ- MAÑAS³, F.J. GARCÍA-GARCÍA¹

1. Hospital Virgen del Valle, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain; 2. Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain; 3. Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain. Corresponding author: Francisco José García-García. MD, Geriatric Department, Complejo Hospitalario de Toledo, Ctra de Cobisas/n, 45071 Toledo, Spain. Phone: 0034925269300. Ext 26107, Fax: 0034925269355, e-mail: franjogarcia@telefonica.net, fgarciaag@sescam.jccm.es

Abstract: *Introduction:* The executive function is a complex set of skills affected during the aging process and translate into subclinical cerebrovascular disease. Postural instability or motor slowness are some clinical manifestations, being consubstantial with the frailty phenotype, genuine expression of aging. Executive dysfunction is also considered a predictor of adverse health events in the elderly. *Aim:* To study whether the executive dysfunction can be used as an early marker for frailty and the viability of use as a predictor of mortality, hospitalization and/or disability in a Mediterranean population. *Design:* A population-based cohort study using data from the Toledo Study for Healthy Aging (TSHA). *Methods:* 1690 Spanish elders aged ≥ 65 years underwent a neuropsychological evaluation in order to measure executive function. To assess whether the accumulation of dysfunctions (in severity and amplitude) could increase the predictive value of adverse health events in relation to each dimension separately an executive dysfunction cumulative index was constructed. Cox proportional hazards model was used to examine mortality and hospitalization over 5.02 and 3.1 years of follow-up, respectively. *Results:* Executive dysfunction is a powerful predictor of mortality, frailty and disability. Cumulative differences in executive function are associated with high risk of frailty and disability, thus, for each one point increment in the executive function index, the risk of death increased by 7 %, frailty by 13% and disability by 11% ($P < 0.05$). Moreover, the executive impairment exhibits a strong positive tendency with age, comorbidity and mortality. *Conclusions:* Cumulative differences in four executive dimensions widely used in clinical practice improves the ability to predict frailty and disability compared to each dimension separately..

Key words: Frailty, executive function, elderly, disability.

Introduction

The executive function is a complex group of cognitive and socio-emotional capacities that include working memory, verbal fluency, planning and task coordination, ability to divide attention and inhibitory control. They allow us to maintain abstract reasoning, solve problems, change behavior in response to changes in the environment, and create behavioral patterns (1, 2). These tasks are coordinated by the prefrontal area, which is projected to other cortical and subcortical areas forming wide neuronal networks. If one of these areas is damaged executive dysfunction is produced, a disruption intimately associated to loss of functional capacity and quality of life in the elderly (3-5).

Many executive functions are damaged prematurely during biological aging (6) and the degree of damage is related to the presence of subclinical cerebrovascular disorder (7). Among the different cognitive domains, executive function and cognitive processing speed are the most likely to be altered by the presence of vascular risk factors. More than the pathological amyloid deposit, this slight burden of disease in small blood vessels is the cause of neuronal network disconnection and clinical expression (8, 9). Nevertheless, patients with other neuropsychological disorders, i.e., Alzheimer's disease between others, also suffer from executive dysfunction. It is known that the cerebral cortex intervenes in gait control, specifically

located in the frontal and temporal lobes, sharing a common mechanism with the executive function. Thus, alterations in the executive function translate into postural instability, motor and cognitive processing slowness, mobility limitations and risk of falls amongst others (10-13). In these disorders either a frontal lobe affection or front-subcortical connectivity disruption probably causes dysfunction of executive tasks (14). Furthermore, this clinical expression is related to the frailty phenotype described by Fried (15), which is defined as multidimensional syndrome characterized by an increased vulnerability to stress factors as a result of a diminished reserve of different systems produced by aging. Several studies postulate that executive function is indirectly linked to health outcomes through its direct effect on stress regulation pathways, which are also affected in frailty (16, 17). Thus, the later could offer another explanation to the relationship between executive function and frailty.

From the clinical point of view, there is evidence that both symptomatic (18) and subclinical vascular disease and even the endothelial dysfunction (19, 20) are predictors of frailty or are associated to it. Therefore, the vascular disease has a main role in the development of executive dysfunction and frailty (21). Even though they seem to have a common factor, to our knowledge, there are no studies evaluating in profundity the relationships between both. The aim of this work, with data from the Toledo Study for Healthy Aging was to answer

Received September 6, 2016
Accepted for publication December 5, 2016

GLOBAL PERFORMANCE OF EXECUTIVE FUNCTION IS PREDICTOR OF RISK OF FRAILTY AND DISABILITY

whether the executive dysfunction can be used as an early marker for frailty and the viability of its use as a predictor of adverse events (namely mortality, and/or disability) in a Mediterranean population.

Methods

Study design and participants

The data was obtained from the initial evaluation (first wave) of the TSHA taken between 2006 and 2009. This is a population base study, longitudinal, door to door, with waves done every 3-4 years. It includes institutionalized and community based individuals who are 65 years and older and live in the province of Toledo. The methodology and sample composition has been published previously (22). The study has been approved by the clinical research ethical committee of the Toledo Hospital Complex. All the subjects signed an informed consent to be included in the study.

The study was done in three stages. The first one was an interview done by psychologists in the subject home. The questionnaire included sociodemographic data, social support, activities of daily living, health related quality of life, comorbidity, physical activity, and alcohol and tobacco consumption, presence of depressive symptoms, and an extensive neuropsychological evaluation amongst other variables. In the second stage, three nurses did an interview about cognitive symptoms, physical exam, and performed clinical tests in the subjects homes, or if possible, in their health center. In that evaluation the nurses took anthropometric data, heart rate, and blood pressure; evaluated physical performance (extremity strength, walking speed, balance, and the chair test, amongst other). Besides, they did an EKG, spirometry, and determined the ankle-brachial index. Both the psychologists and the nurses were specifically trained for this purpose. In the third stage, the participants went to their health care center to donate a blood sample while fasting. The second wave was performed between 2011 and 2013 and the methodology was the same as in the first wave. We included those subjects that were evaluated in the first wave who completed the nurse evaluation. We excluded subjects with cognitive impairment according to the Mini Mental State Examination (MMSE) adapted to our population (23).

Measurements

Frailty syndrome. The frailty diagnoses was based on Fried et al. criteria (15). Briefly, weakness, low energy, slowness, low physical activity and loss of weight were measured and each item was assigned a point. According to this, the subjects were classified as robust (0 points), pre-frail (1-2 points) and frail (3-5 points). We considered prevalent frailty those individuals evaluated as frail in the first wave and incident frailty, those who transitioned from robust or prefrail from the first to the second wave. We excluded those subjects who could not do the performance physical battery test due to poor health.

Comorbidity. The Charlson index was used for comorbidity risk quantification (24). Limitations in the basic (Katz index) (25) and instrumental activities (Lawton-Brody index) of daily living (26) were also evaluated. The presence of depressive symptoms was assessed with the Yesavage's Geriatric Depression Scale (27). Prevalent disability was considered in individuals from the first wave that scored 1 to 6 in the Katz Index, i.e., that were at least dependent in one activity. Incident disability was considered in two ways: First disability which is defined as the transition from 0 to any other score (1 - 6) along follow up and the second one is Worsening defined as the transition from no dependent (code=0) to dependent (code=1) in any item of the Katz scale.

Mortality and hospitalization. Mortality was obtained from the National Death Index records (Ministry of Health) and phone calls, up to November 2013 with a mean follow up of 5.02 years. The number and dates of hospital admissions were obtained from the hospital records and phone calls up to December 2011 with a mean follow up of 3.1 years.

Neuropsychological Evaluation. An extensive neuropsychological evaluation was done with a Spanish version of the following tests: a) Mini-Mental State Examination in which the cut points for cognitive impairment varied according to educational level (17-18 for illiterate, 20-21 for those who had primary school studies and 23-24 for higher educational levels); b) 7 minutes test (7M test) (28) (free and facilitated recalling, verbal fluency, watch test, Benton temporal orientation); c) Boston Naming Test (29); d) Serial Word learning (30); e) Digit span (31); f) Test Go/no-Go (32, 33); g) Luria orders test (34); h) Similarities test (35).

Executive function evaluation. Neuropsychological tasks related to the executive function often used in research and clinical settings were evaluated (36). The exam included the following items: a) Verbal fluency (7M Test) which evaluates semantic memory and the successful access to a lexical storage (37); b) Digit span which evaluates codification and maintenance strategies (31, 35); c) Luria's orders which evaluates motor sequencing; and d) Go/no-go task which evaluates the cognitive interference and the inhibitory capacity. The whole evaluation took around 10 minutes.

Scoring rules internationally accepted for each test were used for classification. To assess whether the accumulation of dysfunctions (in severity and amplitude) could increase the predictive value of adverse health events in relation to each dimension separately, an executive dysfunction cumulative index was constructed. Briefly each test is scored from 0 (no dysfunction) to 4 (severe dysfunction) and the sum of every item is the total score (Appendix 1). With the goal of obtaining information regarding the severity of the executive dysfunction, the sample was divided in quintiles, obtaining 5 groups distributed in the most balanced way possible.

Table 1
Descriptive characteristics of the participants stratified by the score in the executive dysfunction cumulative index

	Score of Executive Dysfunction Index				
	0 - 3 (n=316)	4 - 5 (n=432)	6 - 7 (n=452)	8 - 9 (n=319)	10 - 15 (n=171)
Age (years)	71.9(4.6)	73.3(5.2)	74.6(5.2)	76.5 (5.8)	77.8 (5.8)
MMSE (total score)	27.7 (2.4)	26.1(2.8)	25.0(2.7)	23.0(2.7)	21.8(2.4)
	%	%	%	%	%
Sex (men)	59.1	45.8	41.3	37.9	39.18
Educative level					
<Primary School	50.6	75.8	88.7	94.7	96.2
Primary School	15.8	10.9	6.6	3.0	1.9
≥ Secondary School	33.6	13.3	4.7	2.3	1.9
Comorbidity					
CVD	14.2	12.7	13	15.9	12.8
Diabetes Mellitus	14.2	18.2	19.4	21	23.3
Hypertension	53.1	55	52.2	53.2	40.3
Cancer	10.7	4.6	6.4	5.6	5.8
Stroke	2.2	4.3	2.6	5.3	5.2
Depression	3.3	11.4	12.9	18	27.8
Charlson Index					
0	51.6	46.6	42.3	41.5	45.2
1-2	38.2	41.2	42.5	44.7	39.9
3-4	7.6	7.0	10.7	9.1	10.7
>4	2.6	5.2	4.5	4.7	4.2
Frailty					
Robust	71.9	57.0	50.2	40.5	34.1
Pre-frail	27.7	38.0	44.7	50.2	51.2
Frail	0.4	5.0	5.1	9.3	14.7
Disability					
Dependence (bADL ≥1)	3.2	7.6	11.4	21.2	32.1
	Follow-up				
Frailty					
Robust	62.8	55.5	56.9	45.0	44.9
Pre-frail	34.8	35.6	31.7	40.1	31.5
Frail	2.4	8.9	11.4	14.9	23.6
Disability					
Dependence (bADL ≥1)	16.5	24.3	25.5	33.3	51.3
Incident Frailty	2.9	8.6	8.9	14.1	15.7
Incident Disability	15.3	21.4	20.7	23.1	31.8
Hospitalization	18.6	18.7	18.8	19.7	19.8
Death	7.2	12.7	15.4	17.8	29.8

Notes: Values are presented as mean and standard deviation, otherwise stated; MMSE: Mini Mental State Examination ; bADL Basic Activities of Daily Living; CVD: cardiovascular disease

GLOBAL PERFORMANCE OF EXECUTIVE FUNCTION IS PREDICTOR OF RISK OF FRAILTY AND DISABILITY

Table 2
Regression models. Effect of the each individual item of evaluation of executive dysfunction on hospitalization, death, prevalent and incident frailty, prevalent and first disability risk

	Baseline			Follow-up			
	OR (95%CI)	Prevalent frailty	Prevalent disability	HR (95%CI)	Hospitalization	Incident frailty	First disability
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Verbal fluency							
≥ 20	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
16-19	0.51 (0.16-1.58)	1.38 (0.74-2.56)	0.76 (0.42-1.36)	1.14 (0.78-1.65)	0.73 (0.32-1.66)	0.62 (0.38-1.0)	0.62 (0.38-1.0) *
11-15	1.48 (0.59-3.70)	1.79 (1.0-3.20) *	1.46 (0.88-2.41)	1.04 (0.73-1.48)	0.99 (0.46-2.10)	0.87 (0.56-1.36)	0.87 (0.56-1.36)
6-10	2.21 (0.80-6.09)	2.99 (1.58-5.66) &	1.72 (0.97-3.04) *	1.06 (0.67-1.66)	1.76 (0.71-4.34)	1.04 (0.58-1.86)	1.04 (0.58-1.86)
0-5	3.83 (0.76-19.32)	3.57 (1.13-11.28) *	5.11 (2.34-11.14) &	1.60 (0.62-4.08)	2.28 (0.17-30.34)	1.37 (0.26-7.21)	1.37 (0.26-7.21)
Continuous	1.58 (1.17-2.13) **	1.42 (1.19-1.69) &	1.42 (1.21-1.67) &	1.01 (0.89-1.15)	1.24 (0.93-1.65)	1.08 (0.91-1.28)	1.08 (0.91-1.28)
Luria							
6 series whit no mistakes alone	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
3 series with no mistakes alone	1.39 (0.53-3.62)	0.59 (0.36-0.95) *	1.72 (1.03-2.87) *	1 (0.74-1.36)	1.22 (0.60-2.46)	0.86 (0.57-1.29)	0.86 (0.57-1.29)
3 series with no mistakes with help	1.95 (0.78-4.86)	1.28 (0.83-1.96)	1.81 (1.10-3.0) *	0.68 (0.49-0.93) *	0.96 (0.47-1.95)	0.75 (0.50-1.14)	0.75 (0.50-1.14)
Unable to do 3 series with no mistakes with help	5.01 (1.65-15.23) &	2.49 (1.31-4.71) **	2.08 (1.09-3.95) *	0.7 (0.41-1.19)	0.44 (0.08-2.26)	1.03 (0.45-2.34)	1.03 (0.45-2.34)
Unable to do the test	6.72 (1.18-38.09) *	9.34 (2.86-30.51) &	2.67 (0.98-7.31) *	1.33 (0.47-3.72)	23.89 (1.57-363.05) *	0.68 (0.03-12.77)	0.68 (0.03-12.77)
Continuous	1.64 (1.21-2.22) **	1.52 (1.27-1.82) &	1.22 (1.04-1.43) *	0.85 (0.74-0.97) *	0.98 (0.73-1.32)	0.91 (0.75-1.09)	0.91 (0.75-1.09)
Digit span							
Repeat ≥ 6 digits	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Repeat 5 digits	1.22 (0.21-6.99)	1.12 (0.52-2.42)	0.60 (0.31-1.16)	1.24 (0.77-1.97)	1.84 (0.36-9.36)	1.58 (0.75-3.30)	1.58 (0.75-3.30)
Repeat 4 digits	2.67 (0.60-11.90)	1.19 (0.60-2.35)	0.73 (0.41-1.28)	0.84 (0.54-1.31)	2.07 (0.45-9.37)	1.47 (0.74-2.93)	1.47 (0.74-2.93)
Repeat 3 digits	3.19 (0.73-13.94)	1.93 (1.10-3.71) *	0.80 (0.46-1.38)	0.83 (0.54-1.28)	3.35 (0.76-14.65)	1.57 (0.79-3.09)	1.57 (0.79-3.09)
Repeat < 3 digits	2.19 (0.45-10.57)	1.57 (0.77-3.20)	0.54 (0.28-1.04)	0.67 (0.40-1.13)	4.78 (1.04-21.95) *	1.61 (0.77-3.37)	1.61 (0.77-3.37)
Continuous	1.20 (0.94-1.53)	1.18 (1.03-1.36) *	0.95 (0.83-1.08)	0.88 (0.80-0.97) *	1.45 (1.13-1.85) **	1.06 (0.93-1.22)	1.06 (0.93-1.22)
Go/No-Go							
No mistakes	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1 - 2 mistakes	3.12 (1.64-5.93) &	2.37 (1.57-3.58) &	1.43 (1.01-2.03) *	1.00 (0.75-1.33)	1.95 (1.08-3.53) *	1.07 (0.74-1.56)	1.07 (0.74-1.56)
>2 mistakes	0.83 (0.29-2.32)	3.89 (2.49-6.07) &	0.96 (0.61-1.51)	0.85 (0.59-1.22)	1.32 (0.63-2.76)	1.54 (0.98-2.42)	1.54 (0.98-2.42)
Executes with help less than 4 consecutive times	4.34 (2.06-9.07) &	6.19 (3.81-9.83) &	1.44 (0.93-2.22)	1.12 (0.79-1.60)	1.95 (0.89-4.29)	2.11 (1.24-3.60) **	2.11 (1.24-3.60) **
Unable to do the test	4.89 (1.08-22.11) *	13.06 (5.17-33.0) &	1.35 (0.54-3.38)	1.63 (0.75-3.51)	0.81 (0.07-8.65)	0.69 (0.1-4.08)	0.69 (0.1-4.08)
Continuous	1.42 (1.15-1.76) **	1.83 (1.61-2.10) &	1.08 (0.96-1.22)	1.02 (0.93-1.13)	1.17 (0.94-1.46)	1.22 (1.05-1.41) **	1.22 (1.05-1.41) **

The model were adjusted by age, gender, educative level, and Charlson index; *P<0.05; **P<0.01; &P<0.001

Statistical analysis

Descriptive statistics were shown as means, standard deviations and proportions (%). The associations between the outcomes and the executive dysfunction were assessed by Cox proportional hazard models for death and hospitalization and logistic regression models for the rest of outcomes. Age, gender, educative level and Charlson index were used as potential confounders. For cumulative index analysis, we used two approaches. In the first, we split the score into 5 equally sized and non-overlapped categories. The lowest category which is a score of 0-3 in the executive dysfunction index was used as the reference group. We also computed the test for trend. In the second approach, we used the original score as variable.

