

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Intolerancia al ejercicio en adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada



## Revisión de actualización de JACC

Ambarish Pandey, MD, MSCS,<sup>a</sup> Sanjiv J. Shah, MD,<sup>b</sup> Javed Butler, MD, MPH, MBA,<sup>c</sup> Dean L. Kellogg JR, MD, PhD,<sup>d</sup> Gregory D. Lewis, MD,<sup>e</sup> Daniel E. Forman, MD,<sup>f</sup> Robert J. Mentz, MD,<sup>g</sup> Barry A. Borlaug, MD,<sup>h</sup> Marc A. Simon, MD,<sup>f</sup> Julio A. Chirinos, MD,<sup>i</sup> Roger A. Fielding, PhD,<sup>j</sup> Elena Volpi, MD,<sup>k</sup> Anthony J.A. Molina, PhD,<sup>l</sup> Mark J. Haykowsky, PhD,<sup>m</sup> Flora Sam, MD,<sup>n</sup> Bret H. Goodpaster, PhD,<sup>o</sup> Alain G. Bertoni, MD, MPH,<sup>p</sup> Jamie N. Justice, PhD,<sup>p</sup> James P. White, PhD,<sup>q</sup> Jingzhong Ding, PhD,<sup>p</sup> Scott L. Hummel, MD, MS,<sup>r</sup> Nathan K. LeBrasseur, PhD,<sup>h</sup> George E. Taffet, MD,<sup>s</sup> Iraklis I. Pipinos, MD,<sup>t</sup> Dalane Kitzman, MD<sup>p</sup>

### RESUMEN

La intolerancia al ejercicio (IE) es la manifestación principal de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección conservada (ICFep), que es la forma más común de insuficiencia cardíaca en las personas de edad avanzada. La reciente observación de que es probable que la ICFep sea un trastorno sistémico multiorgánico que tiene características comunes con otros trastornos frecuentes relacionados con la edad y difíciles de tratar sugiere que tal vez puedan obtenerse perspectivas novedosas al combinar conocimientos y conceptos del campo del envejecimiento y del de las enfermedades cardiovasculares. Esta revisión del estado actual de los conocimientos al respecto se basa en los resultados de una reunión de un grupo de trabajo sobre envejecimiento e IE en la ICFep promovido por el *National Institute of Aging*. Abordamos los factores relacionados con el envejecimiento y extracardíacos que contribuyen a producir la IE en la ICFep y presentamos el fundamento de un enfoque "gerocéntrico" transdisciplinario para avanzar en nuestro conocimiento de la IE en la ICFep e identificar nuevas dianas terapéuticas que puedan ser prometedoras. Presentamos también un marco de referencia para priorizar la investigación futura, incluida la elaboración de un enfoque integrado y uniforme para la caracterización fenotípica de la ICFep, la identificación de dianas de gerociencia claves para el tratamiento y la realización de ensayos de prueba de concepto para modificar dichas dianas. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1166-1187) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup> University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos; <sup>b</sup> Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; <sup>c</sup> University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, Estados Unidos; <sup>d</sup> University of Texas Health Science Center and GRECC, South Texas Veterans Affairs Health System, San Antonio, Texas, Estados Unidos; <sup>e</sup> Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>f</sup> University of Pittsburgh and VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>g</sup> Duke Clinical Research Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>h</sup> Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos; <sup>i</sup> University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>j</sup> Tufts University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>k</sup> University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas, Estados Unidos; <sup>l</sup> University of California, San Diego, California, Estados Unidos; <sup>m</sup> University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá; <sup>n</sup> Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>o</sup> Advent Health Translational Research Institute, Orlando, Florida, Estados Unidos; <sup>p</sup> Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos; <sup>q</sup> Duke University, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>r</sup> University of Michigan and the VA Ann Arbor Health System, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos; <sup>s</sup> Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos; y la <sup>t</sup> University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 15 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 9 de julio de 2021, aceptado el 13 de julio de 2021.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**ECV** = enfermedades cardiovasculares

