

Lastre Meza, K., Allegri, R., & Barceló Martínez, E. (2025, septiembre-diciembre). Redes neuronales y funcionamiento cognitivo en la fragilidad: Una revisión sistemática de la literatura.

Revista Virtual Universidad Católica del Norte, (76), 295-328.

<https://www.doi.org/10.35575/rvucn.n76a11>

Redes neuronales y funcionamiento cognitivo en la fragilidad: Una revisión sistemática de la literatura

Neural Networks and Cognitive Functioning in Frailty: A Systematic Review of the Literature

Karina Lastre Meza

Estudiante de Doctorado en Neurociencia Cognitiva Aplicada
Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Sucre
Sincelejo, Colombia

karina.lastre@unisucra.edu.co

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0713-1578>

CvLAC:

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001362417

Ricardo Allegri

Phd. En Neurociencia Cognitiva
Instituto Neurológico FLENI
Buenos Aires, Argentina

rallegri@fleni.org.ar

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7166-1234>

CvLAC:

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001047442

Ernesto Barceló Martínez

Phd. En Neurociencia Cognitiva
Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de la Costa
Barranquilla, Colombia

ebarcelo1@cuc.edu.co

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5881-4654>

CvLAC:

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000817465

Recibido: 31 de octubre de 2024

Evaluado: 2 de junio de 2025

Aprobado: 6 de agosto de 2025

Tipo de artículo: Revisión



Resumen

La fragilidad se presenta como un factor de riesgo clave para la disfunción cognitiva en adultos mayores. El propósito de la revisión sistemática es sintetizar la evidencia disponible en los últimos 11 años sobre la relación entre la fragilidad, los cambios en las redes neuronales y el funcionamiento cognitivo en personas mayores. La búsqueda sistemática y manual avanzada se lleva a cabo en las bases de datos Scopus, PubMed, Science Direct y Google Scholar; se establecen criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos más relevantes, analizando su calidad metodológica y pertinencia. Como resultado, 22 artículos se utilizan para la síntesis narrativa, 15 describen los cambios en las redes neuronales en el fenómeno de la fragilidad y 8 informan sobre el funcionamiento cognitivo. Se concluye que la fragilidad en los adultos mayores se asocia con alteraciones significativas en la materia blanca del cerebro, cambios volumétricos en la corteza cerebral y atrofia cerebral, lo que se refleja en un patrón neuropsicológico que compromete la cognición global. Este fenómeno se caracteriza por una pronunciada disfunción ejecutiva y deficiencia en la atención.

Palabras clave: Adulto mayor; Cognición; Fragilidad; Red Neuronal.

Abstract

Frailty is presented as a key risk factor for cognitive dysfunction in older adults. The purpose of the systematic review is to synthesize the evidence available in the last 11 years on the relationship between frailty, changes in neural networks and cognitive functioning in older people. The systematic and advanced manual search is carried out in the Scopus, PubMed, Science Direct and Google Scholar databases; inclusion and exclusion criteria are established for the selection of the most relevant articles, analyzing their methodological quality and relevance. As a result, 22 articles are used for narrative synthesis, 15 describe changes in neural networks in the phenomenon of frailty and 8 report on cognitive functioning. It is concluded that frailty in older adults is associated with significant alterations in brain white matter, volumetric changes in the cerebral cortex, and cerebral atrophy, which is reflected in a neuropsychological pattern that compromises global cognition. This phenomenon is characterized by pronounced executive dysfunction and impaired attention.

Keywords: Older Adult; Cognition; Frailty; Neural Network.

Introducción

La fragilidad física se caracteriza por un aumento en la vulnerabilidad a problemas de salud, que pueden resultar en discapacidad, dependencia, hospitalización o muerte (Fried et al., 2001). Es el producto de la acumulación de múltiples problemas de salud (Rockwood et al., 2005) y la interacción de factores biopsicosociales (Gobbens et al., 2010). Se define por cinco componentes: pérdida de peso no intencionada, debilidad muscular, baja resistencia, escasa actividad física y lentitud al caminar, los cuales permiten clasificar a las personas en robustas, prefrágiles o frágiles, según el número de déficits (Clegg et al., 2013). Además, se han propuesto enfoques multidimensionales para una evaluación más completa, especialmente en personas con trastornos neurodegenerativos y deterioro cognitivo (Amanzio et al., 2017; Pilotto et al., 2020).

En cuanto a su prevalencia, esta varía según la región; estudios recientes alertan sobre su creciente aumento y sobre la importancia de adaptar las intervenciones de salud pública. En Europa, Manfredi et al. (2019) reportaron que la prevalencia de prefragilidad es del 42,9 %, con variaciones entre el 34,0 % en Austria y el 52,8 % en Estonia, mientras que la fragilidad afecta al 7,7 % de la población, con cifras que van desde el 3,0 %, en Suiza, hasta el 15,6 % en Portugal. En Asia, la prevalencia de fragilidad es del 20,5 %, variando según el método de evaluación (To et al., 2022). En América del Sur, Coelho-Junior et al. (2020) indicaron que la prefragilidad alcanza el 46,8 %, mientras que la fragilidad afecta al 21,7 %, superando las tasas observadas en Europa y Asia.

La fragilidad en la población geriátrica se ha vinculado con el deterioro cognitivo, observándose que una mayor fragilidad se asocia con un mayor declive en la memoria; las trayectorias de fragilidad se asociaron con el riesgo de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia (Thibeau et al., 2019; Wallace et al., 2021). De igual forma, el grado de fragilidad influye entre las puntuaciones de las pruebas cognitivas y su manifestación como enfermedad, y está relacionada con el funcionamiento cognitivo y los déficits neuropsicológicos en los mayores; hay quienes

señalan que los altos niveles de educación son un factor protector para la fragilidad y el deterioro cognitivo (Canevelli et al., 2019; Lee et al., 2023).

Algunos estudios sugieren que existe una desconexión entre el hipocampo y el cerebelo (Chung et al., 2021); otros autores indican degeneración de la sustancia blanca (Strömmer et al., 2020), al igual que una reducción en los patrones de sincronización en áreas corticales relevantes para la función motora (Suárez-Méndez et al., 2020). Por otra parte, hay quienes señalan asociaciones entre los volúmenes de materia gris y la marcha, tanto en el lóbulo frontal como en estructuras como el hipocampo (Allali et al., 2019; Beauchet et al., 2016) y una menor conectividad funcional en el área motora suplementaria, que se constituye en un indicador temprano del deterioro funcional en adultos mayores (Lammers et al., 2020),

En relación con el funcionamiento cognitivo, los pacientes frágiles a menudo presentan un rendimiento similar al observado en el deterioro cognitivo leve (DCL), especialmente en áreas como la función ejecutiva y la atención. Esto podría deberse a la acumulación de diversos factores de riesgo psicosociales y comorbilidades médicas (Kocagoncu et al., 2022). Se encontró una relación negativa entre la fragilidad y la memoria, la cognición global y la atención sostenida (Maguire et al., 2018), vinculado a la reducción de la integridad de la materia blanca, que a su vez se asocia con un menor rendimiento en áreas cognitivas como la memoria y la función ejecutiva (Luo et al., 2015; Ohlhauser et al., 2019). Así mismo, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento están asociadas con distintos aspectos de la marcha en personas mayores (Martin et al., 2013). En general, la fragilidad afecta negativamente la velocidad de procesamiento, la atención sostenida, la memoria de trabajo y la cognición global en los adultos mayores. De hecho, se demostró que el índice de fragilidad se correlaciona con un peor rendimiento cognitivo en esta población, lo que podría explicarse por el deterioro natural de las capacidades cognitivas, como la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, con el envejecimiento (Li et al., 2023; Zhou et al., 2024).

El envejecimiento conlleva un aumento en el riesgo de desarrollar condiciones clínicas complejas, entre ellas la fragilidad; un concepto clave en geriatría por la disminución de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos en la salud. Su importancia es aún mayor si se considera el rápido crecimiento de la población mayor de 60 años; en 2020, las personas mayores de 60 años ya superaban en número a los menores de cinco años. Se estima que, entre

2015 y 2050, este grupo etario pasará del 12 % al 22 % de la población mundial, y para el 2050, el 80 % de los adultos mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos (Organización Mundial de la Salud, 2024). La fragilidad mantiene una estrecha relación con el deterioro cognitivo, evidenciando una interacción bidireccional entre ambos procesos. Desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva, resulta pertinente explorar esta interacción, así como su impacto en la organización y el funcionamiento de las redes neuronales. Diversos estudios, han demostrado que la fragilidad física puede coexistir con alteraciones en la conectividad cerebral y en el procesamiento cognitivo, lo cual sugiere la existencia de mecanismos neurobiológicos comunes.

Por ello, incluir la fragilidad como variable de análisis en esta revisión sistemática permite identificar patrones diferenciales en las redes neuronales, con importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas. Además, este enfoque contribuye a una comprensión más profunda de los vínculos entre envejecimiento, cognición y neuroplasticidad, y apoya la toma de decisiones clínicas más ajustadas a las necesidades de una población cada vez más vulnerable.

Esta revisión tiene como objetivo analizar la evidencia más reciente sobre cómo la fragilidad influye en los cambios en las redes neuronales y en el funcionamiento cognitivo de las personas mayores. Los resultados obtenidos ofrecen una base para mejorar la práctica clínica y orientar políticas públicas que prevengan tanto la fragilidad como el deterioro cognitivo en la población geriátrica, para lo cual es crucial que los profesionales de la salud evalúen de manera regular el estado de fragilidad de los pacientes e implementen intervenciones dirigidas a aquellos con prefragilidad o fragilidad.