All analyses were performed with the Statistical Package R for windows (Vienna, Austria) (<http://www.r-project.org>), version 3.1.1. Statistical significance was set at P-value<0.05.

Results

A total of 1690 subjects were evaluated of which 758 were men and 932 women. Table 1 shows the sample composition according to the executive dysfunction quintiles. In the group with greater executive dysfunction, 60% were women, older, had higher mortality rate and a lower educational level. The executive impairment raw data exhibits a strong positive tendency with age, comorbidity, frailty, disability and mortality (Table 1). However, hospitalization does not show a statistically significant relationship with comorbidity.

Table 2 shows the effect of each individual test on each outcome, i.e., mortality, disability, frailty and hospitalization. Overall, when the performance in each item is lower, the risk is increased for all the adverse events except for hospitalization. However, there is a lack of consistency between the items and the outcomes. Thus, in the transversal analysis (prevalence)

Table 3
Regression models. Effect of the cumulative executive dysfunction index score on hospitalization, death, prevalent and incident frailty, prevalent and first disability risk

Scale	Death				Hospitalization			
	OR	(95% CI)	P	P trend	OR	(95% CI)	P	P trend
0 - 3	Ref			0.01	Ref			<0.05
4-5	1.74	(0.98 - 3.10)	0.05		1.00	(0.71 - 1.40)	0.97	
6-7	1.87	(1.08 - 3.23)	<0.05		0.77	(0.54 - 1.08)	0.13	
8-9	1.58	(0.88 - 2.81)	0.12		0.79	(0.55 - 1.15)	0.21	
10-15	2.63	(1.46 - 4.73)	<0.01		0.65	(0.41 - 1.03)	0.06	
Continuous	1.08	(1.02 - 1.14)	<0.01		0.97	(0.92 - 1.01)	0.13	
Scale	Prevalent frailty				Prevalent disability			
0 - 3	Ref			<0.001	Ref			<0.001
4-5	10.02	(1.30 - 77.3)	<0.05		1.96	(0.94 - 4.09)	0.07	
6-7	7.64	(0.99 - 59.22)	0.052		2.76	(1.36 - 5.60)	<0.01	
8-9	11.84	(1.54 - 91.13)	<0.05		5.20	(2.56 - 10.56)	<0.001	
10-15	20.98	(2.70 - 163.37)	<0.01		9.22	(4.43 - 19.19)	<0.001	
Continuous	1.26	(1.13 - 1.4)	<0.001		1.3	(1.22 - 1.39)	<0.001	
Scale	Incident frailty				First disability			
0 - 3	Ref			<0.05	Ref			0.26
4-5	3.02	(1.09 - 8.4)	<0.05		1.21	(0.76 - 1.94)	0.43	
6-7	2.53	(0.90 - 7.08)	0.07		0.98	(0.60 - 1.57)	0.91	
8-9	3.45	(1.23 - 9.71)	<0.05		1.08	(0.64 - 1.82)	0.76	
10-15	3.90	(1.21 - 12.57)	<0.05		1.87	(1.00 - 3.49)	<0.05	
Continuous	1.13	(1.03 - 1.25)	<0.05		1.05	(0.99 - 1.12)	0.11	

The model were adjusted by age, gender, educative level, and Charlson Index. OR: odds ratio; CI: confidence intervals.

GLOBAL PERFORMANCE OF EXECUTIVE FUNCTION IS PREDICTOR OF RISK OF FRAILTY AND DISABILITY

we found a relationship between functional variables (frailty and disability) and each item except for the Digit span. The longitudinal analysis revealed that a lower score in verbal fluency and Luria orders tests means a higher risk of mortality. Moreover, the Go/no-go is associated with an increased incident disability ($p < 0.01$). Finally, the Luria orders and Digit span (continuous variable) are related to an increased incident frailty.

Table 3 shows the quintiles of executive dysfunction cumulative index for survival analysis and logistic regression. Thus, HR (95% CI) of death ranges from 1.58 (0.88-2.81, score 8-9) to 2.63 (1.46-4.73, score ≥ 10 , $p < 0.01$), this index shows a strong relationship with functional variables. Of particular interest is that early stages of executive dysfunction are associated with high risk of frailty and disability in basal assessment. In addition, executive dysfunction is shown as a good predictor of frailty, and being in the worst two quintiles multiplied by more than three the risk of frailty in the follow-up period. Similarly, being in the worst quintile increases the risk of disability by 80%. On the other side, taking into consideration the overall score, for each one point increment in the index of the executive dysfunction, the risk of death increased by 7%, frailty by 13% and disability by 11%. Thus, adding the results of all tests in the cumulative index better assesses the impairment of executive function than each item separately and improves its predictive ability, becoming a powerful predictor of health events in the elderly.

Discussion

The results of this study show as a novelty that the cumulative deficit of executive function is a powerful predictor of frailty in the elderly. Likewise, it corroborates in a Mediterranean elderly population the results obtained in previous studies, in regards to the executive trait being a good predictor for adverse health events, in individuals older than 65 years without cognitive impairment.

Our study shows a relationship between executive dysfunction and frailty. There is growing scientific evidence that shows the association between frailty and cognitive impairment/dementia (38-40). Nevertheless, till now there has not been an analysis about which cognitive domains are involved. The pattern emerged from transversal studies suggests that the walking speed or the grip strength are the frailty components related to cognitive function. Thus, in a recent review (41) the authors observed that the attention and executive function impairment are associated to less grip strength and walking slowness. In this sense, other authors (42) identified that, in individuals without dementia, a correct executive function protects against the walking speed impairment and Gothe et. al., in a randomized clinical trial, determined that the state of executive function in the basal evaluation was a predictor for functional performance after 12 months of physical exercise (43). However, the association can vary depending on the age of presentation. A study performed

by Robertson and colleagues showed that in frail subjects not all the cognitive domains deteriorate at the same rhythm (44). Thus, it was observed that the executive function impairment was related to frailty only in the group of individuals older than 75 years, whilst memory impairment happened in those between 50 and 65 years old.

Our study shows a potent relationship between executive dysfunction and frailty at baseline, it is remarkable that the association is present already in the second best quintile, indicating that small differences in the executive function are accompanied by a substantial increase in the likelihood of being frail (OR > 10), independent from age, sex, educative level and comorbid burden. One possible explanation could be that the presence of depression could act as a confounding factor, since it is, in one hand, an expression of executive dysfunction (45) and, on the other, it can influence physical performance tests, and is closely related to the exhaustion criteria in frailty. Nevertheless, when the depression scale was included in the model the results did not change significantly. Anyway, the relationship may be true, and can be the expression of a common determinant. Sedentary lifestyle and visceral obesity are risk factors for vascular endothelial dysfunction (46) which is a major determinant for executive dysfunction and are also risk factors for sarcopenia in the elderly (47).

This work deepens in the relationship between cognitive impairment and frailty and identifies the executive dysfunction as a predictor for frailty with an increasing risk of almost four times, according to the worst quintile ($p = 0.03$). To our knowledge, this is the first study that shows this association in a population older than 65 years without cognitive impairment. There is only one recent study in 331 women older than 70 years (Women's Health and Aging Study II) with high functioning status that has shown similar results (48). In that study, the performance in the Trail Making Test (TMT B), an usual test of executive function, was associated with risk of frailty, finding that executive dysfunction detects patients at risk more powerfully than memory.

This relationship could have several explanations; first, some symptoms of executive dysfunction such as apathy are associated to sedentarism and obesity (49), which are determinants of sarcopenia in the elderly; on the other hand, the impairment of structures that support the executive system is associated to important signs of frailty. Thus, it has been seen that the decrease in size of the gray matter in the prefrontal and temporal areas and the increasing presence of hyperintensities in the white matter and basal ganglions are associated to walking slowness and less muscle mass and strength (50). In this sense, the executive dysfunction could be considered an early manifestation of frailty, and finally, both entities belong to the same etiopathogenic cascade, triggered by the same risk factors in which the CNS is impaired before the muscle (16).

As in other studies (51, 52), our results show that the executive dysfunction index is a potent predictor for mortality

and disability, but not for hospitalization. Of special interest is the relationship with disability because it is one of the main determinants of the quality of life in the elderly. There is enough evidence showing that a poor cognitive performance is a precursor for functional limitation and dependency in basic or instrumental Activities of the Daily Living (bADL or iADL) (53). Few studies have evaluated the contribution of each cognitive domain to the development of disability. Some transversal and few longitudinal studies suggest that the executive dysfunction determines a greater risk for functional difficulty (5). In accordance, our study shows that for each point increase in the evaluation of executive dysfunction there is about 8% increased risk of losing one bADL during the follow-up period. Likewise, those subjects who are not dependent to bADL who are in the worst quintile have two times more risk of losing one or more bADL during the follow-up period. These results propose that the executive dysfunction is a main factor in the pathway to disability in the elderly. The mechanism of action is not univocal. On one hand, the executive dysfunction affects the lower limbs performance early on (54), which has been proven as a predictor for disability (55). On the other hand, it is a predictor for cognitive impairment and dementia (56, 57), entities that explain a big percentage of the dependency in the elderly. Finally, the present work raises a question about frailty being an intermediate stage between executive dysfunction and disability, which will need future studies in order to be answered.

This study shows some strengths and weaknesses. Among the strengths it stands out that it is a population based study, with a big sample and the longitudinal nature reduces the results bias. Likewise, using neuropsychological tests is very common in clinical practice as well as using a frailty scale of widespread use, which gives consistency to our results. Among the weaknesses, the most relevant is the absence of a third transversal wave to the population, that would allow a better evaluation of the transitions in the pathway to disability, which is why more studies are needed to establish the direction and meaning of the relationship between executive dysfunction, frailty and disability. On the other hand, in some analyzes (Digit span categorized) the statistical power was not adequate and the results are conflicting to evaluate. However, continuous

analysis of the variable showed sufficient power to interpret the results reliably.

The results of this work show that executive dysfunction can be considered a precursor of frailty and disability. This fact is of special interest since executive dysfunction can initiate the pathway to disability in the elderly, and therefore become a critical stage for intervention in the elderly. Till now, executive dysfunction was usually excluded from the geriatric evaluation in the general clinical practice because it was a complicated task, making it useless for screening of patients at risk. This study shows that the global analysis of executive function predicts better the health outcomes in a short-medium time-course than a partial evaluation, i.e., item by item. Thus, the cumulative deficits, obtained from the sum of four simple assessment of executive tasks, common in the clinical practice that can be performed in a fast and simple way, improves the predictive ability of each test individually. With a minimal cost in time, it can classify subjects at risk of frailty and disability who could be candidates for prevention programs.

Funding: This study was supported by grants PI07/90637 and PI10/01532 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain), PI031558 and RD12/0043 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad, Spain), 03031-00 from the Instituto de Ciencias de la Salud (Consejería de Sanidad de Castilla La Mancha, Spain) and PI2010/020 from FISCAM (Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Spain) and FP7-305483-2 ("Frailomic Initiative") from FP7-Health-2012-Innovation (European Union), Cofund by FEDER funds.

Disclosure statement: The authors have nothing to disclose.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Ethical standard: This study was conducted according to the guidelines in the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Toledo Hospital Complex. Written informed consent was obtained from all participants. No animals were used in this study.

References

1. Dubois, B., et al., The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 2000. 55(11): p. 1621-6.
2. Bonelli, R.M. and J.L. Cummings, Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, 2007. 9(2): p. 141-51.
3. Johnson, J.K., L.Y. Lui, and K. Yaffe, Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007. 62(10): p. 1134-41.
4. Li, L.W., Predictors of ADL Disability Trajectories Among Low-Income Frail Elders in the Community. *Research on Aging*, 2005. 27(6): p. 615-642.

Appendix
Cumulative Executive Dysfunction Index

	Score				
	0 points	1 point	2 points	3 points	4 points
Verbal fluency (7MT)	≥20	16-19	11-15	6-10	0-5
Digit span	Repeat ≥6 digits	Repeat 5 digits	Repeat 4 digits	Repeat 3 digits	Repeat < 3 digits
Luria	6 series with no mistakes alone (Perfect test)	3 series with no mistakes alone	3 series with no mistakes, with help	Unable to do 3 series with no mistakes, with help	Unable to do the test but scores in the Go-no-Go (not disabled)
Go/no-go	No mistakes	1 - 2 mistakes	>2 mistakes	Executes with help less than 4 consecutive times	Unable to do the test but scores in the Luria orders (not disabled)