**FSAS** = fenotipo secretor asociado a la senescencia

**IC** = insuficiencia cardíaca

**ICfEp** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

**IE** = intolerancia al ejercicio

**PAI** = inhibidor de activador de plasminógeno

**PCR** = proteína C reactiva

**RC** = restricción calórica

**VO<sub>2</sub>máx** = potencia aerobia máxima

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICfEp) es la forma más frecuente de insuficiencia cardíaca (IC); su prevalencia está aumentando, su pronóstico se agrava, y los ensayos farmacéuticos realizados en la ICfEp han dado resultados neutros por lo que respecta a sus variables de valoración principales (1,2). Así pues, existe una urgente necesidad de ampliar nuestros conocimientos respecto a la ICfEp. La identificación de que la ICfEp tiene probablemente un carácter sistémico y multiorgánico y de que tiene muchas características en común con otros trastornos del envejecimiento fre-

cuentes y difíciles de tratar respalda la conveniencia de examinar el trastorno desde un punto de vista gerontológico, así como desde una perspectiva cardiovascular (2,3). Sin embargo, hasta ahora son pocos los trabajos que han aprovechado estos nuevos planteamientos. Este artículo de revisión sobre el estado actual de los conocimientos en este campo se basa en una reunión sobre este tema patrocinada por el *National Institute of Aging* (NIA) que se celebró los días 12 y 13 de septiembre de 2019, para abordar las lagunas existentes en el conocimiento. En ella participó un grupo diverso de expertos en el envejecimiento y/o en la ICfEp, formado por especialistas en gerociencias, geriatras, cardiólogos, fisiólogos del ejercicio, biólogos especialistas en el músculo esquelético y expertos en metabolismo y adipocitos. Estos grupos diversos de investigadores rara vez tienen interacciones entre ellos y, sin embargo, cada uno posee un conocimiento complementario del de los demás que podría ser de gran valor, así como perspectivas de interés respecto a la ICfEp. El objetivo fue optimizar la puesta en común de información y conceptos que pudieran potenciar el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento de la ICfEp con objeto de crear un marco de referencia para nuevos descubrimientos de investigación transdisciplinaria.

La reunión se centró en los mecanismos extracardíacos que subyacen en la aparición de la intolerancia al ejercicio (IE) en la ICfEp. LA IE es la manifestación principal de la ICfEp crónica estable; es grave y debilitante; y se asocia a una mala calidad de vida y a la aparición de eventos clínicos (2). Sin embargo, la fisiopatología y el tratamiento óptimo de la IE en la ICfEp no se conocen bien. Aunque el papel de los factores cardíacos que contribuyen a la aparición de la ICfEp y la IE se ha comentado ampliamente en revisiones anteriores (3-5), el examen de los factores determinantes extracardíacos ha sido mucho menor. Este artículo de revisión sobre el estado actual de los conocimientos en este campo tiene como característica específica la de ofrecer una nueva “hoja de ruta” integral y basada en la evidencia respecto

## PUNTOS CLAVE

- En los pacientes de edad avanzada con ICfEp, la IE es frecuente y se asocia a un pronóstico adverso.
- Hay varios mecanismos extracardíacos relacionados con la edad que contribuyen a producir la aparición de una IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp.
- Es necesario un enfoque multidisciplinar centrado en los factores causantes de la IE relacionada con la edad, para mejorar el pronóstico en los pacientes de edad avanzada con ICfEp.

a la contribución poco reconocida pero crucial de los factores extracardíacos y la multitud de oportunidades de investigación existentes para avanzar hacia el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno debilitante ampliamente presente en los adultos de edad avanzada.