Esta revisión abordó las siguientes preguntas de investigación: ¿Qué evidencia existe sobre los cambios estructurales en las redes neuronales asociados a la fragilidad en personas mayores?, ¿Qué evidencia existe sobre los dominios cognitivos más afectados y su relación con las redes neuronales en personas mayores con fragilidad?

Método

Se llevó a cabo una revisión sistemática cualitativa de la literatura científica publicada sobre redes neuronales y funcionamiento cognitivo en la fragilidad. El desarrollo de esta revisión

se basó en las directrices de la declaración PRISMA y su lista de verificación de 27 ítems (Page et al., 2021). A continuación, se detalla el proceso de elaboración y cada una de sus fases.

Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión:

Estudios de investigación empírica, que incluyan la población de interés, que especifiquen la medición de los resultados y posean una buena calidad metodológica.

Que utilicen pruebas neuropsicológicas para describir el funcionamiento cognitivo.

Que hablen de redes neuronales y el funcionamiento cognitivo en la fragilidad.

Que utilicen técnicas de neuroimagen o neurofisiológicas para explicar los en regiones cerebrales implicadas en el fenómeno de la fragilidad.

Estudios publicados en inglés o español.

Publicados en los años: 2013-2023.

Criterios de exclusión:

Estudios que no estuvieran directamente relacionados con el tema de redes neuronales y funcionamiento cognitivo en la fragilidad.

Revisiones sistemáticas, actas de congresos, capítulos de libros, opiniones de expertos y cartas al editor, debido a que estos tipos de documentos no proporcionan datos primarios y pueden introducir sesgos de interpretación en la revisión; su inclusión podría duplicar resultados ya considerados en estudios primarios seleccionados, lo que comprometería la originalidad y precisión de los hallazgos.

Artículos cuyo texto completo no estaba disponible o que no abordaban la variable de estudio, los cuales fueron clasificados como irrelevantes para la revisión.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda inicial se realizó en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Science Direct, seleccionadas por su relevancia en las áreas de ciencias biomédicas y neurociencias. Para la identificación de palabras clave, se realizó una revisión preliminar de la literatura y se consultó

a expertos en el campo de la neurociencia cognitiva y envejecimiento. A partir de esta revisión, se seleccionaron términos específicos como “frailty”, “Cognitive Neuroscience” y “Connectionist Approaches”. Las búsquedas se efectuaron utilizando combinaciones de estos términos junto con operadores booleanos (por ejemplo, (Cognitive Neuroscience OR Neurosciences) AND (Connectionist OR Neural Network)) para asegurar la inclusividad de los resultados.

Se llevó a cabo una búsqueda avanzada utilizando cadenas de búsqueda más detalladas: (frailty OR Motoric cognitive risk syndrome, OR Physio-cognitive decline syndrome) AND (Cognitive Neuroscience OR Neurosciences OR Cognitive Function OR Cognitive Process OR Magnetic resonance imaging) AND (Connectionist OR Neural Network OR Cognitive Science OR Information Processing OR Artificial Neuron OR Connectionist Approaches). La búsqueda no estuvo restringida por criterios metodológicos para asegurar una cobertura amplia.

Se ejecutaron búsquedas manuales en Google Scholar y se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales, no se excluyeron estudios por idioma en esta etapa inicial; sin embargo, se aplicó un filtro de idioma en la fase de selección, limitando a inglés y español, garantizando la exhaustividad de la búsqueda y la minimización del sesgo de exclusión.

Selección de estudios

Tras importar los estudios recuperados en el gestor bibliográfico Mendeley y eliminar los duplicados, un investigador llevó a cabo la selección de los artículos potenciales para su análisis. Para ello, se utilizó una matriz de búsqueda preliminar que incluía: DOI, título del artículo, resumen, objetivo de la investigación y criterios de clasificación o exclusión. Los estudios preliminarmente seleccionados como relevantes fueron revisados en su totalidad en una segunda etapa, aplicando los mismos criterios.

Extracción de datos

La información de los artículos seleccionados se registró y organizó en una matriz de Búsqueda y Análisis. Esta matriz incluía: fuente de consulta, revista, cuartil de la revista, citación,

título, autores, año de publicación, resumen, palabras clave, objetivos, método, operacionalización de variables, diseño del estudio, método de muestreo, características de los participantes, país donde se realizó la investigación, principales recomendaciones y limitaciones.

Análisis de los datos

Una vez se realiza la extracción de los datos, se procede a analizar los datos mediante categorías como la región o país de publicación, diseño metodológico, población y muestra utilizada, junto con los instrumentos y estadística aplicada, además de los principales hallazgos encontrados como relevantes en cada artículo.

Posteriormente, se realizó una evaluación de sesgos a los estudios finales de la revisión sistemática, que por su variedad metodológica fue necesario emplear diferentes herramientas específicas para cada estudio. Así, para los diseños transversales, longitudinales, retrospectivos, prospectivos se empleó la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), cuyos criterios de evaluación comprenden: selección, comparabilidad, exposición y resultados. Para los diseños experimentales (con grupo control) se manejó la herramienta *Cochrane Risk of Bias Tool* (RoB 2.0), que estudia aleatorización, desviaciones de las intervenciones, datos de resultado. Finalmente, para los diseños observacionales y mixtos se utilizó la *JBICritical Appraisal Tools* (Joanna Briggs Institute) (Ver Tabla 1)

Tabla 1

Análisis de riesgo de Sesgo de los estudios incluidos

Autor	Herramienta	Riesgo de sesgo
Ezzati et al. (2015)	JBICritical Appraisal Tools	Bajo
Chen et al. (2015)	JBICritical Appraisal Tools	Moderado
Del Brutto et al. (2017)	JBICritical Appraisal Tools	Bajo
Wagshul et al. (2019)	JBICritical Appraisal Tools	Moderado
Sugimoto et al. (2019)	JBICritical Appraisal Tools	Bajo
Maidan et al. (2020)	Cochrane Risk of Bias Tool RoB 2.0	Alto
Amanzio et al. (2021)	Cochrane Risk of Bias Tool RoB 2.0	Moderado
Maguire et al. (2018)	JBICritical Appraisal Tools	Bajo
Canevelli (2024)	Escala de Newcastle-Ottawa	Moderado
Jayakodi et al. (2021)	Escala de Newcastle-Ottawa	Moderado
Wei et al. (2021)	Escala de Newcastle-Ottawa	Moderado

Osawa et al. (2021)	Cochrane Risk of Bias Tool RoB 2.0	Moderado
Wan et al. (2021)	Cochrane Risk of Bias Tool RoB 2.0	Moderado
Ogama et al. (2021)	Cochrane Risk of Bias Tool RoB 2.0	Moderado
Jordan et al. (2021)	JBICritical Appraisal Tools transversal:	Bajo
Zúñiga et al. (2023)	JBICritical Appraisal Tools Cohortes	Bajo
Yoshiura et al. (2022)	JBICritical Appraisal Tools Transversal	Bajo
Chou et al. (2019)	JBICritical Appraisal Tools Cohortes	Bajo
Shim et al. (2020)	JBICritical Appraisal Tools Transversales	Bajo
Zhao et al. (2020)	JBICritical Appraisal Estudios Cuantitativos	Moderado
Sugimoto et al. (2020)	Escala de Newcastle-Ottawa	Bajo
Chung et al. (2021)	JBICritical Appraisal Tools Transversales	Bajo

Consideraciones éticas

Esta investigación es relevante a nivel ético, porque cuenta con la validez científica suficiente respalda en la literatura y busca descubrir nuevas formas de beneficiar a los seres humanos en su bienestar físico y cognitivo para la consecución de un envejecimiento exitoso. Esta investigación no recolectó datos primarios en participantes; no obstante, responde a los principios éticos de la investigación científica asegurando el respeto a los derechos de autor, la propiedad intelectual, la responsabilidad en la sintetización de los resultados, la honestidad académica en los aportes propios, y la transparencia en todo el proceso de la construcción de la revisión sistemática.

Resultados

Se realizó una búsqueda inicial que arrojó 822 artículos. Luego, en la fase de cribado para la selección preliminar, se excluyeron 706 artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión, que fueron los siguientes: año de publicación (n=22), enfoque temático distinto (n=310), duplicidad en bases de datos (n=6), artículos de revisión (n=223), capítulos de libros (n=39), libros (n=53), y otras modalidades (n=52). Tras este proceso, se preseleccionaron 116 estudios distribuidos en las siguientes bases de datos: PubMed (61), Scopus (37) y Science Direct (18).