GLOBAL PERFORMANCE OF EXECUTIVE FUNCTION IS PREDICTOR OF RISK OF FRAILTY AND DISABILITY

5. McGuire, L.C., E.S. Ford, and U.A. Ajani, Cognitive functioning as a predictor of functional disability in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006. 14(1): p. 36-42.
6. Harada, C.N., M.C. Natelson Love, and K.L. Triebel, Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 2013. 29(4): p. 737-52.
7. Jokinen, H., et al., Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*, 2009. 27(4): p. 384-91.
8. Kim, H.J., et al., Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease. *Neurology*, 2015. 85(1): p. 63-70.
9. Wallin, A., et al., Symptoms, vascular risk factors and blood-brain barrier function in relation to CT white-matter changes in dementia. *Eur Neurol*, 2000. 44(4): p. 229-35.
10. Kearney, F.C., et al., The relationship between executive function and falls and gait abnormalities in older adults: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013. 36(1-2): p. 20-35.
11. Muir, S.W., K. Gopaul, and M.M. Montero Odasso, The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 2012. 41(3): p. 299-308.
12. Snudenski, S., et al., Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 2011. 305(1): p. 50-8.
13. Beauchet, O., et al., Gait control: a specific subdomain of executive function? *J Neuroeng Rehabil*, 2012. 9: p. 12.
14. Elliott, R., Executive functions and their disorders. *Br Med Bull*, 2003. 65: p. 49-59.
15. Fried, L.P., et al., Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): p. M146-56.
16. Williams, P.G., Y. Suchy, and H.K. Rau, Individual differences in executive functioning: implications for stress regulation. *Ann Behav Med*, 2009. 37(2): p. 126-40.
17. Roiland, R.A., et al., Stress Regulation as a Link between Executive Function and Pre-Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging*, 2015. 19(8): p. 828-38.
18. Afilalo, J., et al., Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2009. 103(11): p. 1616-21.
19. Chaves, P.H., et al., Subclinical cardiovascular disease in older adults: insights from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol*, 2004. 13(3): p. 137-51.
20. Alonso-Bouzon, C., et al., Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *Age (Dordr)*, 2014. 36(1): p. 495-505.
21. Phan, H.M., J.S. Alpert, and M. Fain, Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection. *Am J Geriatr Cardiol*, 2008. 17(2): p. 101-7.
22. Garcia-Garcia, F.J., et al., The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging*, 2011. 15(10): p. 852-6.
23. Escribano-Aparicio, M.V., et al., Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo I. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 1999. 34(6): p. 319-326.
24. Charlson, M., et al., Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994. 47(11): p. 1245-51.
25. Katz, S., et al., Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*, 1963. 185: p. 914-9.
26. Lawton, M.P. and E.M. Brody, Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969. 9(3): p. 179-86.
27. Yesavage, J.A. and J.I. Sheikh, 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist*, 1986. 5(1-2): p. 165-173.
28. del Ser Quijano, T., et al., [Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70]. *Neurologia*, 2004. 19(7): p. 344-58.
29. Roth, C., Boston Naming Test, in *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, J.S. Kreutzer, J. DeLuca, and B. Caplan, Editors. 2011, Springer New York: New York, NY. p. 430-433.
30. Rey, A., L'Examen clinique en psychologie. 1964, Paris: Universitaire de France.
31. Petrides, M. and B. Milner, Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 1982. 20(3): p. 249-62.
32. Drewe, E.A., Go - no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*, 1975. 11(1): p. 8-16.
33. Ruiz-Sánchez de León, J.M., et al., Tarea de inhibición frontal (go/no go) para la evaluación del envejecimiento normal, el deterioro cognitivo ligero y demencia de tipo Alzheimer leve. *Neurología*, 2008. 23(839): p. 16-21.
34. Luria, A.R., Chapter 1 - THE FRONTAL LOBES AND THE REGULATION OF BEHAVIOR, in *Psychophysiology of the Frontal Lobes*. 1973, Academic Press. p. 3-26.
35. Wechsler, D., Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual de Aplicación y Corrección. 1999, Madrid: TEA Ediciones S.A.
36. Conti, J., et al., Diversity of approaches in assessment of executive functions in stroke: limited evidence? *eNeurologicalSci*, 2015. 1(1): p. 12-20.
37. Ruff, R.M., et al., Benton Controlled Oral Word Association Test: reliability and updated norms. *Arch Clin Neuropsychol*, 1996. 11(4): p. 329-38.
38. Avila-Funes, J.A., 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): p. 453-61.
39. Kulmala, J., et al., Association between frailty and dementia: a population-based study. *Gerontology*, 2014. 60(1): p. 16-21.
40. Auyeung, T.W., et al., Physical frailty predicts future cognitive decline - a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Health Aging*, 2011. 15(8): p. 690-4.
41. Canevelli, M., M. Cesari, and G.A. van Kan, Frailty and cognitive decline: how do they relate? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015. 18(1): p. 43-50.
42. Holtzer, R., et al., The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve. *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(11): p. 2093-8.
43. Gothe, N.P., et al., Executive function processes predict mobility outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2014. 62(2): p. 285-90.
44. Robertson, D.A., et al., Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc*, 2014. 62(11): p. 2118-24.
45. Gansler, D.A., et al., Role of Executive Dysfunction and Dysexecutive Behavior in Late-Life Depression and Disability. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015. 23(10): p. 1038-45.
46. Virdis, A., Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016.
47. Briocoe, T. and S. Lemoine-Morel, Oxidative Stress, Sarcopenia, Antioxidant Strategies and Exercise: Molecular Aspects. *Curr Pharm Des*, 2016. 22(18): p. 2664-78.
48. Gross, A.L., et al., Declines and Impairment in Executive Function Predict Onset of Physical Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016.
49. Souza, C.V., et al., Role of apathy in the effectiveness of weight management programmes. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(5): p. 419-23.
50. Srikanth, V., et al., Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*, 2009. 40(1): p. 175-80.
51. Blackwood, J., et al., Relationships Between Performance on Assessments of Executive Function and Fall Risk Screening Measures in Community-Dwelling Older Adults. *J Geriatr Phys Ther*, 2016. 39(2): p. 89-96.
52. Vazzana, R., et al., Trail Making Test predicts physical impairment and mortality in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2010. 58(4): p. 719-23.
53. Dodge, H.H., et al., Cognitive impairment as a strong predictor of incident disability in specific ADL-IADL tasks among community-dwelling elders: the Azuchi Study. *Gerontologist*, 2005. 45(2): p. 222-30.
54. McKinnon, N.B., M. Montero-Odasso, and T.J. Doherty, Motor unit loss is accompanied by decreased peak muscle power in the lower limb of older adults. *Exp Gerontol*, 2015. 70: p. 111-8.
55. Perera, S., et al., Gait Speed Predicts Incident Disability: A Pooled Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016. 71(1): p. 63-71.
56. Yoshitake, T., et al., Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 1995. 45(6): p. 1161-8.
57. Oveisgharan, S. and V. Hachinski, Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the canadian study of health and aging. *Arch Neurol*, 2010. 67(2): p. 187-92.

3. Tercer artículo

a) Resumen:

Introducción: El envejecimiento es un proceso que implica una reducción en la fuerza muscular y en la concentración de hormonas anabólicas, lo que repercute significativamente en la salud. Objetivo: Estudiar la relación entre el nivel hormonal y la fuerza total (H/TS) como un marcador del estado de insensibilidad anabólica en ancianos, y su relación con la discapacidad, la hospitalización y el riesgo de mortalidad. Diseño: Un total de 1462 personas mayores de 65 años del Estudio de Toledo de Envejecimiento Saludable participaron en el estudio. Las concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1, Insulin-like Growth Factor 1), testosterona total y libre, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y 17 β -estradiol. La fuerza isométrica total máxima voluntaria (prensión manual, hombro, cadera y rodilla) se obtuvo utilizando técnicas y equipos estandarizados. La actividad física se registró mediante el cuestionario de actividad física en los ancianos. Se evaluaron las asociaciones de la relación H/TS con hospitalización y mortalidad utilizando modelos de regresión logística, y los participantes se estratificaron en cuartiles para cada relación H/TS. Resultados: En las mujeres, todos los modelos individuales de relación H/TS mostraron un mayor riesgo de muerte y hospitalización. En los hombres, todos los modelos revelaron una asociación positiva significativa de la relación H/TS con la mortalidad pero no con la hospitalización ($P < 0,01$). Los participantes que tenían 2 o más ratio H/TS en el peor cuartil duplicaban el riesgo de hospitalización y mortalidad. Conclusiones: Demostramos el papel principal que juega la función muscular en la relación entre el estado hormonal y el riesgo de hospitalización y mortalidad. Esto podría tomarse en cuenta como una forma de clasificar a los pacientes para la terapia hormonal.

b) Artículo original

JAMDA 18 (2017) 234–239



JAMDA

journal homepage: www.jamda.com

Original Study

Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging



Amelia Guadalupe-Grau PhD^{a,b}, Jose Antonio Carnicero PhD^c, Jose Losa-Reyna PhD^b,
 Jesús Tresguerres PhD^d, María del Carmen Gómez-Cabrera PhD^e, Carmen Castillo MD, PhD^f,
 Ana Alfaro-Acha MD, PhD^f, Cristina Rosado-Artalejo MD, PhD^f,
 Leocadio Rodriguez-Mañas MD, PhD^g, Francisco José García-García MD^{f,*}

^aImFINE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Sciences-INEE, Technical University of Madrid, Madrid, Spain

^bHospital Virgen del Valle (Complejo Hospitalario de Toledo), Red Española de Investigación en Fragilidad y Envejecimiento (RETICEF), Toledo, Spain

^cFundación para la Investigación Biomédica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

^dDepartment of Physiology, Medical School, University Complutense of Madrid, Madrid, Spain

^eDepartment of Physiology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario/INCLIVA, Valencia, Spain

^fGeriatric Department, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain

^gGeriatric Department, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

A B S T R A C T

Keywords:

Aging
 anabolic status
 muscular strength
 disability
 hospitalization
 mortality

Introduction: Aging is a process that involves a reduction in muscle strength and anabolic hormone concentrations, which impacts significantly on health.

Aim: To study the hormone/total strength (H/TS) ratio as a proxy of anabolic insensitivity status in elders, and its relationship with disability, hospitalization, and mortality risk.

Design: A total of 1462 persons aged ≥ 65 years from the Toledo Study of Healthy Aging participated in this study. Serum concentrations of insulin like growth factor 1, total and free testosterone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and 17β -estradiol were measured. Total maximal voluntary isometric strength was obtained (handgrip, shoulder, hip, and knee) using standardized techniques and equipment. Physical activity was recorded by physical activity scale for the elderly questionnaire. Associations of the H/TS ratio with hospitalization and mortality were assessed using logistic regression models, and participants stratified into quartiles for each H/TS ratio.

Results: In women, all individual ratio H/TS models showed a strong to moderate increased risk for death and hospitalization. In men, all models revealed a significant positive association of the ratio H/TS with mortality rate but not for hospitalization ($P < .01$). Participants who have 2 or more H/TS ratios in the worst quartile increased the risk of hospitalization and mortality at least by 2-fold.

Conclusions: We demonstrate the main role that muscle function plays in the relationship between the hormonal status and hospitalization and mortality risk; this could be taken into consideration as a way to classify patients for hormonal therapy.

© 2016 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

This study was supported by grants PI07/90637 and PI10/01532 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain), PI031558 and RD12/0043 from the Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad, Spain), 03031-00 from the Instituto de Ciencias de la Salud (Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha, Spain), PI2010/020 from FISCAM (Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Spain), and FP7-305483-2 ("Fragilomic Iniative") from FP7-Health-2012-Innovation (European Union).

The authors declare no conflicts of interest.

* Address correspondence to Francisco José García-García, MD, Geriatric Department, Complejo Hospitalario de Toledo, Ctra de Cobisa s/n, Toledo 45071, Spain.

E-mail address: franjo Garcia@telefonica.net (F.J. García-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.005>

1525-8610/© 2016 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Aging naturally implies loss of skeletal muscle mass (termed as sarcopenia) and muscle strength, and an increase in the proportion of fat mass.^{1,2} These changes are known to be dependent to some extent on hormones and are related to the impairment of physical functions and mobility and loss of independence and increases the risk of institutionalization and mortality in older adults.³ However, elderly people who regularly exercise show much better health standards.⁴

In the last decade, there is incremental evidence that skeletal muscle exerts a pivotal role as an endocrine organ.⁵ This hypothesis is based on the idea that muscle contraction triggers a cross talk between muscle and other tissues (ie, liver, bone, fat, circulatory system) resulting in

improvements in glucose metabolism, fatty acid oxidation, endothelial function, and bone apposition, among other general effects.⁶ Moreover, contraction of the skeletal muscle elicited by exercise is known to promote anabolic actions through several signaling pathways that lead to protein synthesis and hypertrophy, more specifically the ones mediated by insulin like growth factor 1 (IGF-1), growth hormone (GH), androgens (total and free testosterone; TT and FT), and to a lesser extent estrogens (E₂).⁷ Thus, muscle mass and function, expressed as the ability to generate strength, may be considered as good estimators of a person's anabolic level, as well as indicators of health status.⁸ In that sense, a recent study published by Srikanthan et al.⁹ highlights the survival prediction ability of relative muscle mass in older adults.

During the aging process, it is observed that the systemic concentrations of this anabolic hormones decrease gradually, reaching a status of a "multiple hormonal dysregulation," rather than a deficit in a single hormone.^{10,11} This state is associated to poor health outcomes.^{10,12,13} Interestingly, the relationship among systemic anabolic hormones concentration and/or mortality, physical performance, and frailty is not always constant, especially when IGF-1, TT, dehydroepiandrosterone (DHEA), and E₂ are taken into consideration individually. First, there is a different direction in the association between hormone concentration and health events among studies. For example, reports from the Toledo Study for Healthy Aging (TSHA) show a negative association among systemic levels of both TT and FT and frailty in men,¹² and conversely, a positive association among E₂ levels and frailty in postmenopausal women.¹⁴ Second, several reports show inconsistencies in the hormone dose-effect relationship. Such an effect has also been observed in the association between anabolic hormones and physical performance,^{15–17} as well as a U-shaped risk between E₂, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and IGF-1 levels and mortality.^{13,18,19} Third, there are clinical inconsistencies too. Although hormonal dysregulation increases mortality in patients suffering from heart failure or frailty, hormone supplementation is linked to increased health status complications and death.¹⁷ These evidences question the belief that states the more anabolic hormone level, the better health status.

Taking into consideration current knowledge, we consider that muscle mass and/or function (strength) can help to better understand the relationship between anabolic hormone levels and health events, allowing, on the other hand, to better select potential persons to receive hormonal therapy. Therefore, we aimed to develop a functional mortality and hospitalization predictor model. This model includes measurements of representative hormones implied in aging (FT, TT, DHEA, DHEAS, IGF-1, and E₂) and physical activity levels, using data from the TSHA. We hypothesize that muscle strength modulates the association of these anabolic hormones with mortality and/or hospitalization incidence in elders.

Methods

Study Sample

We selected all participants assessed for strength, physical activity, and available blood samples from the TSHA, a Spanish population-based prospective cohort study involving men and women over 65 years of age. This study aims at investigating the determinants of frailty in the elderly. Full methodology has been described previously.^{14,20} Briefly, data collection was performed in 3 stages. At baseline, participants were interviewed at home by trained psychologists, where sociodemographic information, social support, limitations in activities of daily living, health-related quality of life, physical activity, diet, alcohol use, and depressive symptoms were recorded. In addition, an extensive neuropsychological evaluation was performed for each participant. In the second stage, 3 nurses completed an in-house examination. Information regarding blood pressure, anthropometrics, ankle-brachial index, electrocardiogram, spirometry, and physical

performance tests (upper and lower extremities strength, walk speed, balance, and sit and stand from a chair) was obtained. In the third stage, the participants went to their health center where a blood sample was taken while fasting. There were no clinical or functional statistically significant differences between the phases.²⁰

Initially, of the 2488 persons recruited for the TSHA (56% women), we selected those who had undergone the nursing evaluation (1966 men and women). After exclusion of persons who did not perform any of the 4 strength measurements (78 men and 123 women), those who did not provide a blood sample for hormonal determinations (165 men and 186 women), those who showed inaccurate hormonal determinations (7 men and 8 women), and those who were taking medication known to affect systemic hormone levels (2 women and 35 men), we finally obtained a sample composed of 1362 participants (57% women). Because of sample limitations, IGF-1 was measured on 533 men and 662 women. Study participants gave a signed informed consent, and the study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Complejo Hospitalario de Toledo (Spain).

Anthropometrics and Questionnaires

Height was measured to the nearest millimeter using a portable stadiometer (Medizintechnikseit 1890; KaWe, Asperg, Germany) and weight was measured with a precision scale (Seca 884 floor scale; Seca, Asperg, Germany). Individuals removed shoes, socks, and heavy clothes prior to weighing. Body mass index was calculated as weight divided by height² (kg/m²). For quantification of comorbidities a questionnaire version of the Charlson comorbidity index was used.²¹ This tool has previously been validated for population-based studies to estimate the risk of death and includes several medical conditions (ie, myocardial infarction, cardiovascular disease, diabetes, hypertension, dementia, renal disease, tumour, etc).

Muscle Strength

Maximal voluntary isometric strength was measured for shoulder abduction, knee extension, and hip flexion in all participants using a Manual Muscle Test System (Lafayette Instruments Company, Lafayette, IN) and a hydraulic dynamometer (Jamar Preston, Jackson, MI) for hand grip. All measurements were gathered using international standard procedures.^{22,23} Briefly, during 6 seconds, participants were encouraged to exert the highest strength against a fixed manual dynamometer in the lowest time. The best of 3 attempts, allowing 1-minute rest between measurements, was considered as the maximal voluntary isometric strength (kg), which was determined as the highest value of the force produced.