## NUEVO PARADIGMA DE LA ICfEp COMO SÍNDROME GERIÁTRICO MULTISISTÉMICO

La ICfEp (que fue descrita inicialmente por un geriatra, Robert Luchi, hace 38 años) es la forma más común de IC en las personas de edad avanzada no internadas (1,6). Casi todos los casos de IC que se observan en las personas de más de 90 años son de ICfEp. El envejecimiento es uno de los factores de riesgo más potentes para la ICfEp, y su prevalencia está aumentando debido en gran parte al envejecimiento de la población. La repercusión del envejecimiento y de factores circulantes en el fomento de la ICfEp está respaldada por estudios de parabiosis heterocrónica, en los cuales se une quirúrgicamente a animales de diferentes edades para que tengan una circulación común, y se observa una reversión de algunas de las manifestaciones de la ICfEp en los ratones de mayor edad tras una exposición prolongada al factor de diferenciación del crecimiento -11 circulante en los ratones jóvenes (7).

Inicialmente se pensó que la ICfEp se debía únicamente a la relajación anormal del ventrículo izquierdo (VI) y a una disminución de la distensibilidad del VI (8). Sin embargo, nuestro conocimiento de la fisiopatología de la ICfEp ha evolucionado a lo largo del tiempo hacia el concepto de un síndrome geriátrico multiorgánico sistémico (2). Es probable que esto sea iniciado por la inflamación y otros factores circulantes que tienen su origen en un aumento de la adiposidad, en especial el exceso de tejido adiposo intraabdominal, en el contexto de la pre-

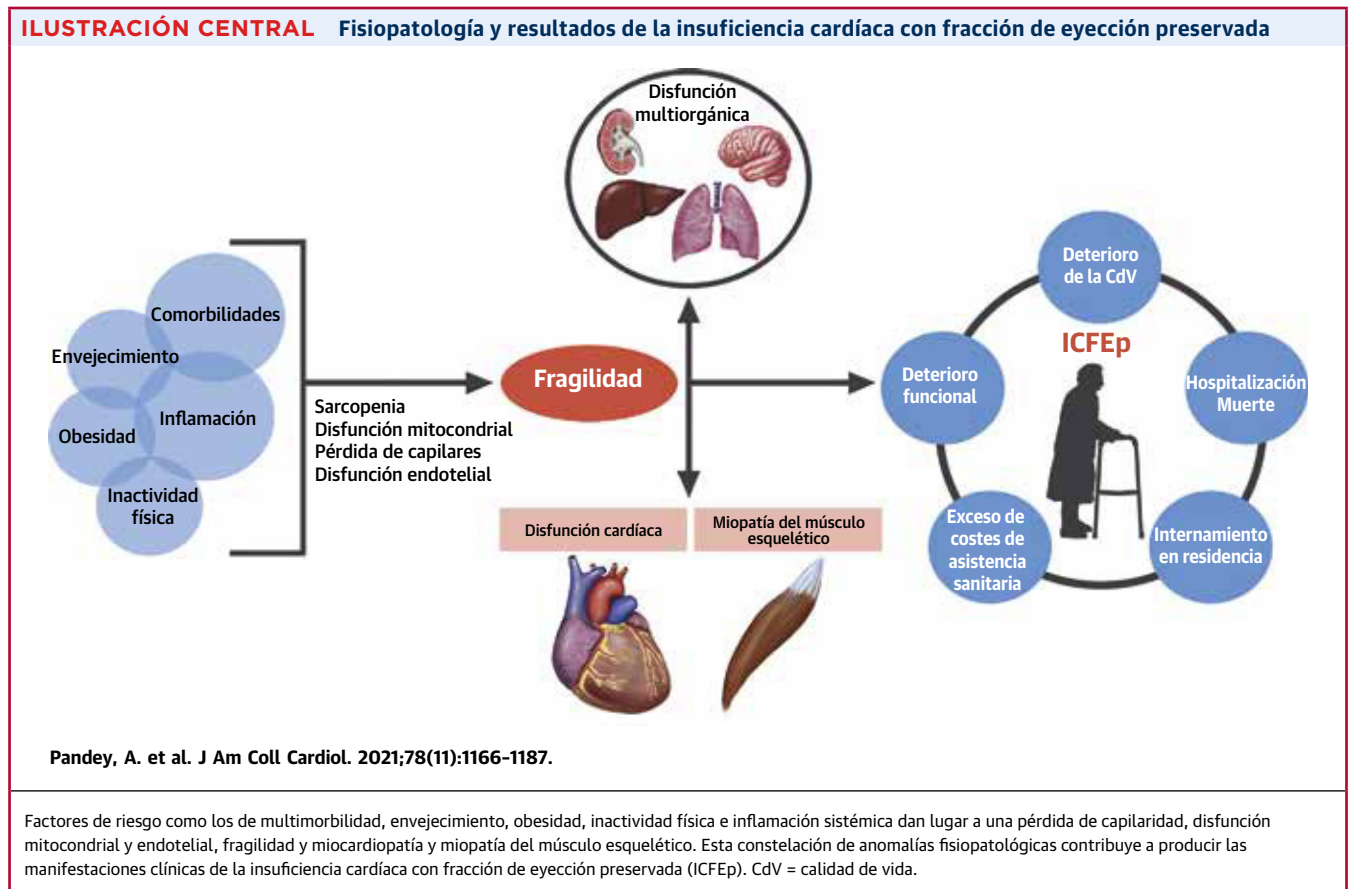
sencia de multimorbilidad, envejecimiento e inactividad física (5). Estos factores fomentan la aparición de pérdida de capilaridad, sarcopenia, disfunción mitocondrial y disfunción endotelial, que dan lugar a disfunción multiorgánica, fragilidad y miocardiopatía y miopatía del músculo esquelético. De manera coherente con lo que se observa en otros síndromes geriátricos, las comorbilidades, la fragilidad y el deterioro de la capacidad funcional son elementos clave de las manifestaciones clínicas de la ICfEp y contribuyen a producir la alta carga de mortalidad, hospitalizaciones y mala calidad de vida (**ilustración central**).