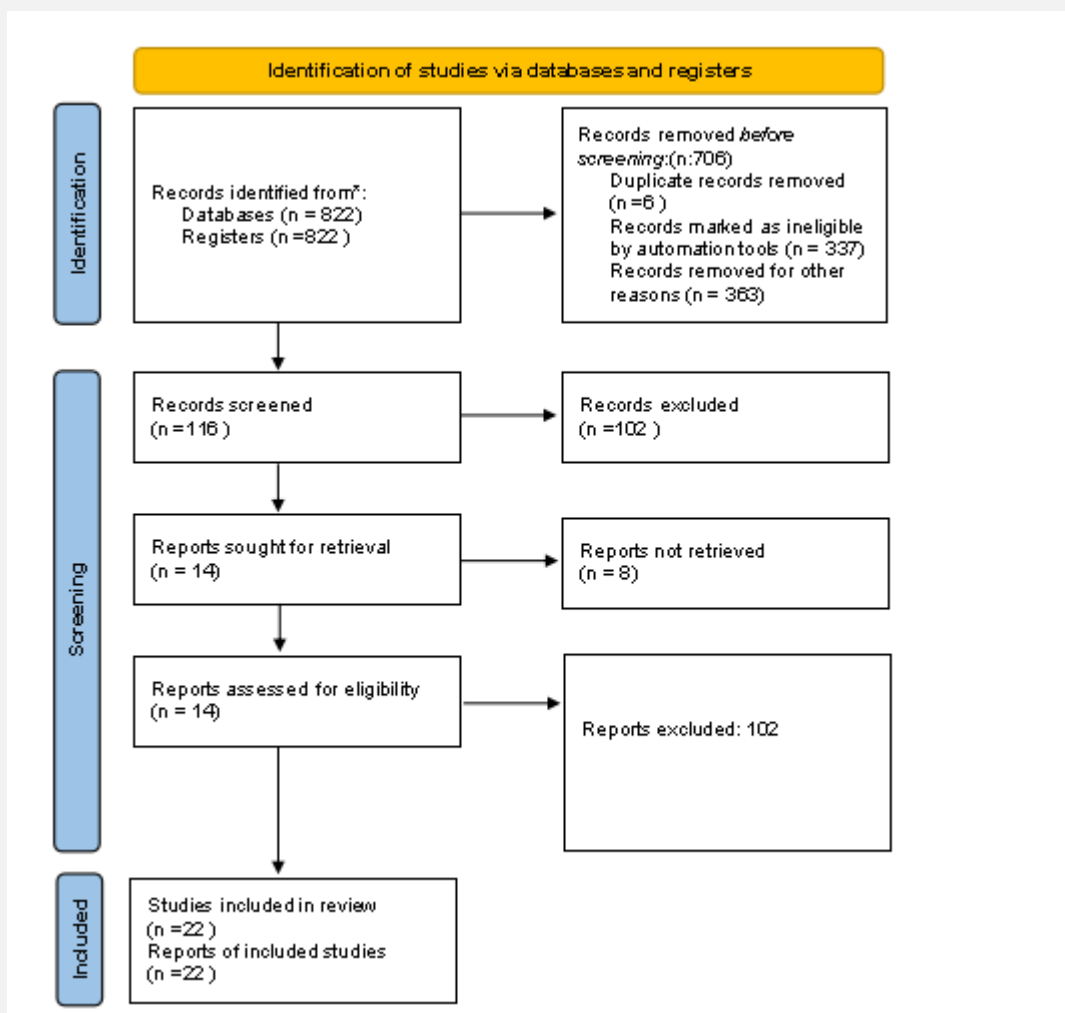
Posteriormente, se procedió a extraer información relevante de los estudios preseleccionados en una tabla de Excel que incluía: elementos de la referencia del artículo, objetivo, tipo y diseño del estudio, resultados y conclusiones, fuente consultada. Tras la revisión completa de los 116 artículos, se excluyeron 102, debido a un diseño de estudio inadecuado (n=86),

una población de pacientes incorrecta ($n=10$) y un entorno inapropiado ($n=6$). La búsqueda manual añadió 8 artículos adicionales por su relevancia al tema de revisión.

Finalmente, un total de 22 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y fueron seleccionados para la descripción de los resultados. El diagrama de flujo PRISMA se resume en la Figura 2.

Figura 2

Diagrama de búsqueda de bases de datos e inclusión de estudios



Nota. Page et al. (2021).

Características de los estudios incluidos

De los 22 artículos revisados, la mayoría fueron publicados en los últimos cinco años (n=18), mientras que solo cuatro se publicaron entre 2015 y 2017. Japón (n=5), Estados Unidos (n=4) y Taiwán (n=3) fueron los países con mayor número de publicaciones sobre red neuronal, funcionamiento cognitivo y fragilidad, seguidos por China (n=2), Irlanda (n=2), Australia (n=2), Italia (n=1), Israel (n=1), Corea (n=1) y Ecuador (n=1), en América Latina.

Metodológicamente, predominó el enfoque cuantitativo (n=22). Los estudios incluyeron diseños experimentales con grupo de estudio y control (n=4), exploratorios (n=1), multivariados (n=2), longitudinales (n=3), retrospectivos y prospectivos (n=4), y transversales (n=8). En cuanto a los instrumentos de recolección de datos, se utilizaron estudios de imagen como la resonancia magnética funcional y la morfometría basada en vóxeles, además de evaluaciones neuropsicológicas integrales. Para medir la fragilidad, se emplearon escalas como el Fenotipo de Fragilidad, el Índice de Fragilidad y la Escala de Fragilidad de Edmonton, entre otras. La población total abarcó 32.094 sujetos de investigación.

Cambios estructurales en las redes neuronales asociados a la fragilidad

La revisión sistemática identificó 15 artículos que investigan los cambios en las redes neuronales relacionados con la fragilidad, proporcionando una visión integral sobre este fenómeno. A continuación, se presenta un resumen cronológico de los hallazgos más relevantes, organizados para mejorar la claridad del hilo conductor.

Los primeros estudios sobre la relación entre fragilidad y la estructura cerebral, están representados por los autores Ezzati et al. (2015), Chen et al. (2015) y Del Brutto et al. (2017) quienes descubrieron que la ralentización de la marcha es un indicador específico de fragilidad física. Estos estudios señalaron que la desaceleración en la locomoción se correlaciona con una reducción en el volumen de la materia gris, especialmente en el hipocampo derecho y otras regiones cerebrales clave. Además, identificaron que el volumen de subcampos específicos del hipocampo se asocia negativamente con la función locomotora en personas mayores sin demencia. Utilizando el análisis basado en vóxeles, encontraron que la fragilidad física está relacionada con

la atrofia en áreas cerebrales como el cerebelo y el hipocampo, lo que refuerza la idea de que la debilidad, lentitud y baja actividad física están vinculadas a la atrofia de la materia gris, especialmente en el cerebelo.

Se encontraron investigaciones sobre la conectividad cerebral y la activación en tareas duales. Al respecto, Wagshul et al. (2019), Sugimoto et al. (2019) y Maidan et al. (2020) emplearon técnicas avanzadas de neuroimagen y espectroscopia funcional de infrarrojo (fNIRS) para explorar la relación entre la estructura de la materia gris frontal y la activación cerebral durante tareas duales, como caminar mientras se habla. Estos autores hallaron una relación significativa entre la reducción del volumen cortical y la sobreactivación del cerebro prefrontal, y detectaron que la fragilidad está asociada con hiperintensidades en la sustancia blanca, sugiriendo que estos cambios podrían ser indicativos de patologías subyacentes. Observaron alteraciones en la conectividad funcional dentro de redes motoras y cognitivas, lo que sugiere que el riesgo de caídas podría ser un indicador clave de fragilidad física.

Otras contribuciones adicionales sobre la atrofia cerebral y la relación con la fuerza muscular citan a Osawa et al. (2021) y Wan et al. (2021) quienes proporcionaron nuevas perspectivas sobre la fragilidad. Osawa et al. (2021) afirmaron que la atrofia cerebral regional se correlaciona con una disminución en la fuerza isocinética de extensión de la rodilla, un reflejo de la pérdida de fuerza muscular asociada con la edad. Wan et al. (2021) indicaron que cambios microestructurales en los núcleos subcorticales están estrechamente relacionados con el deterioro cognitivo y la fragilidad física. Los estudios mostraron una disminución en el volumen de varios núcleos subcorticales, observándose que estos volúmenes se correlacionan negativamente con el índice de fragilidad y positivamente con las puntuaciones de MoCA.

Se evidenciaron estudios de neuroimagen multimodal; Amanzio et al. (2021), Jayakody et al. (2021), Wei et al. (2021), Ogama et al. (2021) y Jordan et al. (2021) combinaron evaluaciones neuropsicogeríatras con neuroimagen multimodal para investigar la base neuronal de la fragilidad. Estos autores identificaron que la fragilidad se asocia con atrofia y hipometabolismo en áreas cerebrales como las circunvoluciones orbitarias, la corteza insular, el tálamo y el cuerpo estriado ventral. Identificaron patrones de covarianza en la materia gris que estaban relacionados con la variabilidad en la marcha y las funciones cognitivas. La degeneración de los tractos de

materia blanca se asoció con el deterioro físico-cognitivo, y la fragilidad también estuvo vinculada a la hiperintensidad en la sustancia blanca.

Se identificó la conexión entre fragilidad y patología cerebral; Yoshiura et al. (2022) llevaron a cabo un análisis detallado comparando características clínicas, rendimiento motor, función cognitiva y síntomas depresivos en individuos con fragilidad, deterioro cognitivo leve y fragilidad física. Usando resonancia magnética, encontraron que los individuos con fragilidad mostraban signos más pronunciados de depresión, enfermedad de vasos pequeños grave, hiperintensidad periventricular, sustancia blanca profunda y subcortical, así como infartos lacunares y microhemorragias. Además, se observaron volúmenes reducidos en regiones cerebrales críticas como el hipocampo y la amígdala.