Hormonal Determinations

Blood samples were collected between 8 AM and 9 AM while fasting. Samples were centrifuged, and serum fraction was taken to the laboratory within 2 hours, using containers at a temperature between 2°C and 4°C, then divided in aliquots and finally stored at –80°C.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) techniques in a Dynex DS2 Automated ELISA System (Dynex Technologies, Inc, Chantilly, VA) were used to measure serum concentrations of TT and FT (DRG testosterone, and DRG FT ELISA kits). Total E₂, IGF-1, DHEA, and DHEAS were measured with a sensitive direct radioimmunoassay (Spectria Kit; Orion Diagnostica, Espoo, Finland; DRG Diagnosis, Marburg, Germany; 1776 Kit; DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany, and 1538 Kit; DRG Instruments GmbH, respectively).

The lower end sensitivities were 0.083 ng/mL for TT, 0.06 pg/mL for FT, 9.5 pmol/L for E₂, 9 pg/mL for DHEA, 1.7 µg/100 mL for DHEAS, and 0.25 ng/mL for IGF-1, respectively. The intra- and interassay coefficients of variation were 3.34%–4.16% and 4.73%–9.94% for TT, <10%

and <10% for FT 5% and 9.7% for E₂, 3.5% and 7.6% for DHEA, 8.2% and 9.6% for DHEAS, and 9.6% and 10.4% for IGF-1, respectively. Values of TT and FT lower than the sensitivity threshold were given the value of this threshold in statistical analysis.

Total Mortality and Hospitalization

Data on all-cause mortality were obtained using information from the Spanish National Mortality Database and through follow-up interviews by telephone. Individuals who died and the date of death were identified. Data on hospitalization was collected from the regional health system database. Participants were followed up during a mean time period of 5.5 (range: 0.3–6.8) years for all-cause mortality and 3.5 (range: 0.3–4.8) years for hospitalization.

Statistics

Total muscle strength was analyzed as a summation of each individual strength value (handgrip, shoulder, hip, and knee). The associations of vital status and hospitalization with the logarithm of hormone level and the logarithm of each hormone ratio (hormone levels divided by total muscle strength) were assessed using logistic regression models, including age, physical activity scale for the elderly, waist and hip perimeters and Charlson index as possible confounders, for each sex. All analyses were carried out with the Statistical Package R for windows v 2.15.2 (Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>). Data are presented as mean values ± standard deviation unless otherwise stated. Significance level was set at a P value of < .05.

Logistic Regression Models

Six functional models to associate the 6 measured hormones and absolute muscle strength with mortality and hospitalization were calculated according to each hormone measured and separated by sex. The functional model assumes that the hormonal levels depend

partially on the total strength (TS) score. Then, using the properties of the logarithms, we can split the association in terms of the ratio hormone divided by the total strength (H/TS), or derive both the global effect of the hormone or the TS alone from the estimated model using the formula depicted below:

$$\beta_1 \ln\left(\frac{H}{TS}\right) + \beta_2 \ln(H) \leftrightarrow \beta_1 \ln(H) - \beta_1 \ln(TS) + \beta_2 \ln(H) \leftrightarrow (\beta_1 + \beta_2) \ln(H) - \beta_1 \ln(TS)$$

Odds ratios and confidence intervals were calculated for each estimated parameter (hormone, H/TS) and derived parameter (TS and global effect).

Results

Study Population

Overall, 1462 participants (57% women) were included in our analysis. Table 1 displays general descriptive values of all the measured variables in the study population. From the entire study population, according to body mass index scales, 42% of the participants were overweight and 42% were obese, 17% had diabetes, 50% were hypertensive, 13% had a cardiovascular event, 5% had a cerebrovascular accident, and 6% had cancer. The accumulated incidence of 5.5 years mortality was 20% in men and 13% in women, whereas 33% of men and 25% of women were hospitalized in the same period of time (congregate mortality and/or hospitalization was 53% and 38% for men and women, respectively). There were significant differences by sex between dead and alive participants in total and regional strength (Table 1).

Hormonal Level and Total Strength Relation with All-Cause Mortality and Hospitalization in Elder Men and Women

Results regarding the logistic regression for the hormonal models are detailed in Table 2. Overall, the functional models revealed that the

Table 1
Descriptive Sociodemographic and Anthropometric Characteristics, Strength, and Hormone Concentration of the Participants Stratified by Sex and Survival Status

	Women			Men		
	Alive (n = 704)	Dead (n = 92)	P	Alive (n = 456)	Dead (n = 110)	P
	Median (IQR)	Median (IQR)		Median (IQR)	Median (IQR)	
Age (years)	74.0 (70.0–77.0)	81.0 (77.0–85.8)	<.001	74.0 (70.0–77.0)	78.0 (75.0–83.0)	<.001
BMI (kg/m ²)	29.7 (26.8–33.1)	30.3 (25.9–33.4)	.756	28.3 (25.8–30.8)	27.1 (24.9–30.8)	<.05
Hip perimeter (cm)	109.0 (102–116)	110.0 (102–119)	.418	104.5 (100–110)	104.0 (99.8–110)	.678
Waist perimeter (cm)	98.0 (91–106)	99.5 (92–109)	.183	102.0 (97–110)	102.0 (94–109)	.313
Total muscle strength (kg)	53.8 (42.2–71.4)	34.2 (28.9–45.3)	<.001	85.4 (68.2–106.9)	65.7 (49.7–84.8)	<.001
Grip strength (kg)	18.0 (14.0–21.0)	12.0 (8.0–16.0)	<.001	30.0 (25.0–36.0)	24.0 (19.0–29.0)	<.001
Shoulder strength (kg)	10.4 (7.5–14.3)	6.5 (4.8–8.5)	<.001	17.8 (13.1–24.4)	13.0 (9.3–17.8)	<.001
Hip strength (kg)	14.5 (10.1–20.5)	8.8 (6.4–13.0)	<.001	21.5 (15.5–26)	16.2 (12.0–22.5)	<.001
Knee strength (kg)	10.3 (6.9–16.2)	6.0 (3.5–8.4)	<.001	15.1 (10.0–21.2)	10.8 (6.4–15.4)	<.001
PASE (TS)	67.1 (50–95.7)	25.0 (2.9–52.9)	<.001	71.1 (30.4–107.4)	33.1 (8.6–75.7)	<.001
IGF-1 (ng/mL)	105.0 (70.0–147.6)	85.1 (52.5–137.0)	.093	105.0 (72.5–156.7)	101.4 (69.2–152.6)	.120
FT (pg/mL)	0.4 (0.1–0.9)	0.3 (0.1–0.9)	.418	6.0 (4.0–9.2)	6.3 (3.5–9.6)	.586
TT (ng/mL)	0.4 (0.2–0.7)	0.4 (0.2–0.6)	.213	4.4 (3.4–5.8)	4.1 (3.2–5.8)	.180
DHEA	5.5 (4.0–9.5)	5.0 (3.0–8.0)	.251	5.0 (3.5–8.0)	4.0 (3.0–7.0)	<.05
DHEAS (pg/mL)	57.3 (31.0–116.0)	49.0 (28.1–108.5)	.483	90.5 (50–182)	77.0 (30.8–156.6)	<.05
E ₂ (pmol/L)	20.4 (13.9–30.0)	18.8 (14.7–30.5)	.985	33.9 (24.8–47.7)	33.5 (21.1–43.9)	.127
Education level (%)			.094			.541
<Primary school	86.2	94.3		81.7	87.3	
Primary school	8.6	3.8		7.0	5.6	
>Primary school	5.2	1.9		11.2	7.1	
Charlson index (%)			<.05			<.01
0	47.5	37.4		50.0	38.1	
1 or 2	38.1	43.0		39.2	46.0	
3 or 4	10.4	10.3		7.2	9.5	
>4	4.0	9.3		3.6	6.3	

BMI, body mass index; E₂, 17β-estradiol; IQR, interquartile range; PASE, physical activity scale for the elderly.

Table 2
Logistic Regression Models for Death and Hospitalization in Elderly Women and Men Regarding the Ratio H/TS and Hormone Concentration

	Women				Men			
	Death		Hospitalization		Death		Hospitalization	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Ratio								
DHEA/TS	4.28 (2.41–7.61)	<.001	2.35 (1.60–3.45)	<.001	2.70 (1.64–4.44)	<.001	1.28 (0.84–1.96)	.250
DHEAS/TS	4.27 (2.41–7.58)	<.001	2.35 (1.60–3.45)	<.001	2.67 (1.62–4.40)	<.001	1.26 (0.82–1.93)	.290
E ₂ /TS	4.32 (2.43–7.68)	<.001	2.35 (1.58–3.48)	<.001	2.65 (1.61–4.35)	<.001	1.31 (0.86–2.01)	.214
IGF-1/TS	3.36 (1.83–6.18)	<.001	1.90 (1.28–2.82)	<.01	2.86 (1.67–4.90)	<.001	1.11 (0.73–1.67)	.631
FT/TS	4.61 (2.50–8.52)	<.001	2.13 (1.42–3.20)	<.001	2.89 (1.71–4.89)	<.001	1.17 (0.76–1.81)	.473
TT/TS	4.26 (2.36–7.71)	<.001	2.26 (1.53–3.33)	<.001	2.71 (1.61–4.55)	<.001	1.11 (0.72–1.72)	.624
Hormone concentration								
DHEA	0.24 (0.13–0.46)	<.001	0.43 (0.28–0.66)	<.001	0.36 (0.20–0.63)	<.001	0.59 (0.36–0.97)	.038
DHEAS	0.23 (0.12–0.41)	<.001	0.45 (0.30–0.68)	<.001	0.36 (0.21–0.60)	<.001	0.79 (0.51–1.23)	.300
E ₂	0.28 (0.14–0.54)	<.001	0.52 (0.33–0.84)	<.01	0.33 (0.18–0.60)	<.001	1.01 (0.61–1.68)	.971
IGF-1	0.30 (0.15–0.58)	<.001	0.51 (0.32–0.81)	<.01	0.39 (0.21–0.73)	<.01	0.76 (0.47–1.23)	.264
TL	0.23 (0.12–0.43)	<.001	0.46 (0.31–0.70)	<.001	0.35 (0.20–0.60)	<.001	0.88 (0.56–1.38)	.573
TT	0.20 (0.10–0.38)	<.001	0.37 (0.24–0.56)	<.001	0.33 (0.19–0.56)	<.001	0.88 (0.56–1.38)	.577

CI, confidence intervals; E₂, 17β-estradiol; OR, odds ratio.

The cut-off points for the highest hormone concentration quartiles in women were IGF-1 ≥146, FT ≥ 0.93, TT ≥0.66, E₂ ≥30.1, DHEA ≥9, and DHEAS ≥116; and for men were IGF-1 ≥156, FT ≥9.21, TT ≥5.76, E₂ ≥46.74, DHEA ≥8, and DHEAS ≥176. The cut-off points for the highest ratio hormone concentration/TS quartiles in women were IGF-1/TS ≥3.12, FT/TS ≥0.023, TT/TS ≥0.013, E₂/TS ≥0.71, DHEA/TS ≥0.213, and DHEAS/TS ≥2.90; and in men were IGF-1/TS ≥2.08, FT/TS ≥0.14, TT/TS ≥0.08, E₂/TS ≥0.65, DHEA/TS ≥0.11, and DHEAS/TS ≥2.63. Model adjusted by age, PASE, hip and waist perimeters, and Charlson index for each sex.

risk of death or hospitalization is in close relationship with the equilibrium between the hormonal level and strength. Specifically when the ratio H/TS is disrupted (by increasing the hormonal level for a given strength, or decreasing TS for a given hormonal level), the risk of death or hospitalization increases significantly (Table 2). In women, all individual ratio H/TS models showed a strong to moderate increased risk for death and hospitalization ($P < .01$). Similarly, in men, all models revealed a significant positive association of the ratio H/TS with mortality rate but not for hospitalization ($P < .05$). On the other hand, the hormone concentration alone followed an inverse fashion in women (ie, there was a significant negative association between each hormone and death and/or hospitalization). In men, this association was significant for mortality rate but not for hospitalization. However, there was a protective effect of DHEA levels over hospitalization risk in men ($P < .05$, Table 2).

Cause of H/TS Ratio on All-Cause Mortality and Hospitalization in Elder Men and Women

Table 3 displays the relative effect of harboring one to 6 of the worst [ie, highest, H/TS ratios quartiles of each measured hormone

(DHEA, DHEAS, E₂, IGF-1, FT, and TT)] on mortality and hospitalization risks taking 0 and 1 as reference.

Overall, this statistical model shows that having more ratios in the worst quartile results in an increased risk of hospitalization and death. Specifically, women who have 2 or more ratios in the worst quartile have a significantly higher risk (~2-fold) of hospitalization and death. Furthermore, when women had more than 3 ratios in the worst quartiles, death and hospitalization risk increased by 3- or 4-fold ($P < .01$). However, when men are in the same situation neither the death nor the hospitalization risk are increased significantly, and only when men have more than 3 ratios in the worst quartile they increase the risk of death by 3-fold (Table 3).

Discussion

The main finding of this study relies on the development of a functional model that relates hormonal levels and muscle strength with hospitalization and mortality risk in elders. This demonstrates the main role that muscle function plays in the relationship between the hormonal status and the hospitalization and death probability, which is often overlooked in the literature. Moreover, this model can

Table 3
Logistic Regression Models for Death and Hospitalization in Elderly Women and Men Regarding the Ratio H/TS and Hormone Concentration Regarding the Corresponding Worst Quartile Classification

	Women				Men			
	Death		Hospitalization		Death		Hospitalization	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Ratio								
Score = 0 or 1	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Score = 2 or 3	2.16 (1.06–4.40)	<.05	1.76 (1.04–2.99)	<.05	1.73 (0.9–3.33)	.103	1.20 (0.72–2.02)	.483
Score >3	4.61 (1.72–12.37)	<.01	2.64 (1.28–5.43)	<.01	3.02 (1.24–7.36)	<.05	0.81 (0.38–1.71)	.575
Hormone concentration								
Score = 0 or 1	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Score = 2 or 3	0.42 (0.19–0.92)	<.05	0.69 (0.41–1.17)	.174	0.73 (0.38–1.4)	.337	0.94 (0.58–1.54)	.815
Score >3	0.35 (0.1–1.25)	.105	0.67 (0.29–1.55)	.352	0.56 (0.16–1.95)	.362	0.96 (0.4–2.35)	.936

CI, confidence intervals; E₂, 17β-estradiol; OR, odds ratio.

The model shows the relative effect of harboring any of the worst H/TS ratios quartiles or hormone concentrations quartiles on mortality and hospitalization risks. Score = 0 or 1: none or 1 ratio/hormone in the highest quartile, reference; score = 2 or 3: 2 or 3 ratios/hormone in the highest quartile; Score = 3 or 4: 3 or 4 ratio/hormone in the highest quartile. Women highest hormone concentration quartiles: IGF-1 ≥146, FT ≥0.93, TT ≥0.66, E₂ ≥30.1, DHEA ≥9, and DHEAS ≥116. Men highest hormone concentration quartiles: IGF-1 ≥156, FT ≥9.21, TT ≥5.76, E₂ ≥46.74, DHEA ≥8, and DHEAS ≥176. Women highest ratio hormone concentration/TS quartiles: IGF-1/TS ≥3.12, FT/TS ≥0.023, and TT/TS ≥0.013, E₂/TS ≥0.71, DHEA/TS ≥0.213, and DHEAS/TS ≥2.90. Men highest ratio hormone concentration/TS quartiles: IGF-1/TS ≥2.08, FT/TS ≥0.14, TT/TS ≥0.08, E₂/TS ≥0.65, DHEA/TS ≥0.11, and DHEAS/TS ≥2.63. Model adjusted by age, PASE, hip and waist perimeters, and Charlson index for each sex.

be taken into consideration as a way to correctly classify patients considered for hormonal therapy.

General theory of aging states that there is a progressive decline in hormonal anabolism with aging. This results in a deregulation that affects multiple systems (ie, somatopause [decrease in GH by the pituitary gland and IGF-1 from the liver]; menopause and andropause [decreased E_2 from the ovaries and testosterone from the testicles]; and adrenopause [decreased production of DHEA and DHEAS from the suprarenal glands]).²⁴ This central dysregulation, explains (in part) the progressive loss of muscle mass and increase in fat mass that occurs with aging.^{25–27} However, the relationship among low hormonal concentrations and poor health outcomes is not always constant. Studies in aged populations show an unexplained U-shaped or J-shaped curve between hormonal levels and adverse health events.^{13,18,19} The results obtained in this investigation evidence the main role that skeletal muscle function (expressed as the ability to generate force) exerts on hormone, death, and hospitalization relationships. Logistic regression models depicted in Tables 2 and 3 show that whenever the balance between force and hormonal concentrations is disrupted (disproportionate increase in the ratio between hormone level and force), both death and hospitalization probabilities are significantly increased.