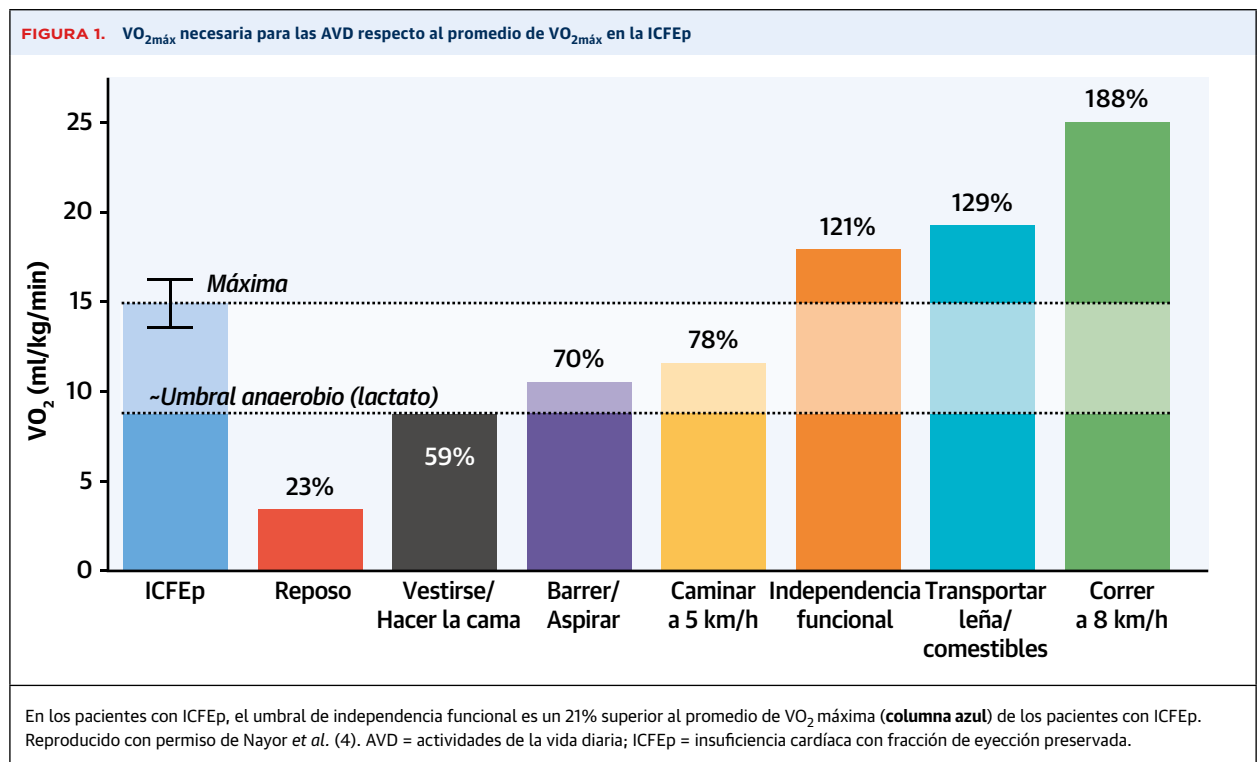
Las consecuencias que tiene la conceptualización de la ICfEp como un síndrome geriátrico sistémico son profundas y pueden ayudar a explicar por qué los resultados de los ensayos de intervenciones farmacológicas realizados hasta la fecha han dado resultados neutros. También reorientan la atención y los recursos de un enfoque puramente cardiocéntrico a un planteamiento integrado que aborda al paciente en su totalidad. Además, el nuevo paradigma de la ICfEp sugiere un cambio de enfoque del tratamiento para pasar a centrarse en los resultados percibidos por el paciente de forma integrada, incluida la calidad de vida y la carga sintomática, así como las eva-