Finalmente, Zúñiga et al. (2023) desarrollaron un modelo predictivo en conectomas que reveló dos redes cerebrales clave: una “red de fragilidad”, caracterizada por la conectividad entre la red visual y nodos en la corteza prefrontal y los caudados, y una “red de robustez”, que está basada en la conexión de los ganglios basales. El caudado emergió como el nodo de mayor grado en ambas redes, presentando diferentes patrones de conectividad: en la red de fragilidad, se conecta con la red visual, mientras que, en la red de robustez, se conecta con áreas relacionadas con la red neuronal por defecto.

Estos hallazgos revelan la complejidad de la fragilidad desde una perspectiva neurobiológica, señalando que tanto la atrofia cerebral como los cambios en la conectividad funcional y la hiperintensidad en la sustancia blanca están estrechamente relacionados con el deterioro físico y cognitivo en adultos mayores. Estos estudios proporcionan una base sólida para comprender la fragilidad como un fenómeno multidimensional y dinámico que afecta diferentes aspectos del cerebro y del comportamiento. A continuación, se resumen los principales hallazgos en la Tabla 2.

Tabla 2

Resumen temático de estudios sobre cambios estructurales en redes neuronales asociados a la fragilidad

Tema	Estudios	Instrumentos	Resultados
Reducción de materia gris	Ezzati et al. (2015); Chen et al. (2015); Wagshul et al. (2019); Osawa et al. (2021); Maidan et al. (2020); Amanzio et al. (2021); Jordan et al. (2021)	RM volumétrica, espectroscopía, PET-FDG, pruebas físicas y neuropsicológicas	Reducciones en volumen de MG asociadas a fragilidad en corteza VBM, frontal, cerebelo, hipocampo y lóbulos temporales. Asociación con disfunción ejecutiva y velocidad de marcha.
Lesiones en sustancia blanca (WMH)	Sugimoto et al. (2019); Ogama et al. (2021); Yoshiura et al. (2022); Jordan et al. (2021)	RM, análisis de marcha, medidas funcionales	Fragilidad relacionada con mayor carga de WMH, lesiones sublobares y periventriculares; impacto en marcha y función cognitiva, especialmente en DCL.
Conectividad funcional y redes cerebrales	Maidan et al. (2020); Zúñiga et al. (2023)	Resonancia funcional, conectividad en red, autoevaluaciones funcionales	Disminución de conectividad en redes sensorimotoras y visuales. Correlación entre conectividad y velocidad de marcha.
Asociación estructura-función cognitiva	Wan et al. (2021); Wei et al. (2021); Jayakodi et al. (2021); Zúñiga et al. (2023)	RM, MOCA, pruebas neuropsicológicas, evaluación de marcha	Cambios estructurales corticales y subcorticales se asocian con rendimiento cognitivo y variabilidad en la marcha. La actividad física y la fragilidad actúan como mediadores.
Otros hallazgos asociados a fragilidad	Del Brutto et al. (2017); Ogama et al. (2021); Yoshiura et al. (2022)	EFS, pasarela electrónica, bioimpedancia, GDS-15	Fragilidad relacionada con atrofia cortical, síntomas depresivos, debilidad muscular y alteraciones motoras más que con daño estructural aislado.

Nota. **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **RM:** Resonancia magnética estructural; **MG:** Materia gris; **MB:** Materia blanca; **VRMG:** Volumen regional de materia gris; **TUG:** Test de levantarse y andar con tiempo; **EFS:** Escala de fragilidad de Edmonton; **MMSE:** Examen mini-mental; **IB:** Índice de Barthel; **IC:** Intracraneal; **PAR:** Parenquima; **WMH:** Hiperintensidad de materia gris; **bvFTD:** Demencia; **FF:** Fragilidad física frontotemporal variante conductual; **DTA:** Doble tiempo de apoyo; **SARC -F:** Puntuación sarcopenia; **MOCA:** Examen cognitivo de Montreal; **IPAQ:** Cuestionario internacional de actividad física; **SSC:** Siderosis superficial cortical; **MPRAGE:** Magnetización preparada con gradiente rápido ponderada; **AIVD:** Actividades instrumentales de la vida diaria; **DCL:** Deterioro cognitivo leve; **CN:** Cognitivamente normal; **LTRM:** Lóbulo

temporal medial regional; **ATM**: Atrofia temporal mesial; **FDG-PET**: Tomografía de emisión de positrones con 2-deoxi-2 fluoroglucosa.

Funcionamiento cognitivo y su relación con las redes neuronales en la fragilidad

El estudio de la relación entre el funcionamiento cognitivo y las redes neuronales en la fragilidad ha revelado cómo este síndrome no solo afecta la capacidad física, también tiene un impacto significativo en las funciones cognitivas, especialmente en las áreas de la atención, la memoria y la función ejecutiva. A lo largo de varias investigaciones, se encontró que la fragilidad está asociada con un deterioro cognitivo más pronunciado, lo que refuerza la idea de que la fragilidad es un fenómeno multifacético que involucra tanto aspectos físicos como cognitivos.

Maguire et al. (2018) compararon a personas con fragilidad y quejas cognitivas con personas mayores no dementes, pero con alto riesgo de demencia. Los resultados mostraron una correlación negativa en varias áreas cognitivas, como la atención, la memoria global, la atención sostenida, la función ejecutiva y el lenguaje. Este hallazgo indica que la fragilidad no solo afecta las funciones motoras, sino que también incide directamente en procesos cognitivos fundamentales.

Alineado con estos resultados, Staffaroni et al. (2018) compararon el rendimiento cognitivo y físico en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y el Síndrome Cognitivo Motor (SCM). Encontraron que los individuos con fragilidad mostraban deficiencias más marcadas en la función ejecutiva, atención, memoria y lenguaje en comparación con aquellos con DCL sin fragilidad. Además, las funciones físicas, como la marcha y el equilibrio, se veían considerablemente más afectadas en las personas con fragilidad, siendo la función ejecutiva el factor principal asociado con la velocidad de marcha. Esto sugiere que los déficits cognitivos en personas frágiles pueden estar estrechamente ligados a su capacidad motora.

Un estudio de Shim et al. (2020) profundizó en los perfiles cognitivos de personas con y sin fragilidad. Observaron que las personas con fragilidad experimentaban una disminución en la función cognitiva global, especialmente en la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva, aunque la memoria de recuerdo libre retrasada no se vio afectada. Este patrón cognitivo deteriorado se asoció con alteraciones en la función cerebral frontal y prefrontal, probablemente

vinculadas con la lentitud en la marcha, lo que indica que la fragilidad puede estar vinculada a una disminución en la actividad de las regiones cerebrales responsables de tareas cognitivas complejas.

En 2019, Chou et al. ampliaron esta perspectiva al demostrar que tanto la velocidad de la marcha como la fuerza de prensión manual se relacionan de manera significativa con puntajes más bajos en la prueba de extensión de dígitos. Esto sugiere que las alteraciones en las funciones motoras, como la marcha y la fuerza de agarre, están directamente asociadas con un declive cognitivo, lo que refuerza la idea de que la fragilidad tiene implicaciones tanto físicas como cognitivas.

Otro estudio importante, realizado por Zhào et al. (2020), utilizó un análisis de regresión logística para investigar la relación entre la fragilidad y las deficiencias en la función ejecutiva y la flexibilidad cognitiva. Descubrieron que la velocidad de la marcha en tareas duales (caminar mientras se realiza una tarea cognitiva) se correlaciona negativamente con la fragilidad. Este hallazgo sugiere que las personas con fragilidad tienen mayores dificultades para realizar tareas que requieren una alta carga cognitiva y motora, lo que podría ser un indicador temprano de la progresión hacia un fenotipo de fragilidad.

Por otro lado, el estudio de Sugimoto et al. (2020) mostró que, aunque la fragilidad aumenta el riesgo de dependencia en actividades diarias, como el autocuidado y la movilidad, no tuvo un impacto significativo en el deterioro cognitivo o en la conversión hacia demencia en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). Este estudio sugiere que, aunque la fragilidad física afecta la autonomía, sus efectos sobre el deterioro cognitivo pueden ser menos directos o inmediatos.

Finalmente, Canevelli et al. (2024) llevaron a cabo un análisis basado en datos de tres grandes estudios de cohorte, que involucraron a más de 23,000 participantes. Encontraron que un mayor índice de fragilidad se asociaba con puntuaciones más bajas en pruebas de memoria episódica, memoria lógica, denominación y velocidad de procesamiento. Este vínculo entre fragilidad y deterioro cognitivo fue consistente en distintos estudios, lo que sugiere que la fragilidad puede intensificar los déficits neuropsicológicos, reforzando la necesidad de integrar la evaluación de la fragilidad en la atención neurológica para una mejor gestión de la salud cognitiva en los adultos mayores. A continuación se resumen los principales hallazgos en la Tabla 3.

Tabla 3

Resumen temático de estudios sobre funcionamiento cognitivo en la fragilidad

Tema	Estudios	Instrumentos	Resultados
Función Cognitiva Global	Maguire et al. (2018), Shim et al. (2020), Canevelli et al. (2024)	MMSE, SART, FAB, neuropsicológicas	Fragilidad se asocia con menor rendimiento en cognición global (Maguire et al., 2018); disminución pruebas función cognitiva total (Shim et al., 2020); índice de fragilidad correlaciona inversamente con MMSE (Canevelli et al., 2024).
Función Ejecutiva y Atención	Shim et al. (2020), Chung et al. (2021), Maguire et al. (2018)	Trail Making Test, FAB, TUG, fluidez verbal, SART	Mayor fragilidad asociada con peor función ejecutiva, atención sostenida y velocidad de procesamiento.
Memoria Episódica y de Trabajo	Maguire et al. (2018), Chung et al. (2021), Canevelli et al. (2024)	Memoria inmediata retardada, recuerdo de dígitos, prueba de memoria episódica	Fragilidad se asocia con menor rendimiento en pruebas de memoria inmediata y de trabajo.
Velocidad de Marcha y Función Motora	Chou et al. (2019), Zhao et al. (2020), Chung et al. (2021)	DSST, evaluación de marcha, doble tarea, TUG	Velocidad de marcha lenta predice deterioro cognitivo; fragilidad asociada con menor velocidad de marcha y mayor carga vascular.
Aspectos Neurobiológicos y Conductuales	Sugimoto et al. (2020), Zhao et al. (2020)	APOE, DBD, RM, ICM	Fragilidad relacionada con disminución de AIVD y mayor carga vascular; sin asociación directa con deterioro cognitivo en DCL.