Hormonal Dysregulation from a Muscle Function Point of View

Muscle mass balance is a complex coordinated interaction between (1) anabolic signals activated by insulin, IGF-1, GH, and androgens, and (2) catabolism, which is stimulated by glucocorticoids, reactive oxygen species, and proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α , interleukin-1, interleukin-6, and interferon- γ . Furthermore, the inevitable reduction in skeletal muscle mass and associated loss of strength occurs even in the healthy elderly.⁸ Thus, aging has also been related to the loss of functionality of several anabolic pathways in human skeletal muscle. Evidence of lower androgen receptor messenger RNA expression, as well as GH/IGF-1 messenger RNA expression and protein abundance in response to a training stimulus is seen in aged skeletal muscle.^{28–30} The downregulation in the pathways governing muscle growth in aged skeletal muscle suggests a local insensitivity to the action of those hormones, as has been reported before.^{31,32} Thus, a disproportionate rise in systemic anabolic hormone concentrations would be the key to detect a local receptor-like insensitivity, as has been demonstrated with leptin in relation to the amount of muscle leptin receptors mediated signaling.³³ In consequence, a highly deteriorated muscle signaling, at the receptor amount or downstream at signaling level, would imply higher systemic hormonal concentrations necessary to maintain muscle mass balance.

It is important to notice that muscle maximal voluntary contraction and force production better predict physical dependence and mortality than muscle size³⁴; highlighting neuromuscular control of movement, which is significantly affected by age, as another major player in relation to muscle mass and contractile function quality.³⁵ Moreover, anabolic actions in skeletal muscle are also mediated by muscle surface mechanoreceptors, which are able to translate neuromuscular mechanical actions into discrete signaling pathways.³⁶ Accordingly, the functional model can help to identify persons with peripheral dysregulation. The hormonal term ($\ln [IGF-1^3]$), independent of force, expresses intrinsic and protector effect of the hormone and assesses the impact in the probability of death and hospitalization derived from the level of hormone age-related decline. The other term ($\ln [IGF-1/TS]$; hormone level conditioned to force) could be considered as an indirect estimator of muscular insensitivity to hormonal action.

Functional Models and the Importance of Strength Measurements to Predict the Association of Hormone Levels with Hospitalization and/or Mortality

Many epidemiologic studies associating age-related decline in hormone levels with mortality lead to the hypothesis that hormone supplementation (DHEAS, testosterone, E_2 , GH) may induce beneficial effects on functional outcomes (physical fitness) and changes in body composition, especially increasing muscle mass.^{37–39} For example, restoring testosterone to youthful levels is shown to increase synthesis of myofibrillar proteins, total body cell mass, and muscle strength.⁴⁰ Unfortunately, there is a high risk of side effects with these treatments, including adverse cardiovascular events and prostate hypertrophy.⁴¹ To deal with the potential failure of sex hormone replacement treatment, the correct selection of potential candidates is essential. Some authors point to other factors such as the correct selection of route of administration and dosage, type of interventions (intermittent vs continuous), the use of selective androgen receptor modulators, and the combination with nutritional supplementation and exercise.⁴² Our study can help to identify persons whose peripheral anabolic function is disturbed in whom treatment with exercise interventions are mandatory.

More than a refined model to forecast health events, where muscle strength is the main component, our study provides a new approach to understanding the relationship between anabolic hormones and health events and help to explain the U-shaped curve of adverse health events. Moreover, the study identified participants in whom the hormonal supplementation could have a poor or bad effect because receptor and postreceptor fields are disturbed. These participants with high H/TS ratio could improve with exercise intervention.

This study has some strengths. First, data source is a population study with an elevated number of patients where muscle strength was measured in upper and lower extremities. Second, the models are controlled for important confounders as physical activity levels. However, the study has some weaknesses. First, the hormone level and strength were measured at the same time; therefore, we cannot establish a causal explanation between them. Second, muscle function is not only the expression of muscle strength; important aspects such as neural (central) activation, fatigability, and motor control are also implicated. Furthermore, the magnitude of importance of each aspect may be muscle specific and, therefore, TS is only an indirect estimator of muscle function.

With our study, we aimed to better classify patients according to their muscle function together with their sex-hormone levels rather than hormone levels alone. Taking into consideration muscle function (strength measurements) will allow the clinician to indirectly check the local anabolic status to identify potential insensitivity to the action of the hormones, which would, on the other hand, produce an adverse effect if supplemented.

References

1. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985) 2003; 95:1717–1727.
2. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22:110–116.
3. Chung JY, Kang HT, Lee DC, et al. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: A focus on sarcopenic obesity. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:270–278.
4. Khan KM, Thompson AM, Blair SN, et al. Sport and exercise as contributors to the health of nations. *Lancet* 2012;380:59–64.
5. Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: An endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10:11–14.
6. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature reviews. Endocrinology* 2012;8:457–465.

7. Favier FB, Benoit H, Freyssen D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *Pflugers Archiv* 2008;456:587–600.
8. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M168–M173.
9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. *Am J Med* 2014;127:547–553.
10. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: The aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med* 2007;167:2249–2254.
1. Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F, et al. The concept of multiple hormonal dysregulation. *Acta bio-medica Atenei Parmensis* 2010;81:19–29.
2. Carcaillon L, Blanco C, Alonso-Bouzon C, et al. Sex differences in the association between serum levels of testosterone and frailty in an elderly population: The Toledo Study for Healthy Aging. *PLoS One* 2012;7:e32401.
3. Cappola AR, Xue QL, Walston JD, et al. DHEAS levels and mortality in disabled older women: The Women's Health and Aging Study I. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2006;61:957–962.
4. Carcaillon L, Garcia-Garcia FJ, Tresguerres JA, et al. Higher levels of endogenous estradiol are associated with frailty in postmenopausal women from the toledo study for healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2898–2906.
5. Rudman D, Mattson DE. Serum insulin-like growth factor I in healthy older men in relation to physical activity. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:71–76.
6. Wakai K, Suzuki K, Ito Y, et al. Time spent walking or exercising and blood levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3): A large-scale cross-sectional study in the Japan Collaborative Cohort study. *APJCP* 2009;10:23–27.
7. O'Donnell AB, Travison TG, Harris SS, et al. Testosterone, dehydroepiandrosterone, and physical performance in older men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:425–431.
8. Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response meta-regression: Circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2912–2920.
9. Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: The French 3C cohort study. *Maturitas* 2013;75:282–288.
10. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *The J Nutr Health Aging* 2011;15:852–856.
1. Katz JN, Chang LC, Sangha O, et al. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care* 1996;34:73–84.
2. Ottenbacher KJ, Branch LG, Ray L, et al. The reliability of upper- and lower-extremity strength testing in a community survey of older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1423–1427.
3. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, et al. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1524–1531.
24. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419–424.
25. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:3–13.
26. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocrine Rev* 2012;33:314–377.
27. Morley JE, Malmstrom TK. Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:391–405.
28. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: Mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* 2010;205:201–210.
29. Poole CN, Roberts MD, Dalbo VJ, et al. Megalin and androgen receptor gene expression in young and old human skeletal muscle before and after three sequential exercise bouts. *J Strength Conditioning Res* 2011;25:309–317.
30. Ahäainen M, Pollanen E, Ronkainen PH, et al. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age* 2012;34:1249–1260.
31. Sonntag WE, Csiszar A, deCabo R, et al. Diverse roles of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in mammalian aging: Progress and controversies. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2012;67:587–598.
32. Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2012;67:1140–1152.
33. Guadalupe-Grau A, Larsen S, Guerra B, et al. Influence of age on leptin induced skeletal muscle signalling. *Acta physiologica* 2014;211:214–228.
34. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2006;61:72–77.
35. Clark DJ, Fielding RA. Neuromuscular contributions to age-related weakness. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2012;67:41–47.
36. Hornberger TA. Mechanotransduction and the regulation of mTORC1 signaling in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1267–1276.
37. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437–448.
38. Sattler FR. Growth hormone in the aging male. Best practice and research. *Clin Endocrinol Metab* 2013;27:541–555.
39. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1891–1900.
40. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995;269:E820–E826.
41. Lunenfeld B, Arver S, Moncada I, et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care. *Aging Male* 2012;15:187–197.
42. Velders M, Diel P. How sex hormones promote skeletal muscle regeneration. *Sports Med* 2013;43:1089–1100.

DISCUSIÓN

1. Primer artículo

Nuestro trabajo profundiza en el conocimiento entre el rendimiento cognitivo y la fragilidad, entendida como un continuo de la robustez a la fragilidad. El estudio evalúa de manera integral diferentes dominios cognitivos en una población libre de demencia y evidencia una relación entre el grado de fragilidad, utilizando tres escalas diferentes, y el número y grado de dominios deteriorados. Los resultados del estudio actual apoyan cómo la fragilidad se asocia con un menor rendimiento cognitivo, independientemente de la edad, sexo y nivel educativo. También observamos que el comportamiento del rendimiento cognitivo es peor con un peor grado de fragilidad, independientemente del fenotipo utilizado. Además, nuestra investigación identificó que los dominios cognitivos más afectados fueron la memoria, el aprendizaje, la fluidez verbal, la secuenciación, la inhibición motora y la cognición global.

Estudios anteriores han demostrado que un mayor nivel de fragilidad física / funcional se asocia con una disminución en la cognición global [81, 113]. Otros han documentado el efecto de la fragilidad en dominios cognitivos específicos[22], y la mayoría de ellos sugieren que la función ejecutiva y la atención son las áreas cognitivas más susceptibles al deterioro en la fragilidad. Sin embargo, el trabajo realizado por Wu et al. mostró que los sujetos frágiles tenían un 2,55 veces mayor riesgo de deterioro de la memoria, sin embargo, el deterioro de la memoria no fue significativa en los individuos pre-frágiles[114]. Nuestro trabajo es en parte coherente con estos resultados, ya que las tareas del sistema ejecutivo como la secuenciación, la inhibición motora y la fluidez verbal se ven claramente afectadas, aunque en el test de dígitos no encontramos asociación significativa. Un hallazgo de especial interés es la relación de la fragilidad con la memoria y el aprendizaje. Aunque la memoria a corto y largo plazo se ven ambas afectadas, es la memoria a largo plazo la que se ve más afectada en las primeras etapas de la fragilidad, excepto para el FI.

Nuestro estudio no excluye deterioro cognitivo leve, entidad que se ha visto asociada a la fragilidad o a dimensiones de ella, [115-116] por lo cual no se puede excluir una relación causal inversa[117]. Sin embargo, la relación entre el deterioro cognitivo y la fragilidad parece ser bidireccional e íntima. Buchman et al.[53] después de un seguimiento de seis años demostró una correlación entre ambas entidades después de ajustar por factores de confusión significativos. Por ello, es posible que ambas entidades participen de un mismo espectro sindrómico y de bases fisio y neuropatológicas, en parte comunes. Esto puede ser de particular interés ya que los tratamientos actuales para el deterioro cognitivo / demencia sólo consiguen un efecto limitado en el control de los síntomas. En este sentido, el propio Buchman (2014) muestra que la fragilidad explica el 50% de la varianza del declinar cognitivo y tras la necropsia, observó que las alteraciones estructurales del cerebro (enfermedad de Alzheimer / patología, etc.) explicaban sólo un 30%, surgiendo así la hipótesis que una parte no desdeñable del deterioro cognitivo puede ser de origen funcional relacionado con la fragilidad y, por tanto, reversible.

Hay evidencia creciente de que la fragilidad o sus componentes, incluyendo la velocidad de la marcha lenta y la fuerza de agarre débil, se asocian con declinar cognitivo tanto en pacientes con demencia como en una situación preclínica [118-119]. Por esta razón, la fragilidad puede ser considerada como un marcador temprano de la declinar cognitivo / demencia. En este sentido, nuestro estudio muestra que la alteración cognitiva en áreas estratégicas (por ejemplo, memoria a largo plazo, aprendizaje) en sujetos pre-frágiles puede ser un marcador temprano de la afectación cerebral dependiente de la fragilidad y ser tributario de intervenciones dirigidas a reducir la transición a fragilidad y, por lo tanto, a retrasar la progresión del deterioro cognitivo. Algunos de los mecanismos en los que se basa esta relación patógena y los objetivos terapéuticos son la neuropatología cerebral, la desregulación hormonal, el riesgo cardiovascular y los factores psicológicos[120-121]. Aunque se necesitan más ensayos, algunos estudios ya adelantan el beneficio de ciertas intervenciones sobre la fragilidad y la cognición. Por ejemplo,

en el trabajo de Langlois[69], incluyó a sujetos frágiles y no frágiles en un programa de ejercicio intensivo, y observó una mejora significativa no sólo en la capacidad física, sino también en el rendimiento cognitivo.

Nuestro estudio es transversal, motivo por el cual no podemos establecer una relación temporal entre fragilidad y las alteraciones cognitivas. Sin embargo, presenta algunas fortalezas, entre ellas destaca su diseño poblacional que incorpora tres enfoques diferentes para medir la fragilidad. Hasta el momento, no existe un patrón oro de fragilidad, pensamos que este enfoque aumenta la robustez de nuestro modelo ya que cada una de las escalas evalúa aspectos complementarios de fragilidad. Asimismo, un análisis adicional ajustado por el índice de Charlson no mostró cambios significativos controlando una posible relación entre el desempeño cognitivo y un "estado general de salud" relacionado con la comorbilidad (datos no mostrados). Además, el deterioro cognitivo está muy bien tipificado, a través de la extensa evaluación neuropsicológica de múltiples dominios cognitivos relevantes. Por último, el estudio se realizó en una población libre de demencia, en la que los puntos de corte en el MMSE fueron previamente evaluados y adaptados a nuestra población de bajo nivel educativo [122] con sólo el 0,57% de falsos negativos en la detección de demencia.

2. Segundo artículo

Los resultados de este estudio muestran como novedad que la disfunción ejecutiva es un poderoso predictor de fragilidad en el anciano, asimismo corrobora en población anciana mediterránea los resultados obtenidos en estudios previos en cuanto a que el rasgo ejecutivo es un buen predictor de eventos adversos de salud en mayores de 65 años sin deterioro cognitivo.

Nuestro estudio muestra una conspicua relación entre disfunción ejecutiva (DE) y fragilidad. Existe una evidencia científica creciente que pone de manifiesto la relación entre deterioro

cognitivo/demencia[78, 80, 118], no obstante, hasta el momento no se ha analizado si los distintos dominios cognitivos están implicados en el desarrollo de fragilidad. El patrón que emerge de los estudios transversales sugiere que la velocidad de la marcha o fuerza de prensión son los componentes de la fragilidad que más se asocian con la función cognitiva. Así, en una revisión reciente [93] los autores observaron que la atención y el deterioro de la función ejecutiva se asocian con fuerza de prensión débil y con velocidad de la marcha más lenta. En este sentido, otros autores[119] identificaron que, en individuos sin demencia, una función ejecutiva preservada protege del deterioro en la velocidad de marcha, y Gothe et. al., en un ensayo clínico aleatorizado, determinó que la función ejecutiva predice el rendimiento funcional tras 12 meses de ejercicio físico[123]. Sin embargo, la asociación puede variar dependiendo de la edad de presentación. Un estudio realizado por Robertson mostró que no todos los dominios cognitivos se deterioran de forma simultánea en los frágiles. Observó que la función ejecutiva se relacionó con la fragilidad sólo en el grupo de mayores de 75 años, mientras que la memoria podía estar asociada con la fragilidad sólo en el grupo de entre 50 y 65 años.