luaciones funcionales, es decir, la tolerancia al ejercicio, la capacidad física y la función cognitiva. Por otra parte, esto brinda nuevas oportunidades para poner a prueba nuevos fármacos para el tratamiento, incluidos los que tienen efectos antiinflamatorios, de preservación capilar y de rejuvenecimiento, y pueden mejorar la función mitocondrial. Así pues, un enfoque de gerociencia, que se centra en los mecanismos biológicos del envejecimiento para mejorar el tratamiento de los trastornos crónicos asociados a la edad, puede facilitar los avances necesarios en el conocimiento y el tratamiento de la ICfEp.

### IE: UNA MANIFESTACIÓN CLAVE DE LA ICfEp

La baja capacidad de ejercicio, medida de manera objetiva mediante la captación máxima de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) durante el ejercicio máximo, es un factor predictivo independiente para la aparición de la ICfEp en los adultos de edad avanzada (9). En promedio, la  $VO_{2m\acute{a}x}$  se reduce en un 35% en la ICfEp en comparación con los sujetos de control sanos igualados en cuanto a edad y sexo (10). En los pacientes de edad avanzada con ICfEp, la  $VO_{2m\acute{a}x}$  durante el ejercicio realizado en posición vertical es en promedio de 3-4 ml/kg/min por debajo del umbral