Nota. **MMSE:** Examen mini-mental; **CRT:** El tiempo de reacción de elección; **SART:** Atención sostenida a la prueba de respuesta; **DE:** Desviación estándar; **JWAIS-R-SF:** Formulario corto revisado de la Escala de Inteligencia Adulta de Wechsler; **DSST:** Prueba de sustitución de símbolos de dígitos; **IB:** Índice de Barthel; **UGS:** Prueba de velocidad de marcha; **FAB:** Batería de evaluación frontal; **MNA-SF:** Versión coreana de la mini evaluación nutricional; **AIVD:** Actividades instrumentales de la vida diaria; **DBD:** Escala de alteración del comportamiento; **EFS:** Escala de fragilidad de Edmonton; **IF:** Índice de fragilidad; **ECV:** enfermedad de vasos cerebrales pequeños; **TFV:** Test de fluidez verbal; **TMT-B:** Trail making Test-B; **DTC:** Prueba doble de coste de tarea; **IMC:** índice de masa corporal; **F:** Fragilidad, **SCM:** Síndrome cognitivo motor.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede analizar que la mayoría de los estudios se han publicado en los últimos cinco años, lo que indica que el tema de red neuronal,

funcionamiento cognitivo y fragilidad es de creciente interés y relevancia en la comunidad científica, y supone que las investigaciones en este campo están avanzando rápidamente con contribuciones significativas desde diversas partes del mundo. En efecto, la concentración de publicaciones en países como Japón, Estados Unidos y Taiwan podría reflejar un mayor interés o inversión en la investigación neurocientífica y en la comprensión de los procesos cognitivos asociados con la fragilidad en estas regiones; por otro lado, la inclusión de países como China, Irlanda, Australia e incluso Ecuador denota una diversidad geográfica, aunque es evidente que la investigación en América Latina está menos representada, por lo que es necesario mayor investigación en regiones menos representadas para enriquecer aún más la comprensión global del tema.

En cuanto a la diversidad metodológica, la variedad de enfoques, con predominancia del enfoque cuantitativo, demuestra la robustez y rigurosidad de los estudios; además, el uso de diseños experimentales, longitudinales y estudios de imagen avanzados acentúa un esfuerzo significativo por abordar el problema desde múltiples perspectivas, lo que podría proporcionar una visión más completa y multidimensional del fenómeno. El empleo de tecnologías avanzadas como la resonancia magnética funcional y la morfometría basada en vóxeles, junto con la utilización de diversas escalas de medición de la fragilidad, da cuenta de un alto nivel de precisión en la recolección de datos, aspecto crucial para obtener resultados válidos y confiables en investigaciones sobre la neurocognición y la fragilidad.

Los resultados de los estudios revisados proporcionan una visión detallada sobre los mecanismos implicados en la fragilidad, los cuales sugieren que este síndrome está relacionado con alteraciones en la red neuronal del cerebro. Este concepto se apoya en 15 estudios que han utilizado medidas de conectividad funcional para revelar la dependencia entre patrones de actividad en regiones cerebrales, cómo se da su sincronización y la coordinación de la actividad entre diferentes regiones del cerebro separadas anatómicamente, reflejando cómo estas áreas interactúan y se comunican para llevar a cabo funciones cognitivas y comportamentales (Staffaroni et al., 2018).

Estas técnicas han sido útiles para estudiar la comunicación cerebral tanto en el envejecimiento sano como en condiciones patológicas, y las alteraciones identificadas afectan particularmente las áreas motoras. Se han identificado anomalías en los patrones de sincronización

en regiones frontoparietales importantes para el control motor, junto con una menor conectividad en redes frontoparietal, ventral atencional y posterior (Suárez-Méndez et al., 2021). Estas alteraciones en la conectividad funcional dentro de redes motoras y cognitivas marcan la relación entre la fragilidad y la disfunción en la comunicación de circuitos neuronales (Maidan et al., 2020).

En cuanto a los hallazgos sobre la conectividad estructural, la evidencia revela reducciones significativas en el volumen de materia gris en áreas críticas del cerebro, como el cerebelo, el hipocampo y los giros frontales (Ezzati et al., 2015). También, se observa atrofia en la ínsula (Amanzio et al., 2021) y una atrofia cortical global (Del Brutto et al., 2017). Se reporta una sobreactivación en la corteza prefrontal, especialmente en la corteza frontal superior bilateral y media rostral (Wagshul et al., 2019), y una disminución en la circunvolución temporal media (Osawa et al., 2021). Cambios en los núcleos subcorticales, como el tálamo bilateral y el caudado izquierdo, también son evidentes (Wan et al., 2021). Estos resultados indican que las alteraciones en la materia blanca y la atrofia cerebral muestran variaciones en la estructura del cerebro y pueden impactar la conectividad entre diferentes regiones cerebrales, afectando así el funcionamiento cognitivo, lo que es relevante en el contexto de la fragilidad.

Lo investigado sugiere que la anormalidad de la materia blanca, los cambios en el volumen de la corteza cerebral y la atrofia cerebral son biomarcadores clave de la fragilidad. Los investigadores señalan que un tamaño reducido de la región prefrontal puede provocar una marcha más lenta, debido a una disminución en la velocidad de procesamiento de información (Rosano et al., 2012). Además, los volúmenes de subcampos específicos del hipocampo se relacionan inversamente con la función locomotora. También, se observa que la gravedad de la fragilidad está asociada con la atrofia cortical y subcortical, especialmente en áreas como la corteza frontal, temporal y la región subcortical perinsular en individuos con deterioro cognitivo leve o demencia (Gallucci et al., 2018).

Estos resultados resaltan la interconexión entre la estructura cerebral y la fragilidad en la población mayor, sugiriendo que alteraciones en el cerebro, como la atrofia y cambios en el volumen de la materia blanca, pueden influir significativamente en las capacidades locomotoras y cognitivas; por tanto, la evaluación de estos biomarcadores podría ser crucial para entender y abordar la fragilidad, sus consecuencias en la salud neurológica y funcional de los adultos mayores.

Con respecto al funcionamiento cognitivo en la fragilidad, se identificó problemas en la atención sostenida, memoria global, el lenguaje, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva (Maguire et al., 2018; Shim et al., 2020). La función ejecutiva, en particular, se asocia estrechamente con la velocidad de marcha, más que con la atención, la memoria, el rendimiento visuoespacial y el lenguaje (Chung et al., 2021). Estos resultados sugieren que la función ejecutiva podría ser un predictor temprano de la fragilidad. Las investigaciones previas han mostrado resultados similares en condiciones clínicas relacionadas, como el Síndrome Cognitivo Motor, con déficits en atención, lenguaje y memoria (Sekhon et al., 2017; Allali et al., 2016), y refuerzan la importancia de evaluar la disfunción ejecutiva como un indicador de fragilidad y sugieren que el deterioro cognitivo puede contribuir a los mecanismos patogénicos de la fragilidad.

Las investigaciones sobre fragilidad y deterioro cognitivo en adultos mayores revelan patrones significativos. Un estudio mostró que los sujetos frágiles presentan un rendimiento cognitivo inferior en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) en comparación con los robustos, con puntuaciones más bajas en áreas como la memoria, orientación y atención (Roppolo et al., 2017). Además, los individuos robustos con deterioro cognitivo tienen mayor probabilidad de desarrollar prefragilidad o fragilidad en el futuro, y los prefrágiles con deterioro cognitivo también exhiben menor fuerza de agarre y velocidad de marcha, lo que refuerza la idea de que la salud cognitiva y física están interconectadas (Yu et al., 2018).

El deterioro cognitivo está vinculado a la fragilidad, sugiriendo que la disfunción ejecutiva podría ser un factor contribuyente (Amanzio et al., 2017). A medida que las personas envejecen, es común observar un deterioro cognitivo acompañado de disminución de la fuerza física y mayores niveles de depresión (Tarazona-Santabalbina et al., 2016). Por otro lado, la actividad física se correlaciona positivamente con mejoras en la función cognitiva y la salud física, lo que indica su potencial para mitigar la fragilidad (Yoon et al., 2018). Por último, la evaluación de la disfunción ejecutiva se sugiere como un predictor temprano de fragilidad. (Delrieu et al., 2016).