Nuestros resultados manifiestan, a nivel basal, una potente relación entre el rasgo disejecutivo y la fragilidad; llamativamente, el salto en la fuerza de la asociación se muestra ya en el segundo mejor quintil indicando que pequeñas alteraciones en la función ejecutiva son acompañadas de un incremento sustancial en la probabilidad de padecer fragilidad (OR >10), independiente de la edad, sexo o carga de comorbilidad. Este fenómeno requiere alguna explicación. Una de ellas, podría ser que la presencia de depresión podría actuar como un factor de confusión, ya que por una parte es expresión de disfunción ejecutiva [124] y por otra puede influir en las mediciones de performance física y concretamente está íntimamente relacionada con alguno de sus criterios (fatiga), no obstante cuando se incluyó en el modelo el rasgo depresivo (GDS) no modificó significativamente los resultados. Por otra parte la asociación puede ser genuina, y puede ser la expresión de algún determinante común. Así, es sabido que el sedentarismo y la obesidad

visceral son factores de riesgo de disfunción vascular [125] que es un determinante mayor de disfunción ejecutiva y a la vez son factores de riesgo de sarcopenia en el anciano [126].

Este trabajo se profundiza en la relación entre la cognición y la fragilidad e identifica la disfunción ejecutiva como predictor de fragilidad con un riesgo creciente de casi cuatro veces según el peor quintil ($p = 0,03$). Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que muestra esta asociación en una población mayor de 65 años sin deterioro cognitivo. Sólo hay un estudio reciente de 331 mujeres mayores de 70 años (Women's Health and Aging Study II) con un alto nivel funcional, que ha mostrado resultados similares [127]. En él, se ha visto que el rendimiento en el Trail Making Test (TMT B) una prueba habitual de función ejecutiva se asocia con riesgo de aparición de fragilidad, encontrando que la disfunción ejecutiva es un predictor más potente que la memoria para detectar a pacientes en riesgo.

La relación puede tener varias explicaciones, por una parte algún síntoma de disfunción ejecutiva como la apatía es un factor asociado al sedentarismo y a la obesidad [128], que como hemos comentado son determinantes de sarcopenia en el anciano. Por otra parte, la alteración en las estructuras que dan soporte al sistema ejecutivo está asociada a signos importantes de la fragilidad. Así, se ha visto que el menor tamaño de la materia gris del área prefrontal y temporal y la mayor presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular y ganglios basales se asocian a lentitud en la marcha y a menor masa y fuerza muscular [129].

En este sentido, la disfunción ejecutiva podría ser considerada como una manifestación precoz de la fragilidad. Finalmente, se puede argüir también que, ambas entidades pueden estar en la misma cascada etiopatogénica, desencadenada por factores de riesgo comunes, pudiendo afectarse el SNC más precozmente que el músculo [130].

Al igual que otros estudios [131-132], nuestros resultados muestran que el índice de disfunción ejecutiva es un potente predictor de mortalidad y discapacidad, aunque no de hospitalización. De especial interés es su relación con la discapacidad ya que es uno de los principales

determinantes de la calidad de vida del anciano. Existen suficientes evidencias, que muestran que un pobre rendimiento cognitivo, es precursor de limitaciones funcionales y de dependencia en ABVD o en AIVD[133]. Pocos estudios han evaluado la contribución específica de cada dominio cognitivo al desarrollo de discapacidad. Varios estudios transversales y alguno longitudinal sugieren que la disfunción ejecutiva en particular determina una mayor probabilidad de presentar dificultades funcionales[134]. Congruente con estos resultados, este trabajo muestra que por cada punto de incremento en la evaluación ejecutiva, se incrementa cerca de un 8% el riesgo de perder una AVD básicas en el periodo de seguimiento, asimismo aquellos sujetos no dependientes en AVD básicas que están en el peor quintil tienen dos veces más de riesgo de perder una o más AVD básicas durante el mismo periodo. Estos resultados proponen a la DE como un factor principal en la vía hacia la discapacidad en el anciano. El mecanismo de acción no es unívoco. Por una parte, la DE afecta precozmente a la performance de los miembros inferiores[135], el cuál es predictor de discapacidad[136]. Por otra, es un predictor de deterioro cognitivo y demencia[137-138], entidades que explican una buena parte de la dependencia en el anciano. Finalmente, el presente trabajo apoya que la fragilidad puede ser una estación intermedia entre la DE y la discapacidad.

Este estudio muestra algunas fortalezas y debilidades. Entre las primeras destaca el carácter poblacional, el amplio tamaño muestral y la naturaleza longitudinal del estudio que limitan los sesgos de los resultados. Asimismo, la utilización de test neuropsicológicos habituales en la práctica clínica, y de medidas de fragilidad ampliamente extendidas dan consistencia a los resultados. Entre las debilidades, la más relevante es la ausencia de un tercer corte transversal que posibilitaría evaluar mejor las transiciones en la vía hacia la discapacidad, motivo por el cual son aún necesarios más estudios que establezcan la dirección y el sentido de la relación entre disfunción ejecutiva, fragilidad y discapacidad. Por otro lado, en algunos análisis (Digit span categorizado) el poder estadístico no era adecuado y la evaluación de los resultados

era contradictoria. Sin embargo, el análisis de la variable no categorizada mostró suficiente poder para interpretar resultados fiables.

3. Tercer artículo

El principal hallazgo de este estudio se basa en el desarrollo de un modelo funcional que relaciona los niveles hormonales y la fuerza muscular con la hospitalización y riesgo de mortalidad en ancianos. Esto demuestra el papel principal que desempeña la función muscular en la relación entre el estado hormonal y la probabilidad de hospitalización y muerte, que a menudo pasa desapercibido en la literatura. Además, este modelo ayudaría a clasificar correctamente a los pacientes en los que se considere la terapia hormonal.

Teorías generales del envejecimiento indican que hay un descenso progresivo de las hormonas anabólicas con la edad. Esto da lugar a una desregulación que afecta a múltiples sistemas (es decir, la somatopausia [disminución de la GH producida por la glándula pituitaria e IGF-1 producido por el hígado]; menopausia y andropausia [disminución de E₂ producida en los ovarios y testosterona producida en los testículos]; y la adrenopausia [disminución de la producción de DHEA y DHEAS por las glándulas suprarrenales] [139]. Esta desregulación central, explica en parte la pérdida progresiva de masa muscular y el aumento masa de grasa que se produce con el envejecimiento [140-142]. Sin embargo, la relación entre las bajas concentraciones hormonales y las consecuencias negativas para la salud no siempre son constantes. Los estudios realizados en mayores, muestran una curva en forma de U o en forma de J entre los niveles hormonales y los eventos adversos de salud [143-145]. Los resultados obtenidos en esta investigación evidencian el papel principal que ejerce la función del músculo esquelético (expresado como capacidad de generar fuerza) en la relación entre la situación hormonal, la muerte y la hospitalización. Los modelos de regresión logística (tabla 2 y 3), muestran que cuando existe un desequilibrio entre la fuerza y la concentración hormonal (aumento

desproporcionado de la ratio nivel hormonal-fuerza), las probabilidades de muerte y hospitalización aumentan de forma significativa.

Desregulación hormonal desde un punto de vista de la función muscular

El balance de la masa muscular es una compleja interacción coordinada entre 1) señales anabólicas, activadas por la insulina, IGF-1, GH y andrógenos, y 2) el catabolismo, estimulado por glucocorticoides, especies reactivas del oxígeno, y citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral α , la interleucina-1, interleucina-6 e interferón- γ . Además, incluso en ancianos sanos, se produce de forma ineludible la pérdida de la masa y fuerza muscular [146]. Por tanto, el envejecimiento también se ha relacionado con pérdida de la funcionalidad de diversas vías anabólicas de músculo esquelético [147-149].

Se sabe que en el músculo esquelético envejecido hay una menor expresión de ARN mensajero del receptor de andrógenos, así como del ARN mensajero de GH/IGF-1 y de la cantidad de proteínas en respuesta al entrenamiento. La disminución de la actividad en las vías que regulan el crecimiento muscular del músculo esquelético en los mayores, sugiere que existe una resistencia local a la acción de las hormonas [150-151]. Así pues, un aumento desproporcionado de las concentraciones de hormonas anabólicas sería la clave para detectar la resistencia de un receptor local, como se ha demostrado con la leptina, donde la cantidad de receptores musculares de leptina median la intensidad de la señalización [152]. En consecuencia, una señalización muscular muy deteriorada, ya sea por el número de receptores o por un nivel señalización muy debilitada, implicaría mayores concentraciones hormonales sistémicas necesarias para mantener el balance muscular.

Es importante destacar que la contracción muscular máxima voluntaria y la producción de fuerza predicen mejor la dependencia física y la mortalidad que el tamaño del músculo [153]; y es conocido que el control neuromuscular del movimiento, que está significativamente afectado por la edad, es fundamental en la relación de la masa muscular y una función contráctil de

calidad [154]. Además, la acción anabólica, está también mediada por mecanorreceptores de la superficie muscular, los cuales son capaces de traducir acciones neuromusculares mecánicas en señalización de las vías [155]. En consecuencia, el modelo funcional puede ayudar a identificar a personas con desregulación periférica. El término hormonal (\ln [IGF-1]), independiente de la fuerza, expresa el efecto intrínseco y protector de la hormona y evalúa el impacto en la probabilidad de muerte y hospitalización derivada de la disminución del nivel hormonal relacionado con la edad. Dicho de otro modo, (\ln [IGF-1/TS], nivel de hormona condicionado a la fuerza) podría ser considerado como un estimador indirecto de la resistencia a la acción hormonal.

Modelos Funcionales y la importancia de las medidas de fuerza para predecir la asociación de niveles hormonales con hospitalización y/o mortalidad

Muchos estudios epidemiológicos que asocian la disminución de los niveles hormonales con la mortalidad llevan a la hipótesis de que la suplementación hormonal (DHEAS, testosterona, E_2 , GH) puede inducir efectos beneficiosos sobre los resultados funcionales (aptitud física) y cambios en la composición corporal, aumentando principalmente la masa muscular [156-158]. Por ejemplo, reponer la testosterona a niveles juveniles ayuda a aumentar la síntesis de las proteínas miofibrilares, la masa total de las células del cuerpo y la fuerza muscular [159]. Desafortunadamente, existe un alto riesgo de efectos secundarios con estos tratamientos, incluyendo eventos adversos cardiovasculares e hipertrofia prostática [160]. Para evitar el posible fracaso de la terapia de sustitución hormonal, es esencial seleccionar correctamente a los potenciales candidatos. Algunos autores señalan otros factores, como la selección de la dosificación y la vía de administración correcta, la posología (intermitente vs continuo), el uso de andrógenos selectivos y la combinación con suplementos nutricionales y ejercicio [161]. Nuestro estudio puede ayudar a identificar a las personas cuya función anabólica periférica está alterada y en quiénes las medidas de intervención con ejercicio son obligatorias.

Más que un modelo refinado para pronosticar eventos adversos de salud, donde la fuerza es el principal componente, nuestro estudio proporciona un nuevo enfoque de la relación entre las hormonas anabólicas y eventos de salud, y ayuda a explicar la curva en forma de U de los eventos de salud adversos. Además, el estudio identificó a participantes en los que estaría contraindicada la suplementación hormonal, porque los receptores y post-receptores están alterados. Estos participantes con un ratio alto H/TS podrían mejorar con ejercicio.

Este estudio tiene algunas fortalezas. En primer lugar, es un estudio poblacional con un número elevado de pacientes, donde se midió la fuerza muscular en las extremidades superiores e inferiores. En segundo lugar, los modelos están controlados por factores de confusión importantes como el nivel de actividad física. Sin embargo, el estudio tiene algunas debilidades. En primer lugar, el nivel hormonal y la fuerza se midieron al mismo tiempo; por lo tanto, no podemos establecer una relación causal entre ellos. Segundo, la función muscular no es sólo la expresión de la fuerza muscular; aspectos importantes como activación neuronal (central), la fatigabilidad y el control motor también están implicados. Además, la magnitud de de cada aspecto puede ser específico de cada musculo y, por lo tanto, TS es sólo un estimador indirecto de la función muscular.

CONCLUSIONES

1. Primer artículo

Hemos demostrado la íntima relación entre la fragilidad y la cognición, que se manifiesta ya en las primeras etapas de la fragilidad. Esta relación puede identificar a los pacientes con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia que podrían beneficiarse de un enfoque alternativo basado en un tratamiento de múltiples componentes de la fragilidad. La importancia en el establecimiento del curso temporal del deterioro cognitivo en la fragilidad radica en su capacidad para clasificar mejor a los pacientes y predecir los resultados adversos y el pronóstico, así como seleccionar la estrategia terapéutica. Así, las diferentes definiciones de la fragilidad, tanto el fenotipo físico como otros índices que también abarcan dimensiones médicas, sociales o cognitivas, son predictores importantes de la demencia a largo plazo.

2. Segundo artículo

Los resultados de este trabajo muestran que la disfunción ejecutiva puede ser considerada un precursor de fragilidad y discapacidad. Este hecho es de especial interés, ya que la disfunción ejecutiva puede iniciar la vía hacia la discapacidad en el anciano, constituyéndose por ello, como una etapa crítica para la intervención en personas mayores. Hasta ahora la función ejecutiva era frecuentemente excluida de la evaluación geriátrica en la práctica clínica general por ser una tarea ardua que invalidaba su utilización como cribado de pacientes en riesgo. Este estudio muestra que el análisis global de la función ejecutiva predice mejor los resultados de salud a corto medio plazo que una evaluación parcial, es decir, elemento por elemento. Por lo tanto, el déficit acumulativo, obtenido a partir de la suma de la evaluación de cuatro de tareas ejecutivas habituales en la práctica clínica, que se puede administrar de una manera rápida y sencilla, mejora la capacidad predictiva de cada prueba individualmente. Con un gasto mínimo, clasifica sujetos en riesgo de fragilidad y discapacidad tributarios de programas de intervención.

3. Tercer artículo

Con nuestro estudio, se buscó clasificar mejor a los pacientes de acuerdo a su función muscular y a sus niveles de hormonas sexuales, que solamente con los niveles hormonales. Tener en cuenta la función muscular (medidas de fuerza) permitirá al clínico conocer de forma indirecta el estado anabólico local e identificar la posible resistencia a la acción de las hormonas, lo que, por otra parte, si suplementamos desencadenaría un efecto indeseable.

BIBLIOGRAFIA

1. Abellán García, A., A. Ayala García, and R. Pujol Rodríguez, *Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos*. Informes de Envejecimiento en Red, 2017. **15**: p. 48.
2. Sagardui-Villamor, J., et al., *Trends in disability and disability-free life expectancy among elderly people in Spain: 1986-1999*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. **60**(8): p. 1028-34.
3. Fries, J.F., *Aging, natural death, and the compression of morbidity*. N Engl J Med, 1980. **303**(3): p. 130-5.
4. Jagger, C., et al., *Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a cross-national meta-regression analysis*. Lancet, 2008. **372**(9656): p. 2124-31.
5. Anton, S.D., et al., *Successful aging: Advancing the science of physical independence in older adults*. Ageing Res Rev, 2015. **24**(Pt B): p. 304-27.
6. Loneragan, E.T. and J.R. Krevans, *A national agenda for research on aging*. N Engl J Med, 1991. **324**(25): p. 1825-8.
7. Strawbridge, W.J., et al., *Successful aging: predictors and associated activities*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(2): p. 135-41.
8. Britton, A., et al., *Successful aging: the contribution of early-life and midlife risk factors*. J Am Geriatr Soc, 2008. **56**(6): p. 1098-105.
9. Lemon, B.W., V.L. Bengtson, and J.A. Peterson, *An exploration of the activity theory of aging: activity types and life satisfaction among in-movers to a retirement community*. J Gerontol, 1972. **27**(4): p. 511-23.
10. Albert, S.M., J. Bear-Lehman, and S.J. Anderson, *Declines in mobility and changes in performance in the instrumental activities of daily living among mildly disabled community-dwelling older adults*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015. **70**(1): p. 71-7.
11. Elcoroaristizabal Martin, X., et al., *[Genetic profiles of longevity and healthy cognitive aging in nonagenarians from the Basque Country]*. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2011. **46**(4): p. 217-22.
12. Lloyd-Sherlock, P., et al., *Population ageing and health*. Lancet, 2012. **379**(9823): p. 1295-6.
13. Clegg, A., et al., *Frailty in elderly people*. Lancet, 2013. **381**(9868): p. 752-62.
14. At, J., et al., *Frailty and the prediction of dependence and mortality in low- and middle-income countries: a 10/66 population-based cohort study*. BMC Med, 2015. **13**: p. 138.
15. Rockwood, K., et al., *Frailty in elderly people: an evolving concept*. CMAJ, 1994. **150**(4): p. 489-95.
16. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(3): p. M146-56.
17. Fried, L.P., et al., *Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009. **64**(10): p. 1049-57.
18. Walston, J., et al., *Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(6): p. 991-1001.
19. Morley, J.E., et al., *Frailty consensus: a call to action*. J Am Med Dir Assoc, 2013. **14**(6): p. 392-7.
20. Fried, L.P., et al., *Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004. **59**(3): p. 255-63.
21. Garcia-Garcia, F.J., et al., *The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging*. J Nutr Health Aging, 2011. **15**(10): p. 852-6.