de  $VO_2$  de independencia funcional (11). Así pues, muchas de las actividades de la vida diaria cuya realización resulta trivial para los adultos sanos requieren un esfuerzo casi máximo para los pacientes con ICfEp (figura 1) (4). La  $VO_{2\text{máx}}$  puede medirse de manera reproducible con una prueba de ejercicio cardiorrespiratoria estandarizada, con una carga y un coste modestos para el participante. La  $VO_{2\text{máx}}$  puede medirse en forma de valor absoluto (ml/min) o en relación con el tamaño corporal (ml/kg/min), y su uso depende del contexto. Es habitual indexar la  $VO_{2\text{máx}}$  respecto al tamaño corporal, dada su íntima relación con una amplia variedad de parámetros morfométricos, como el peso, el área de superficie corporal, el índice de masa corporal y la masa de músculo esquelético. Los valores extremos del tamaño corporal, la obesidad y las intervenciones de reducción del peso pueden influir de manera desproporcionada en los valores de la  $VO_{2\text{máx}}$  indexados respecto al tamaño corporal. En estos contextos, los cambios de la  $VO_{2\text{máx}}$  pueden verificarse y compararse con las medidas de la capacidad de ejercicio que no están indexadas respecto al peso, incluido el tiempo de ejercicio hasta el agotamiento, la distancia recorrida en 6 minutos y la carga de trabajo máxima alcanzada (12,13).

El envejecimiento saludable se asocia a una disminución de la  $VO_{2\text{máx}}$ , pero si no hay una enfermedad no causa IE, es decir, dificultad respiratoria y fatiga con las actividades cotidianas normales. La aparición de una ICfEp se asocia a un deterioro funcional acelerado y

una reducción del umbral para la aparición de la disnea y la fatiga, de tal manera que estas se producen incluso con las actividades normales de la vida diaria. La IE es un resultado percibido por el paciente clave, que es crucial para comprender la fisiopatología de la ICfEp y para aplicar un tratamiento óptimo, con independencia de los eventos clínicos. La IE es un criterio de valoración importante para los estudios de observación, de intervención y de examen de mecanismos. En este apartado comentaremos los atributos clave de la ICfEp como síndrome geriátrico y sus consecuencias en la patogenia de la IE y en su tratamiento.

#### ENVEJECIMIENTO, DETERIORO FUNCIONAL ACELERADO E IE EN LA ICfEp.

La intensa predisposición de los adultos de edad avanzada a presentar una ICfEp sugiere la posible existencia de vulnerabilidades específicas a la ICfEp relacionadas con la edad. Recientemente se han identificado características moleculares distintivas del envejecimiento y cambios en la biología subcelular como factores determinantes fundamentales de los cambios asociados a la edad que pueden conducir a enfermedades relacionadas con la edad, incluidas enfermedades cardiovasculares (ECV) manifiestas (14). Paneni et al. (15) describieron la forma en la que cambios progresivos en mecanismos subcelulares propios de la gerociencia pueden conducir a un aumento de la vulnerabilidad a la ECV con el avance de la edad, que es probable que influyan en la aparición de la ICfEp. Ello incluye los cambios