En síntesis, los resultados encontrados en esta revisión sugieren que la fragilidad en personas mayores está fuertemente vinculada al deterioro cognitivo, especialmente la disfunción ejecutiva, y que factores como la disminución de la fuerza física y los niveles elevados de depresión también juegan un papel clave. Por tanto, las implicaciones prácticas que se derivan frente al fenómeno de fragilidad son claras y parten de una evaluación temprana y seguimiento

integral; es fundamental que los profesionales de la salud adopten un enfoque holístico para evaluar la fragilidad en adultos mayores, que no solo considere el estado físico, sino también la función cognitiva. Esto puede implicar la inclusión de pruebas de función ejecutiva como un predictor temprano de la fragilidad. Implementar este tipo de evaluaciones de manera rutinaria en los exámenes médicos de personas mayores puede permitir una detección temprana y, por tanto, una intervención más efectiva.

Adicionalmente, es necesario la incorporación de intervenciones multidimensionales; dado que la fragilidad está relacionada tanto con aspectos físicos como cognitivos, las intervenciones deben ser multifacéticas, en donde se promueva la actividad física regular, ya que no solo mejora la salud física, sino que también tiene efectos beneficiosos sobre la función cognitiva. De igual manera, la prevención y manejo proactivo, mediante la implementación de programas de ejercicio y actividades cognitivas desde etapas tempranas de envejecimiento que reduzcan la incidencia de fragilidad en la población geriátrica.

La revisión sistemática permite inferir la gran discrepancia que existe en materia de investigación sobre envejecimiento, fragilidad y DCL en países de ingresos medios, lo cuales quedan subrepresentados por la carencia de datos (Livingston et al., 2020, 2024); de allí la necesidad de generar nuevas investigaciones y cerrar las brechas existentes en torno al envejecimiento, teniendo en cuenta el incremento exponencial de casos de demencia en el mundo y como se analiza la intervención de los factores de riesgo modificables (FRM), que pueden ser cambiados mediante la adopción de estilos de vida saludables (Senado Dumoy, 1999). Es relevante estudiar la trayectoria de la fragilidad sobre el deterioro cognitivo, como etapa intermedia entre el envejecimiento saludable a la demencia y de esta manera reorientar la forma de intervenir al adulto, retrasando las distintas formas de presentación del DCL.

Conclusiones

Con respecto al primer objetivo de la revisión sistemática, sobre identificar los cambios estructurales en las redes neuronales asociados a la fragilidad en personas mayores, se evidencia la presencia de hiperintensidad de la materia blanca, cambios de volumétricos de la corteza y

atrofia cerebral. Se identificó una conectividad de la red visual con los nodos en la corteza prefrontal y la participación del núcleo caudado en la fisiopatología de la fragilidad.

En cuanto al segundo objetivo sobre establecer los dominios cognitivos más afectados y su relación con las redes neuronales, se encontró que la fragilidad cursa con un patrón neuropsicológico específico de Síndrome disejecutivo, fallas de atención, memoria global, lenguaje, velocidad de procesamiento, siendo la función ejecutiva el principal factor asociado con la velocidad de la marcha.

Otras conclusiones que se derivan del estudio, a nivel metodológico, es el predominio de investigaciones con enfoque cuantitativo y el uso de una variedad de diseños metodológicos como los experimentales, con grupo estudio y control, exploratorios y Multivariados, bajo una temporalidad transversal. A nivel instrumental, sobresalen los estudios de imagen como la resonancia magnética funcional, morfometría basada en vóxeles, evaluación neuropsicológica y el uso de escalas tradicionales para medir fragilidad

Consideraciones finales

A partir de los resultados obtenidos en la presente revisión, una recomendación clave derivada de los resultados es la implementación de un enfoque integral para la evaluación y el manejo de la fragilidad en personas mayores, que contemple tanto los aspectos físicos como cognitivos; lo anterior, incluye la realización de evaluaciones periódicas que aborden áreas como la marcha, la fuerza, la memoria, la atención y la función ejecutiva. Además, es fundamental integrar intervenciones que combinan ejercicio físico con estimulación cognitiva, como actividades que involucren tareas duales, para mejorar tanto la movilidad como la cognición. Dado que la fragilidad aumenta el riesgo de dependencia en actividades diarias y el deterioro, se recomienda un seguimiento regular del índice de fragilidad y la adopción de estrategias personalizadas para reducir el riesgo de DCL y demencia, todo dentro de un marco de atención interdisciplinaria que involucre médicos, neuropsicólogos y otros profesionales de la salud.

En materia de investigación, se recomienda continuar explorando la relación entre la fragilidad y el deterioro cognitivo mediante estudios longitudinales que permitan identificar los mecanismos subyacentes a estas interacciones. Es crucial investigar cómo los déficits cognitivos

afectan la progresión de la fragilidad y viceversa, con el fin de desarrollar intervenciones preventivas más efectivas, nuevas formas de intervención que combinen ejercicios físicos y cognitivos, así como nuevas metodologías de neuroimagen y análisis de redes neuronales, para comprender mejor los cambios cerebrales asociados con la fragilidad. Se debe profundizar en el impacto de la fragilidad en la demencia y explorar el papel de factores de riesgo modificables, la genética y el entorno social.

La revisión tiene algunas limitaciones; la primera de ellas responde a la escasa producción científica que existe frente al tema de fragilidad. Por ser un concepto en evolución, los artículos incluidos trabajaron tamaños de muestras representativos en términos de imagenología; sin embargo, pueden no ser suficiente para detectar pequeñas asociaciones entre las medidas de resonancia magnética cerebral; algunos trabajaron pequeñas regiones cerebrales, excluyendo otras covariables. La segunda limitación es la temporalidad transversal en la mayoría de los estudios, que no permiten determinar la causalidad ni los cambios en las redes cerebrales y su variabilidad a lo largo del tiempo. Como tercero, según los criterios de exclusión de algunas investigaciones, no todos los resultados pueden ser generalizables a personas mayores muy frágiles o con demencia.

Referencias

- Allali, G., Ayers, E. I., & Verghese, J. (2016). Motoric Cognitive Risk Syndrome Subtypes and Cognitive Profiles [Subtipos y perfiles cognitivos del síndrome de riesgo cognitivo motor]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 71(3), 378-384. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv092>
- Allali, G., Montembeault, M., Brambati, S. M., Bherer, L., Blumen, H. M., Launay, C. P., Liu-Ambrose, T., Helbostad, J. L., Verghese, J., & Beauchet, O. (2019). Brain Structure Covariance Associated With Gait Control in Aging [Covarianza de la estructura cerebral asociada con el control de la marcha en el envejecimiento]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(5), 705-713. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly123>
- Amanzio, M., Palermo, S., Stanziano, M., D'Agata, F., Galati, A., Gentile, S., Castellano, G., Bartoli, M., Cipriani, G. E., Rubino, E., Fonio, P., & Rainero, I. (2021). Investigating Neuroimaging Correlates of Early Frailty in Patients With Behavioral Variant

- Frontotemporal Dementia: A MRI and FDG-PET Study [Investigación de correlaciones neuroimagenológicas de la fragilidad temprana en pacientes con demencia frontotemporal variante conductual: un estudio de resonancia magnética y FDG-PET]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.637796>
- Amanzio, M., Palermo, S., Zucca, M., Rosato, R., Rubino, E., Leotta, D., Bartoli, M., & Rainero, I. (2017). Neuropsychological Correlates of Pre-Frailty in Neurocognitive Disorders: A Possible Role for Metacognitive Dysfunction and Mood Changes [Correlatos neuropsicológicos de la prefragilidad en los trastornos neurocognitivos: un posible papel de la disfunción metacognitiva y los cambios de humor]. *Frontiers in Medicine*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00199>
- Beauchet, O., Annweiler, C., Callisaya, M. L., Cock, A.-M. D., Helbostad, J. L., Kressig, R. W., Srikanth, V., Steinmetz, J.-P., Blumen, H. M., Verghese, J., & Allali, G. (2016). Poor Gait Performance and Prediction of Dementia: Results From a Meta-Analysis [Rendimiento deficiente de la marcha y predicción de la demencia: resultados de un metanálisis]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(6), 482-490. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.092>
- Canevelli, M., Cesari, M., Raganato, R., Trentin, F., Valletta, M., Salati, E., & Bruno, G. (2019). Role of frailty in the assessment of cognitive functioning [Papel de la fragilidad en la evaluación del funcionamiento cognitivo]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 181, 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111122>
- Canevelli, M., Wallace, L. M. K., Bruno, G., Cesari, M., Rockwood, K., & Ward, D. D. (2024). Frailty is associated with the clinical expression of neuropsychological deficits in older adults [La fragilidad se asocia con la expresión clínica de déficits neuropsicológicos en adultos mayores]. *European Journal of Neurology*, 31(1), e16072. <https://doi.org/10.1111/ene.16072>
- Chen, W.-T., Chou, K.-H., Liu, L.-K., Lee, P.-L., Lee, W.-J., Chen, L.-K., Wang, P.-N., & Lin, C.-P. (2015). Reduced cerebellar gray matter is a neural signature of physical frailty [La fragilidad se asocia con la expresión clínica de déficits neuropsicológicos en adultos mayores]. *Human Brain Mapping*, 36(9), 3666-3676. <https://doi.org/10.1002/hbm.22870>