22. Robertson, D.A., et al., *Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(11): p. 2118-24.
23. Fried, L.P., et al., *The Cardiovascular Health Study: design and rationale*. Ann Epidemiol, 1991. **1**(3): p. 263-76.
24. Gobbens, R.J., et al., *In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts*. J Am Med Dir Assoc, 2010. **11**(5): p. 338-43.
25. Rockwood, K. and A. Mitnitski, *Frailty in relation to the accumulation of deficits*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007. **62**(7): p. 722-7.
26. Subra, J., et al., *The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gerontopole*. J Nutr Health Aging, 2012. **16**(8): p. 714-20.
27. Morley, J.E., T.K. Malmstrom, and D.K. Miller, *A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans*. J Nutr Health Aging, 2012. **16**(7): p. 601-8.
28. Garcia-Garcia, F.J., et al., *A new operational definition of frailty: the Frailty Trait Scale*. J Am Med Dir Assoc, 2014. **15**(5): p. 371 e7-371 e13.
29. Collard, R.M., et al., *Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(8): p. 1487-92.
30. Kojima, G., *Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc, 2015. **16**(11): p. 940-5.
31. Theou, O., et al., *Exploring the relationship between national economic indicators and relative fitness and frailty in middle-aged and older Europeans*. Age Ageing, 2013. **42**(5): p. 614-9.
32. Harris, T.B., et al., *Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly*. Am J Med, 1999. **106**(5): p. 506-12.
33. Hubbard, R.E., et al., *Inflammation and frailty measures in older people*. J Cell Mol Med, 2009. **13**(9B): p. 3103-9.
34. Ershler, W.B. and E.T. Keller, *Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty*. Annu Rev Med, 2000. **51**: p. 245-70.
35. Leng, S.X., et al., *IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults*. Age Ageing, 2011. **40**(4): p. 475-81.
36. Garcia-Garcia, F.J., J.L. Larrion Zugasti, and L. Rodriguez Manas, *[Frailty: a phenotype under review]*. Gac Sanit, 2011. **25 Suppl 2**: p. 51-8.
37. Carcaillon, L., et al., *Higher levels of endogenous estradiol are associated with frailty in postmenopausal women from the toledo study for healthy aging*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(8): p. 2898-906.
38. O'Connell, M.D., et al., *Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men?* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 454-8.
39. Varadhan, R., et al., *Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. **63**(2): p. 190-5.
40. Schmidt, M., et al., *Inflammation and sex hormone metabolism*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1069**: p. 236-46.
41. Guadalupe-Grau, A., et al., *Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging*. J Am Med Dir Assoc, 2017. **18**(3): p. 234-239.
42. Shardell, M., et al., *Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009. **64**(1): p. 69-75.
43. Shardell, M., et al., *Serum 25-Hydroxyvitamin D, Plasma Klotho, and Lower-Extremity Physical Performance Among Older Adults: Findings From the InCHIANTI Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015. **70**(9): p. 1156-62.
44. Campbell, S. and C. Szoeki, *Pharmacological Treatment of Frailty in the Elderly*. Journal of Pharmacy Practice and Research, 2009. **39**(2): p. 147-151.

45. Fougere, B., et al., *Air Pollution modifies the association between successful and pathological aging throughout the frailty condition*. Ageing Res Rev, 2015. **24**(Pt B): p. 299-303.
46. Newman, A.B., et al., *Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(3): p. M158-66.
47. Strandberg, T.E., et al., *Geriatric syndromes--vascular disorders?* Ann Med, 2013. **45**(3): p. 265-73.
48. Afilalo, J., et al., *Role of frailty in patients with cardiovascular disease*. Am J Cardiol, 2009. **103**(11): p. 1616-21.
49. Alonso-Bouzon, C., et al., *Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging*. Age (Dordr), 2014. **36**(1): p. 495-505.
50. Kim, H.J., et al., *Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease*. Neurology, 2015. **85**(1): p. 63-70.
51. Jokinen, H., et al., *Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27**(4): p. 384-91.
52. Chen, W.T., et al., *Reduced cerebellar gray matter is a neural signature of physical frailty*. Hum Brain Mapp, 2015. **36**(9): p. 3666-76.
53. Buchman, A.S., et al., *Brain pathology contributes to simultaneous change in physical frailty and cognition in old age*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014. **69**(12): p. 1536-44.
54. Hogan, D.B., C. MacKnight, and H. Bergman, *Models, definitions, and criteria of frailty*. Aging Clin Exp Res, 2003. **15**(3 Suppl): p. 1-29.
55. Abellan van Kan, G., et al., *The assessment of frailty in older adults*. Clin Geriatr Med, 2010. **26**(2): p. 275-86.
56. Sternberg, S.A., et al., *The identification of frailty: a systematic literature review*. J Am Geriatr Soc, 2011. **59**(11): p. 2129-38.
57. Vermeiren, S., et al., *Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc, 2016. **17**(12): p. 1163 e1-1163 e17.
58. Boyd, C.M., et al., *Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women*. Am J Med, 2005. **118**(11): p. 1225-31.
59. Trevisan, C., et al., *Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study*. J Am Geriatr Soc, 2017. **65**(1): p. 179-184.
60. Yamada, M. and H. Arai, *Predictive Value of Frailty Scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults*. J Am Med Dir Assoc, 2015. **16**(11): p. 1002 e7-11.
61. Buigues, C., et al., *Frailty syndrome and pre-operative risk evaluation: A systematic review*. Arch Gerontol Geriatr, 2015. **61**(3): p. 309-21.
62. Gill, T.M., et al., *Transitions between frailty states among community-living older persons*. Arch Intern Med, 2006. **166**(4): p. 418-23.
63. Fernandez-Garrido, J., et al., *Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: a systematic review*. Arch Gerontol Geriatr, 2014. **59**(1): p. 7-17.
64. Commission, T.E., *The 2012 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the 27 EU Member States (2010-2060)*. 2012.
65. Peterson, M.D., et al., *Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis*. Ageing Res Rev, 2010. **9**(3): p. 226-37.
66. Yamada, M., et al., *Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults*. J Am Med Dir Assoc, 2012. **13**(6): p. 507-11.
67. Singh, N.A., et al., *Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial*. J Am Med Dir Assoc, 2012. **13**(1): p. 24-30.

68. Theou, O., et al., *The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review*. J Aging Res, 2011. **2011**: p. 569194.
69. Langlois, F., et al., *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): p. 400-4.
70. Revenig, L.M., et al., *Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining preoperative variables predictive of poor surgical outcomes*. J Am Coll Surg, 2013. **217**(4): p. 665-670 e1.
71. Gillis, C., et al., *Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer*. Anesthesiology, 2014. **121**(5): p. 937-47.
72. Cawood, A.L., M. Elia, and R.J. Stratton, *Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements*. Ageing Res Rev, 2012. **11**(2): p. 278-96.
73. Milne, A.C., et al., *Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD003288.
74. Ng, T.P., et al., *Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial*. Am J Med, 2015. **128**(11): p. 1225-1236 e1.
75. Seino, S., et al., *Effects of a multifactorial intervention comprising resistance exercise, nutritional and psychosocial programs on frailty and functional health in community-dwelling older adults: A randomized, controlled, cross-over trial*. Geriatr Gerontol Int, 2017.
76. Cesari, M., et al., *The need of operational paradigms for frailty in older persons: the SPRINTT project*. Aging Clin Exp Res, 2017. **29**(1): p. 3-10.
77. Panza, F., et al., *Targeting Cognitive Frailty: Clinical and Neurobiological Roadmap for a Single Complex Phenotype*. J Alzheimers Dis, 2015. **47**(4): p. 793-813.
78. Avila-Funes, J.A., 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): p. 453-61.
79. Buchman, A.S., et al., *Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly*. Psychosom Med, 2007. **69**(5): p. 483-9.
80. Auyeung, T.W., et al., *Physical frailty predicts future cognitive decline - a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults*. J Nutr Health Aging, 2011. **15**(8): p. 690-4.
81. Mitnitski, A., et al., *Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: a comparison of three frailty measures*. J Nutr Health Aging, 2011. **15**(10): p. 863-7.
82. Solfrizzi, V., et al., *Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging*. Alzheimers Dement, 2013. **9**(2): p. 113-22.
83. Maggio, M., et al., *The hormonal pathway to cognitive impairment in older men*. J Nutr Health Aging, 2012. **16**(1): p. 40-54.
84. Rosano, C., A.L. Marsland, and P.J. Gianaros, *Maintaining brain health by monitoring inflammatory processes: a mechanism to promote successful aging*. Aging Dis, 2012. **3**(1): p. 16-33.
85. Streit, W.J., *Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date?* Trends Neurosci, 2006. **29**(9): p. 506-10.
86. Elias, M.F., et al., *Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study*. Neurobiol Aging, 2005. **26 Suppl 1**: p. 11-6.
87. McGough, E.L., et al., *Dimensions of physical frailty and cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment*. Ann Phys Rehabil Med, 2013. **56**(5): p. 329-41.
88. Avila-Funes, J.A., et al., *Vascular Cerebral Damage in Frail Older Adults: The AMImage Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017.

89. Collard, R.M., et al., *Frailty as a predictor of the incidence and course of depressed mood*. J Am Med Dir Assoc, 2015. **16**(6): p. 509-14.
90. Andrew, M.K. and K. Rockwood, *Social vulnerability predicts cognitive decline in a prospective cohort of older Canadians*. Alzheimers Dement, 2010. **6**(4): p. 319-325 e1.
91. Arts, M.H., et al., *Physical Frailty and Cognitive Functioning in Depressed Older Adults: Findings From the NESDO Study*. J Am Med Dir Assoc, 2016. **17**(1): p. 36-43.
92. Rosano, C., et al., *Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults*. Age Ageing, 2012. **41**(1): p. 58-64.
93. Canevelli, M., M. Cesari, and G.A. van Kan, *Frailty and cognitive decline: how do they relate?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. **18**(1): p. 43-50.
94. Dos Santos Picanco, L.C., et al., *Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment*. Curr Med Chem, 2016.
95. Gill, T.M., et al., *Trajectories of disability in the last year of life*. N Engl J Med, 2010. **362**(13): p. 1173-80.
96. Rodriguez-Artalejo, F. and L. Rodriguez-Manas, *The frailty syndrome in the public health agenda*. J Epidemiol Community Health, 2014. **68**(8): p. 703-4.
97. Ritt, M., K.G. Gassmann, and C.C. Sieber, *Significance of frailty for predicting adverse clinical outcomes in different patient groups with specific medical conditions*. Z Gerontol Geriatr, 2016. **49**(7): p. 567-572.
98. Shem Tov, L. and I. Matot, *Frailty and anesthesia*. Curr Opin Anaesthesiol, 2017.
99. Makary, M.A., et al., *Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients*. J Am Coll Surg, 2010. **210**(6): p. 901-8.
100. Finn, M. and P. Green, *The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(8): p. 653-6.
101. Robinson, T.N., et al., *Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare cost following colorectal surgery in older adults*. Am J Surg, 2011. **202**(5): p. 511-4.
102. Schuit, A.J., et al., *Validity of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): according to energy expenditure assessed by the doubly labeled water method*. J Clin Epidemiol, 1997. **50**(5): p. 541-6.
103. Guadalupe-Grau, A., et al., *Association of regional muscle strength with mortality and hospitalisation in older people*. Age Ageing, 2015. **44**(5): p. 790-5.
104. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
105. Katz, J.N., et al., *Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review?* Med Care, 1996. **34**(1): p. 73-84.
106. Solomon, P.R., et al., *A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease*. Arch Neurol, 1998. **55**(3): p. 349-55.
107. del Ser Quijano, T., et al., *[Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70]*. Neurologia, 2004. **19**(7): p. 344-58.
108. Peña-Casanova, J., *Programa integrado de exploración neuropsicológica - test barcelona: bases teóricas, objetivos y contenidos*. Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología, 1991. **11**(2): p. 66-79.
109. Kaplan, E., H. Goodglass, and S. Weintraub, *Boston naming test*. 1983, Philadelphia: Lea & Febiger.
110. Dubois, B., et al., *The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside*. Neurology, 2000. **55**(11): p. 1621-6.
111. Katz, S., et al., *Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function*. Jama, 1963. **185**: p. 914-9.
112. Lawton, M.P. and E.M. Brody, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist, 1969. **9**(3): p. 179-86.

113. Chen, S., et al., *Global cognitive performance and frailty in non-demented community-dwelling older adults: Findings from the Sasaguri Genkimon Study*. *Geriatr Gerontol Int*, 2016. **16**(6): p. 729-36.
114. Wu, Y.H., et al., *Cognitive Function in Individuals With Physical Frailty but Without Dementia or Cognitive Complaints: Results From the I-Lan Longitudinal Aging Study*. *J Am Med Dir Assoc*, 2015. **16**(10): p. 899 e9-16.
115. Boyle, P.A., et al., *Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons*. *J Am Geriatr Soc*, 2010. **58**(2): p. 248-55.
116. Delrieu, J., et al., *Neuropsychological Profile of "Cognitive Frailty" Subjects in MAPT Study*. *J Prev Alzheimers Dis*, 2016. **3**(3): p. 151-159.
117. Feng, L., 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*, 2016.
118. Kulmala, J., et al., *Association between frailty and dementia: a population-based study*. *Gerontology*, 2014. **60**(1): p. 16-21.
119. Holtzer, R., et al., *The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve*. *J Am Geriatr Soc*, 2012. **60**(11): p. 2093-8.
120. Robertson, D.A., G.M. Savva, and R.A. Kenny, *Frailty and cognitive impairment--a review of the evidence and causal mechanisms*. *Ageing Res Rev*, 2013. **12**(4): p. 840-51.
121. Halil, M., et al., *Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment*. *J Nutr Health Aging*, 2015. **19**(3): p. 276-83.
122. Escribano-Aparicio, M.V., et al., *Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo*. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 1999. **34**(6): p. 319-326.
123. Gothe, N.P., et al., *Executive function processes predict mobility outcomes in older adults*. *J Am Geriatr Soc*, 2014. **62**(2): p. 285-90.
124. Gansler, D.A., et al., *Role of Executive Dysfunction and Dysexecutive Behavior in Late-Life Depression and Disability*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015. **23**(10): p. 1038-45.
125. Viridis, A., *Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation*. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016.
126. Briocche, T. and S. Lemoine-Morel, *Oxidative Stress, Sarcopenia, Antioxidant Strategies and Exercise: Molecular Aspects*. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(18): p. 2664-78.
127. Gross, A.L., et al., *Declines and Impairment in Executive Function Predict Onset of Physical Frailty*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016. **71**(12): p. 1624-1630.
128. Desouza, C.V., et al., *Role of apathy in the effectiveness of weight management programmes*. *Diabetes Obes Metab*, 2012. **14**(5): p. 419-23.
129. Srikanth, V., et al., *Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study*. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 175-80.
130. Williams, P.G., Y. Suchy, and H.K. Rau, *Individual differences in executive functioning: implications for stress regulation*. *Ann Behav Med*, 2009. **37**(2): p. 126-40.
131. Blackwood, J., et al., *Relationships Between Performance on Assessments of Executive Function and Fall Risk Screening Measures in Community-Dwelling Older Adults*. *J Geriatr Phys Ther*, 2016. **39**(2): p. 89-96.
132. Vazzana, R., et al., *Trail Making Test predicts physical impairment and mortality in older persons*. *J Am Geriatr Soc*, 2010. **58**(4): p. 719-23.
133. Dodge, H.H., et al., *Cognitive impairment as a strong predictor of incident disability in specific ADL-IADL tasks among community-dwelling elders: the Azuchi Study*. *Gerontologist*, 2005. **45**(2): p. 222-30.
134. McGuire, L.C., E.S. Ford, and U.A. Ajani, *Cognitive functioning as a predictor of functional disability in later life*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006. **14**(1): p. 36-42.

135. McKinnon, N.B., M. Montero-Odasso, and T.J. Doherty, *Motor unit loss is accompanied by decreased peak muscle power in the lower limb of older adults*. *Exp Gerontol*, 2015. **70**: p. 111-8.
136. Perera, S., et al., *Gait Speed Predicts Incident Disability: A Pooled Analysis*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016. **71**(1): p. 63-71.
137. Yoshitake, T., et al., *Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study*. *Neurology*, 1995. **45**(6): p. 1161-8.
138. Oveisgharan, S. and V. Hachinski, *Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the canadian study of health and aging*. *Arch Neurol*, 2010. **67**(2): p. 187-92.
139. Lamberts, S.W., A.W. van den Beld, and A.J. van der Lely, *The endocrinology of aging*. *Science*, 1997. **278**(5337): p. 419-24.
140. Maggio, M., F. Lauretani, and G.P. Ceda, *Sex hormones and sarcopenia in older persons*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013. **16**(1): p. 3-13.
141. Giannoulis, M.G., et al., *Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones?* *Endocr Rev*, 2012. **33**(3): p. 314-77.
142. Morley, J.E. and T.K. Malmstrom, *Frailty, sarcopenia, and hormones*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013. **42**(2): p. 391-405.
143. Cappola, A.R., et al., *DHEAS levels and mortality in disabled older women: the Women's Health and Aging Study I*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. **61**(9): p. 957-62.
144. Burgers, A.M., et al., *Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(9): p. 2912-20.
145. Soisson, V., et al., *A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study*. *Maturitas*, 2013. **75**(3): p. 282-8.
146. Rantanen, T., et al., *Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000. **55**(3): p. M168-73.
147. Perrini, S., et al., *The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis*. *J Endocrinol*, 2010. **205**(3): p. 201-10.
148. Poole, C.N., et al., *Megalyn and androgen receptor gene expression in young and old human skeletal muscle before and after three sequential exercise bouts*. *J Strength Cond Res*, 2011. **25**(2): p. 309-17.
149. Ahtiainen, M., et al., *Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women*. *Age (Dordr)*, 2012. **34**(5): p. 1249-60.
150. Sonntag, W.E., et al., *Diverse roles of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in mammalian aging: progress and controversies*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012. **67**(6): p. 587-98.
151. Horstman, A.M., et al., *The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012. **67**(11): p. 1140-52.
152. Guadalupe-Grau, A., et al., *Influence of age on leptin induced skeletal muscle signalling*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014. **211**(1): p. 214-28.
153. Newman, A.B., et al., *Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. **61**(1): p. 72-7.
154. Clark, D.J. and R.A. Fielding, *Neuromuscular contributions to age-related weakness*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012. **67**(1): p. 41-7.
155. Hornberger, T.A., *Mechanotransduction and the regulation of mTORC1 signaling in skeletal muscle*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011. **43**(9): p. 1267-76.

156. Baumgartner, R.N., *Body composition in healthy aging*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **904**: p. 437-48.
157. Sattler, F.R., *Growth hormone in the aging male*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(4): p. 541-55.
158. Hildreth, K.L., et al., *Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(5): p. 1891-900.
159. Urban, R.J., et al., *Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis*. Am J Physiol, 1995. **269**(5 Pt 1): p. E820-6.
160. Lunenfeld, B., et al., *How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care*. Aging Male, 2012. **15**(4): p. 187-97.
161. Velders, M. and P. Diel, *How sex hormones promote skeletal muscle regeneration*. Sports Med, 2013. **43**(11): p. 1089-100.

ANEXO

a) Anexo 1. Tabla de Rasgo de Fragilidad (FTS)

Dominio	Item	Criterio	Puntuación
Balance Energético	Índice de Masa Corporal (IMC)		≤18,5, y ≥35=4; 30-34=2, resto=0
	Pérdida de peso	4,5 kg o más	4,5 kg o más SI =4; NO = 0
	Obesidad Abdominal	Circunferencia de cintura (cm)	Hombres ≥102 y Mujeres ≥88 = 4, rest = 0
Nutrición	Niveles de albúmina sérica (mg/dl)	quintiles	≤ 4,1 = 4 ; >4,1 a ≤ 4,3 = 3 ; > 4,3 a ≤ 4,4 =2; > 4,4 a ≤ 4,5 =1; > 4,5 = 0
Actividad	PASE	quintiles	≤ 25,7 = 4 ; >25,7 a ≤50,7 = 3; >50,7 a ≤75,7 =2; >75,7 a ≤105,7 =1; >105,7 = 0
Sistema Nervioso	Fluencia verbal (nº de animales en 60")	quintiles: según nivel educativo	NE: ≤ 10= 4; >10 to ≤ 13= 3; >13 to ≤ 15 =2; > 15 to ≤ 17 =1; >17=0 EPI: ≤ 11= 4 ; >11 to ≤ 13= 3; >13 to ≤15 =2; >15 to ≤ 18 =1; >18 = 0 EP+: ≤ 13 = 4 ; >13 to ≤16 = 3; > 16 to ≤18 =2; >18 to ≤22 =1; >22 = 0
	Test de Romberg progresivo	SPPB criterios	0 mejor resultado 4 peor resultado
Sistema Vascular	Índice Brazo-Tobillo (IBT)	Según riesgo de mortalidad atribuido al IBT (1)	IBT ≤ 0,70 =4; 0,71-0,80 =3; 0,81-0,90 = 2; 0,91-1,10 =1; 1,11-1,40 = 0; >1,4 = 1
Debilidad	Fuerza de prensión (Kg)	Quintiles, ajustados por sexo y cuartil de IMC.	H.IMC_Q1: ≤ 19 = 4 ; >19 to ≤ 25 = 3; > 25 to ≤ 29 =2; > 29 to ≤ 35 =1; > 35 = 0 H.IMC_Q2: ≤ 22 = 4 ; >22 to ≤ 28 = 3; > 28 to ≤ 30 =2; > 30 to ≤ 36 =1; > 36 = 0 H.IMC_Q3: ≤ 22 = 4 ; >22 to ≤ 26 = 3; > 26 to ≤ 32 =2; > 32 to ≤ 37 =1; > 37 = 0 H.IMC_Q4: ≤ 22 = 4 ; >22 to ≤ 27 = 3; > 27 to ≤ 32 =2; > 32 to ≤ 38 =1; > 38 = 0 M.IMC_Q1: ≤ 10,4 =4; >10,4 to ≤14 =3; >14 to ≤ 17 =2; > 17 to ≤ 20 =1; > 20 = 0 M.IMC_Q2: ≤ 12 = 4 ; >12 to ≤ 16 = 3; >16 to ≤ 19 =2; >19 to ≤ 21,5 =1; >21,5 = 0 M.IMC_Q3: ≤ 11 = 4 ; >11 to ≤ 15 = 3; >15 to ≤ 18 =2; >18 to ≤ 21 =1; > 21 = 0 M.IMC_Q4: ≤ 12 = 4 ; >12 to ≤ 15 = 3; >15 to ≤ 18 = 2; >18 to ≤ 21 =1; > 21 = 0
	Fuerza de extensión rodilla (kg)	Quintiles, ajustados por sexo y cuartil de IMC .	H.IMC_Q1: ≤ 7,5 =4; >7,5 to ≤ 10,6 =3; >10,6 to ≤ 14,7 =2; >14,7 to ≤ 19,5 =1; >19,5 = 0 H.IMC_Q2: ≤ 9,1 =4; >9,1 to ≤ 12,7 =3; >12,7 to ≤ 18,7 =2; >18,7 to ≤ 23,6 =1; >23,6 = 0 H.IMC_Q3: ≤ 8,2 =4; >8,2 to ≤ 11,6 =3; >11,6 to ≤ 16,3 =2; >16,3 to ≤ 22,8 =1; >22,8 = 0 H.IMC_Q4: ≤ 8,9 =4; >8,9 to ≤ 12,9 =3; >12,9 to ≤ 16,7 =2; >16,7 to ≤ 23,9 =1; >23,9 = 0 M.IMC_Q1: ≤ 5,5 =4; >5,5 to ≤ 7,8 = 3; > 7,8 to ≤ 10,4 =2; >10,4 to ≤ 16,1 =1; >16,1 = 0 M.IMC_Q2: ≤ 6,8 =4; >6,8 to ≤ 9,4 = 3; > 9,4 to ≤ 12,5 =2; >12,5 to ≤ 16,9 =1; >16,9 = 0 M.IMC_Q3: ≤ 6,3 =4; >6,3 to ≤ 9,0 = 3; > 9,0 to ≤ 12,6 =2; >12,6 to ≤ 18,0 =1; >18,0 = 0 M.IMC_Q4: ≤ 5,7 =4; >5,7 to ≤ 8,2 = 3; > 8,2 to ≤ 11,5 = 2; >11,5 to ≤ 16,7 =1; >16,7 = 0
Resistencia	Test de la silla: (número de veces que se levanta en 30")	Quintiles, ajustados por sexo y cuartil de IMC .	H.IMC_Q1: ≤ 9 = 4 ; > 9 to ≤ 11 = 3; > 11 to ≤ 12 = 2; > 12 to ≤ 15 =1; > 15 = 0 H.IMC_Q2: ≤ 9 = 4 ; > 9 to ≤ 11 = 3; > 11 to ≤ 13 = 2; > 13 to ≤ 15 =1; > 15 = 0 H.IMC_Q3: ≤ 9 = 4 ; > 9 to ≤ 10 = 3; > 10 to ≤ 12 = 2; > 12 to ≤ 15 =1; > 15 = 0 H.IMC_Q4: ≤ 8 = 4 ; > 8 to ≤ 10 = 3; > 10 to ≤ 12 = 2; > 12 to ≤ 13 =1; > 13 = 0 M.IMC_Q1: ≤ 8 = 4 ; > 8 to ≤ 10 = 3; > 10 to ≤ 11 = 2; > 11 to ≤ 14 =1; > 14 = 0 M.IMC_Q2: ≤ 8 = 4 ; > 8 to ≤ 10 = 3; > 10 to ≤ 11 =2; > 11 to ≤ 14 =1; > 14 = 0 M.IMC_Q3: ≤ 8 = 4 ; > 8 to ≤ 10 = 3; > 10 to ≤ 11 =2; > 11 to ≤ 13 =1; > 13 = 0 M.IMC_Q4: ≤ 8 = 4 ; > 8 to ≤ 9 = 3; > 9 to ≤ 11 =2; > 11 to ≤ 13 =1; > 13 = 0 No puede levantarse ni una vez = 5 (hombres y mujeres)
Lentitud	Velocidad de la marcha (velocidad en caminar 3 m) Unidades: m/seg	Quintiles, ajustados por cuartil de altura	H_Q1: ≤ 0,37 = 4; >0,37 to ≤ 0,50 =3; >0,50 to ≤ 0,60 = 2; >0,60 to ≤ 0,75 =1; >0,75 = 0 H_Q2: ≤ 0,42 = 4; >0,42 to ≤ 0,50 =3; >0,50 to ≤ 0,60 =2; >0,60 to ≤ 0,75 =1; >0,75 = 0 H_Q3: ≤ 0,46 = 4; >0,46 to ≤ 0,60 =3; >0,60 to ≤ 0,61 =2; >0,61 to ≤ 0,75 =1; >0,75 = 0 H_Q4: ≤ 0,50 = 4; >0,50 to ≤ 0,60 =3; >0,60 to ≤ 0,71 =2; >0,71 to ≤ 0,75 =1; >0,75 = 0

Anexo 1. Escala Rasgo de Fragilidad: Dominios y criterios.

Abreviaturas:

NE (no escolarización); EPI (Estudios primarios incompletos), EP+ (Estudios primarios o más)

H: Hombres; M: Mujeres

Q: cuartil

H: Altura

H.IMC_Q1: primer cuartil de IMC (hombres)

H_Q1: Primer cuartil de altura

(1) Fowkes' Metanalysis (35)

b) Anexo 2. Índice de Fragilidad de Rockwood

Índice de Fragilidad de Rockwood		Índice de Fragilidad ETES	Puntuación Índice de Fragilidad de ETES
1. Ayuda para Baño	el mismo	SI = 1, No = 0	
2. Ayuda para vestirse	el mismo	SI = 1, No = 0	
3. Ayuda para transferencias	el mismo	SI = 1, No = 0	
4. Ayuda para movilizarse alrededor de la casa	el mismo	SI = 1, No = 0	
5. Ayuda para comer	el mismo	SI = 1, No = 0	
6. Ayuda para el Aseo	el mismo	SI = 1, No = 0	
7. Ayuda para retrete	el mismo	SI = 1, No = 0	
8. Ayuda para subir escaleras	el mismo	SI = 1, No = 0	
9. Ayuda para levantar 10 libras	el mismo	SI = 1, No = 0	
10. Ayuda para compras	el mismo	SI = 1, No = 0	
11. Ayuda con las tareas domésticas	el mismo	SI = 1, No = 0	
12. Ayuda en la preparación de comidas	el mismo	SI = 1, No = 0	
13. Ayuda para la toma de medicación	el mismo	SI = 1, No = 0	
14. Ayuda para manejar sus finanzas	el mismo	SI = 1, No = 0	
15. Pérdida de 10 libras en el último año	el mismo	SI = 1, No = 0	
16. Autopercepción de salud	el mismo	Muy mala = 1, Mala = 0.75, Regular = 0.5, Buena = 0.25, Muy Buena = 0	
17. Cuanto ha cambiado su salud en el último año	el mismo	Mucho mejor=0, Mejor = 0.25 igual, Peor = 0.75, Mucho Peor = 1	
18. Estar en cama al menos medio día debido a su salud (último mes)	Durante el pasado mes ha ido o le ha visitado su médico por un problema de salud?	Ninguna vez=0, Una vez =0.5, Dos veces o más=1	
19. Reducción de actividad usual -Actividad. Peor quintil del PASE	Actividad (Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), Peor quintil	Peor quintil=1, resto=0	
20. Caminar fuera	el mismo	Ninguna vez=0, Una o dos veces =0.5, tres veces o más=1	
21. Sentir que cada cosa era un esfuerzo	el mismo	Mayor parte del tiempo = 1, Alguna vez = 0.5, Raramente = 0	
22. Sentirse deprimido	Sentirse deprimido o ansioso	No =0, Moderadamente =0.5, Mucho=1	
23. Sentirse feliz	el mismo	Muy o bastante feliz=0, Ni feliz ni infeliz=0.5, Muy o bastante infeliz=1	
24. Sentirse solo	Puede hablar de sus problemas con familiares o amigos?	Nunca o casi nunca =0, Algunas veces=0.5, Siempre o casi siempre=1	
25. Problemas para poner en marcha las tareas	Puede usted hacer cualquier cosa que se proponga?	Nunca o casi nunca =0, Algunas veces=0.5, Siempre o casi siempre=1	
26. Presión Arterial elevada	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
27. Infarto Agudo de Miocardio	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
28. Insuficiencia cardiaca	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
29. Accidente Cerebrovascular Agudo	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
30. Cáncer	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
31. Diabetes	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
32. Artritis/artrosis	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
33. Enfermedad Pulmonar Crónica	el mismo	SI = 1, Sospecha=0.5, No=0	
34. MMSE	el mismo	<10 = 1, 11-17 = 0.75, 18-20 = 0.5, 20-24 = 0.25, >24 = 0	
35. Peak Flow	Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) (litros)	<1.39	
36. Fuerza en el hombro	el mismo	hombres< 10.84 =1, Mujeres: < 6.4 =1, Other values=0	
37. IMC	el mismo	<18.5, ≥ 30 =1, 25-30 =0.5, otros valores=0	
38. Fuerza en la mano	el mismo	Peor quintil por sexo y cuartil de IMC (ver tabla 4)	
39. Velocidad de la marcha a paso normal	el mismo	Peor quintil por cuartil de altura (ver tabla 4)	
40. Velocidad de la marcha a paso rápido	Equilibrio	1 = pies juntos 0-9 segundos o no puede, 0 resto	