- Chou, M. Y., Nishita, Y., Nakagawa, T., Tange, C., Tomida, M., Shimokata, H., Otsuka, R., Chen, L-K., & Arai, H. (2019). Role of gait speed and grip strength in predicting 10-year cognitive decline among community-dwelling older people [Papel de la velocidad de la marcha y la fuerza de agarre en la predicción del deterioro cognitivo a 10 años entre las personas mayores que viven en la comunidad]. *BMC geriatrics*, 19(1), Article 186. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1199-7>
- Chung, C.-P., Lee, W.-J., Peng, L.-N., Shimada, H., Tsai, T.-F., Lin, C.-P., Arai, H., & Chen, L.-K. (2021). Physio-Cognitive Decline Syndrome as the Phenotype and Treatment Target of Unhealthy Aging [Síndrome de deterioro fisiocognitivo como fenotipo y objetivo terapéutico del envejecimiento no saludable]. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25(10), 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1693-4>
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people [Fragilidad en las personas mayores]. *The Lancet*, 381(9868), 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Coelho-Junior, H. J., Marzetti, E., Picca, A., Calvani, R., Cesari, M., & Uchida, M. C. (2020). Prevalence of prefrailty and frailty in South America: a systematic review of observational studies [Prevalencia de prefragilidad y fragilidad en América del Sur: una revisión sistemática de estudios observacionales]. *The Journal of frailty & aging*, 9(4), 197-213. <https://doi.org/10.14283/jfa.2020.22>
- Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Cagino, K., Fanning, K. D., Milla-Martinez, M. F., Nieves, J. L., Zambrano, M., & Sedler, M. J. (2017). Neuroimaging signatures of frailty: A population-based study in community-dwelling older adults (the Atahualpa Project) [Señales de fragilidad mediante neuroimagen: un estudio poblacional en adultos mayores que viven en la comunidad (Proyecto Atahualpa)]. *Geriatrics & Gerontology International*, 17(2), 270-276. <https://doi.org/10.1111/ggi.12708>
- Delrieu, J., Andrieu, S., Pahor, M., Cantet, C., Cesari, M., Ousset, P. J., Voisin, T., Fougère, B., Gillette, S., Carrie, I., & Vellas, B. (2016). Neuropsychological Profile of “Cognitive Frailty” Subjects in MAPT Study [Perfil neuropsicológico de sujetos con fragilidad cognitiva en el estudio MAPT]. *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*, 3(3), 151-159. <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.94>

- Ezzati, A., Katz, M. J., Lipton, M. L., Lipton, R. B., & Verghese, J. (2015). The association of brain structure with gait velocity in older adults: A quantitative volumetric analysis of brain MRI [La asociación de la estructura cerebral con la velocidad de la marcha en adultos mayores: un análisis volumétrico cuantitativo de la resonancia magnética cerebral]. *Neuroradiology*, 57(8), 851-861. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1536-2>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype [Fragilidad en adultos mayores: evidencia de un fenotipo]. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), 146-157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Gallucci, M., Piovesan, C., & Di Battista, M. E. (2018). Associations between the Frailty Index and Brain Atrophy: The Treviso Dementia (TREDEM) Registry [Asociaciones entre el índice de fragilidad y la atrofia cerebral: el Registro de Demencia de Treviso (TREDEM)]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(4), 1623-1634. <https://doi.org/10.3233/JAD-170938>
- Gobbens, R. J. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. G. A. (2010). Towards an integral conceptual model of frailty [Hacia un modelo conceptual integral de la fragilidad]. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 14(3), 175-181. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0045-6>
- Jayakody, O., Breslin, M., Beare, R., Srikanth, V. K., Blumen, H. M., & Callisaya, M. L. (2021). The Associations Between Grey Matter Volume Covariance Patterns and Gait Variability—The Tasmanian Study of Cognition and Gait [Las asociaciones entre los patrones de covarianza del volumen de materia gris y la variabilidad de la marcha: el estudio de Tasmania sobre la cognición y la marcha]. *Brain Topography*, 34(4), 478-488. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00841-5>
- Jordan, N., Gvalda, M., Cody, R., Galante, O., Haywood, C., & Yates, P. (2021). Frailty, MRI, and FDG-PET Measures in an Australian Memory Clinic Cohort [Medidas de fragilidad, resonancia magnética y FDG-PET en una cohorte de una clínica de memoria Australiana]. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.578243>
- Kocagoncu, E., Nesbitt, D., Emery, T., Hughes, L. E., Henson, R. N., Rowe, J. B., & Neuroscience, C. C. for A. and. (2022). Neurophysiological and Brain Structural Markers

- of Cognitive Frailty Differ from Alzheimer's Disease [Los marcadores neurofisiológicos y estructurales cerebrales de la fragilidad cognitiva difieren de los de la enfermedad de Alzheimer]. *Journal of Neuroscience*, 42(7), 1362-1373.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0697-21.2021>
- Lammers, F., Zacharias, N., Borchers, F., Mörgeli, R., Spies, C. D., & Winterer, G. (2020). Functional Connectivity of the Supplementary Motor Network Is Associated with Fried's Modified Frailty Score in Older Adults [La conectividad funcional de la red motora suplementaria se asocia con la puntuación de fragilidad modificada de Fried en adultos mayores]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(12), 2239-2248.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glz297>
- Lee, S. Y., Nyunt, M. S. Z., Gao, Q., Gwee, X., Chua, D. Q. L., Yap, K. B., Wee, S., & Ng, T. P. (2023). Risk factors of progression to cognitive frailty: Singapore longitudinal ageing study 2 [Factores de riesgo de progresión a la fragilidad cognitiva: Estudio longitudinal sobre el envejecimiento en Singapur 2]. *Gerontology*, 69(10), 1189-1199.
<https://doi.org/10.1159/000531421>
- Li, C., Ge, S., Yin, Y., Tian, C., Mei, Y., & Han, P. (2023). Frailty is associated with worse cognitive functioning in older adults [La fragilidad se asocia con un peor funcionamiento cognitivo en los adultos mayores]. *Frontiers in Psychiatry*, 14, Article 1108902.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1108902>
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission [Prevención, intervención y atención de la demencia: informe de 2024 de la Comisión Permanente de The Lancet]. *The Lancet*, 404(10452), 572-628.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet

- Commission [Prevención, intervención y atención de la demencia: informe de 2020 de la Comisión Lancet]. *The Lancet*, 396(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Luo, H., Lum, T. Y. S., Wong, G. H. Y., Kwan, J. S. K., Tang, J. Y. M., & Chi, I. (2015). Predicting Adverse Health Outcomes in Nursing Homes: A 9-Year Longitudinal Study and Development of the FRAIL-Minimum Data Set (MDS) Quick Screening Tool [Predicción de resultados adversos para la salud en residencias de ancianos: un estudio longitudinal de 9 años y desarrollo de la herramienta de detección rápida FRAIL-Conjunto Mínimo de Datos (MDS)]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(12), 1042-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.09.006>
- Maguire, F. J., Killane, I., Creagh, A. P., Donoghue, O., Kenny, R. A., & Reilly, R. B. (2018). Baseline Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome With Sustained Attention, Memory, and Global Cognition [Asociación basal del síndrome de riesgo cognitivo motor con la atención sostenida, la memoria y la cognición global]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(1), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.07.016>
- Maidan, I., Droby, A., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2020). The neural correlates of falls: Alterations in large-scale resting-state networks in elderly fallers [Los correlatos neuronales de las caídas: alteraciones en las redes neuronales en estado de reposo a gran escala en personas mayores que sufren caídas]. *Gait and Posture*, 80, 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.05.023>
- Manfredi, G., Midão, L., Paúl, C., Cena, C., Duarte, M., y Costa, E. (2019). Prevalencia del estado de fragilidad entre la población anciana europea: hallazgos de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa. *Geriatrics & Gerontology International*, 19(8), 723-729. <https://doi.org/10.1111/ggi.13689>
- Martin, K. L., Blizzard, L., Wood, A. G., Srikanth, V., Thomson, R., Sanders, L. M., & Callisaya, M. L. (2013). Cognitive Function, Gait, and Gait Variability in Older People: A Population-Based Study [Función cognitiva, marcha y variabilidad de la marcha en personas mayores: un estudio poblacional]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 68(6), 726-732. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls224>

- Ogama, N., Endo, H., Satake, S., Niida, S., Arai, H., & Sakurai, T. (2021). Impact of regional white matter hyperintensities on specific gait function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [Impacto de las hiperintensidades regionales de la sustancia blanca en la función específica de la marcha en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12(6), 2045-2055. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12807>
- Ohlhauser, L., Parker, A. F., Smart, C. M., & Gawryluk, J. R. (2019). White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline [La sustancia blanca y su relación con la cognición en el deterioro cognitivo subjetivo]. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.10.008>
- Osawa, Y., Tian, Q., An, Y., Studenski, S. A., Resnick, S. M., & Ferrucci, L. (2021). Longitudinal Associations Between Brain Volume and Knee Extension Peak Torque [Asociaciones longitudinales entre el volumen cerebral y el par máximo de extensión de la rodilla]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(2), 286-290. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa095>
- Organización Mundial de la Salud. (2024). *Envejecimiento y salud. Datos y cifras*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Pilotto, A., Custodero, C., Maggi, S., Polidori, MC., Veronese, N., & Ferrucci, L. (2020). A multidimensional approach to frailty in older people [Un enfoque multidimensional de la fragilidad en las personas mayores]. *Ageing Research Reviews*, 60, Article 101047. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101047>
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people [Una medida

- clínica global de aptitud física y fragilidad en personas mayores]. *CMAJ*, 173(5), 489-495.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- Roppolo, M., Mulasso, A., & Rabaglietti, E. (2017). Cognitive frailty in Italian community-dwelling older adults: Prevalence rate and its association with disability [Fragilidad cognitiva en adultos mayores italianos que viven en la comunidad: tasa de prevalencia y su asociación con la discapacidad]. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 21(6), 631-636.
<https://doi.org/10.1007/s12603-016-0828-5>
- Rosano, C., Studenski, S. A., Aizenstein, H. J., Boudreau, R. M., Longstreth, W. T., Jr, & Newman, A. B. (2012). Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults [Marcha más lenta, procesamiento de información más lento y área prefrontal más pequeña en adultos mayores]. *Age and Ageing*, 41(1), 58-64.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afr113>
- Sekhon, H., Allali, G., Launay, C. P., Chabot, J., & Beauchet, O. (2017). The spectrum of pre-dementia stages: Cognitive profile of motoric cognitive risk syndrome and relationship with mild cognitive impairment [El espectro de las etapas pre-demenciales: perfil cognitivo del síndrome de riesgo cognitivo motor y relación con el deterioro cognitivo leve]. *European Journal of Neurology*, 24(8), 1047-1054. <https://doi.org/10.1111/ene.13331>
- Senado Dumoy, J. (1999). Los factores de riesgo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 15(4), 446-452. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000400018
- Shim, H., Kim, M., & Won, C. W. (2020). Motoric Cognitive Risk Syndrome Using Three-Item Recall Test and Its Associations with Fall-Related Outcomes: The Korean Frailty and Aging Cohort Study [Síndrome de riesgo cognitivo motor mediante una prueba de recuperación de tres ítems y su asociación con resultados relacionados con caídas: el estudio de cohorte coreano sobre fragilidad y envejecimiento]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10), Article 3364.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17103364>
- Staffaroni, A. M., Brown, J. A., Casaletto, K. B., Elahi, F. M., Deng, J., Neuhaus, J., Cobigo, Y., Mumford, P. S., Walters, S., Saloner, R., Karydas, A., Coppola, G., Rosen, H. J., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Kramer, J. H. (2018). The Longitudinal Trajectory of Default

- Mode Network Connectivity in Healthy Older Adults Varies As a Function of Age and Is Associated with Changes in Episodic Memory and Processing Speed [La trayectoria longitudinal de la conectividad de la red en modo predeterminado en adultos mayores sanos varía en función de la edad y está asociada con cambios en la memoria episódica y la velocidad de procesamiento.]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(11), 2809-2817. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3067-17.2018>
- Strömmer, J. M., Davis, S. W., Henson, R. N., Tyler, L. K., Cam-CAN, & Campbell, K. L. (2020). Physical Activity Predicts Population-Level Age-Related Differences in Frontal White Matter [La actividad física predice diferencias relacionadas con la edad a nivel poblacional en la sustancia blanca frontal]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(2), 236-243. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly220>
- Suárez-Méndez, I., Doval, S., Walter, S., Pasquín, N., Bernabé, R., Gallo, E. C., Valdés, M., Maestú, F., López-Sanz, D., & Rodríguez-Mañas, L. (2020). Functional Connectivity Disruption in Frail Older Adults Without Global Cognitive Deficits [Alteración de la conectividad funcional en adultos mayores frágiles sin déficit cognitivo global]. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00322>
- Sugimoto, T., Ono, R., Kimura, A., Saji, N., Niida, S., Sakai, T., Rakugi, H., Toba, K., & Sakurai, T. (2020). Impact of Cognitive Frailty on Activities of Daily Living, Cognitive Function, and Conversion to Dementia Among Memory Clinic Patients with Mild Cognitive Impairment [Impacto de la fragilidad cognitiva en las actividades de la vida diaria, la función cognitiva y la conversión a demencia entre pacientes de la Clínica de Memoria con deterioro cognitivo leve]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 76(3), 895-903. <https://doi.org/10.3233/JAD-191135>
- Sugimoto, T., Ono, R., Kimura, A., Saji, N., Niida, S., Toba, K., & Sakurai, T. (2019). Cross-Sectional Association Between Cognitive Frailty and White Matter Hyperintensity Among Memory Clinic Patients [Asociación transversal entre la fragilidad cognitiva y la hiperintensidad de la sustancia blanca en pacientes de una clínica de memoria]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(2), 605-612. <https://doi.org/10.3233/JAD-190622>

- Tarazona-Santabalbina, F. J., Gómez-Cabrera, M. C., Pérez-Ros, P., Martínez-Arnau, F. M., Cabo, H., Tsaparas, K., Salvador-Pascual, A., Rodríguez-Mañas, L., & Viña, J. (2016). A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial [Una intervención de ejercicio multicomponente que revierte la fragilidad y mejora la cognición, la emoción y las redes sociales en ancianos frágiles que viven en la comunidad: un ensayo clínico aleatorizado]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(5), 426-433. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.01.019>
- Thibeu, S., McDermott, K., McFall, G. P., Rockwood, K., & Dixon, R. A. (2019). Frailty effects on non-demented cognitive trajectories are moderated by sex and Alzheimer's genetic risk [Los efectos de la fragilidad en las trayectorias cognitivas no demenciales están moderados por el sexo y el riesgo genético de Alzheimer]. *Alzheimer's research & therapy*, 11, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0509-9>
- To, T.-L., Doan, T.-N, Ho, W.-C, & Liao, W.-C. (2022). Prevalencia de fragilidad entre adultos mayores que viven en la comunidad en países asiáticos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Healthcare*, 10(5), Article 895. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050895>
- Wagshul, M. E., Lucas, M., Ye, K., Izzetoglu, M., & Holtzer, R. (2019). Multi-modal neuroimaging of dual-task walking: Structural MRI and fNIRS analysis reveals prefrontal grey matter volume moderation of brain activation in older adults [Neuroimagen multimodal de la marcha con doble tarea: el análisis de resonancia magnética estructural y fNIRS revela una moderación del volumen de materia gris prefrontal en la activación cerebral en adultos mayores]. *Neuroimage*, 189, 745-754. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.045>
- Wallace, LM, Theou, O., Godin, J., Ward, DD., Andrew, MK., Bennett, DA., & Rockwood, K. (2021). La trayectoria de fragilidad a 10 años se asocia con la demencia de Alzheimer después de considerar la carga neuropatológica. *Aging Medicine*, 4(4), 250-256. <https://doi.org/10.1002/agm2.12187>
- Wan, M., Ye, Y., Lin, H., Xu, Y., Liang, S., Xia, R., He, J., Qiu, P., Huang, C., Tao, J., Chen, L., & Zheng, G. (2021). Deviations in Hippocampal Subregion in Older Adults With Cognitive Frailty [Desviaciones en la subregión hipocampal en adultos mayores con fragilidad

- cognitive]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.615852>
- Wei, Y.-C., Hsu, C.-C. H., Huang, W.-Y., Chen, Y.-L., Lin, C., Chen, C.-K., Lin, C., Shyu, Y.-C., & Lin, C.-P. (2021). White Matter Integrity Underlies the Physical-Cognitive Correlations in Subjective Cognitive Decline [La integridad de la materia blanca subyace a las correlaciones físico-cognitivas en el deterioro cognitivo subjetivo]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.700764>
- Yoon, D. H., Lee, J.-Y., & Song, W. (2018). Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial [Efectos del entrenamiento con ejercicios de resistencia sobre la función cognitiva y el rendimiento físico en la fragilidad cognitiva: un ensayo controlado aleatorizado]. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 22(8), 944-951. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1090-9>
- Yoshiura, K., Fukuhara, R., Ishikawa, T., Tsunoda, N., Koyama, A., Miyagawa, Y., Hidaka, Y., Hashimoto, M., Ikeda, M., Takebayashi, M., & Shimodozono, M. (2022). Brain structural alterations and clinical features of cognitive frailty in Japanese community-dwelling older adults: The Arao study (JPSC-AD) [Alteraciones estructurales cerebrales y características clínicas de la fragilidad cognitiva en adultos mayores japoneses que viven en la comunidad: el estudio Arao (JPSC-AD)]. *Scientific Reports*, 12(1), 8202. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12195-4>
- Yu, R., Morley, J. E., Kwok, T., Leung, J., Cheung, O., & Woo, J. (2018). The Effects of Combinations of Cognitive Impairment and Pre-frailty on Adverse Outcomes from a Prospective Community-Based Cohort Study of Older Chinese People [Los efectos de las combinaciones de deterioro cognitivo y prefragilidad en los resultados adversos de un estudio de cohorte comunitario prospectivo de personas mayores chinas]. *Frontiers in Medicine*, 5. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00050>
- Zhao, H., Wei, W., Liu, Y., Gao, J., & Huang, Y. (2020). Cognitive Frailty Among Elderly Chinese Patients With Cerebral Small Vessel Disease: A Structural MRI Study [Fragilidad cognitiva en pacientes chinos de edad avanzada con enfermedad de pequeños vasos

- cerebrales: un estudio de resonancia magnética estructural]. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00397>
- Zhou, J., Li, Y., Zhu, L., & Yue, R. (2024). Association between frailty index and cognitive dysfunction in older adults: insights from the 2011–2014 NHANES data [Asociación entre el índice de fragilidad y la disfunción cognitiva en adultos mayores: perspectivas a partir de los datos de NHANES 2011-2014]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1458542. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1458542>
- Zúñiga, R. G., Davis, J. R. C., Boyle, R., De Looze, C., Meaney, J. F., Whelan, R., Kenny, R. A., Knight, S. P., & Ortuño, R. R. (2023). Brain connectivity in frailty: Insights from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [Conectividad cerebral en la fragilidad: Perspectivas del Estudio Longitudinal Irlandés sobre el Envejecimiento (TILDA)]. *Neurobiology of Aging*, 124, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.01.001>