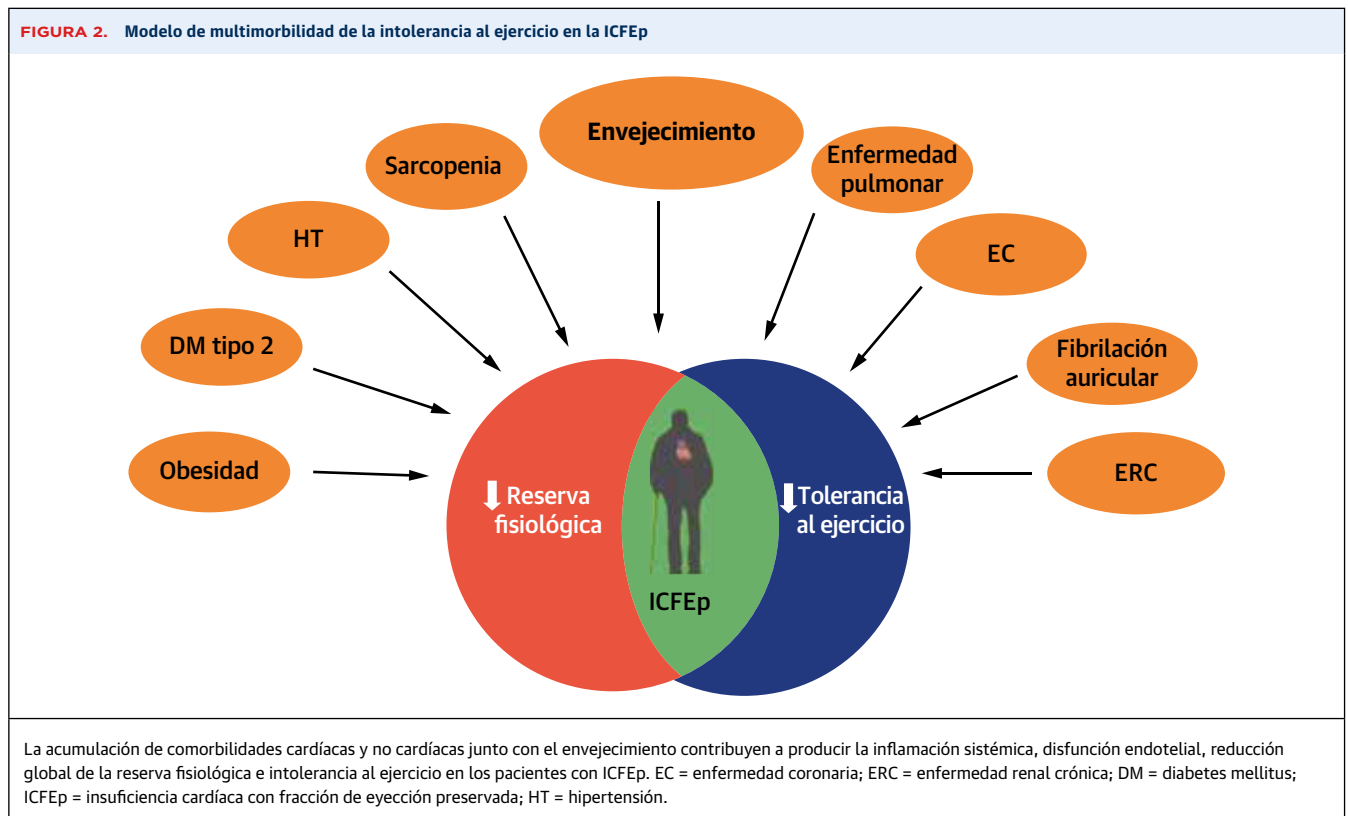
en las sirtuinas, la autofagia y la senescencia celular, que conducen no solo a cambios de las células cardíacas, sino también a cambios más amplios de la grasa y el músculo esquelético, la regulación del sistema autónomo, los parámetros hematológicos, la función endotelial y otros efectos muy diversos que afectan a la ICfEp y pueden requerir enfoques diferentes de los empleados para la ECV en las personas más jóvenes. La intensa asociación de la ICfEp con la multimorbilidad es predecible, ya que estos cambios relacionados con las características distintivas del envejecimiento desencadenan múltiples enfermedades, incluida la fragilidad, las alteraciones cognitivas y otros efectos sistémicos. Así pues, la asistencia tradicional centrada en un único órgano puede no ser óptima para comprender la ICfEp que se produce en el contexto de un cambio general de envejecimiento, múltiples comorbilidades y una reducción de la reserva fisiológica (figura 2).

La IE en la ICfEp depende probablemente no solo de alteraciones cardíacas específicas de la ICfEp, sino también de una amplia variedad de factores relacionados con el envejecimiento que sientan las bases para la aparición de la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp. En estudios anteriores realizados en adultos sanos se ha demostrado que la  $VO_{2m\acute{a}x}$  se reduce significativamente con la edad (16,17). La velocidad de descenso de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  se

acelera a una edad avanzada, pasando de un 3%-6% por década en las personas de entre 20 y 40 años a > 20% por década después de los 70 años (16). Los descensos asociados a la edad en la fuerza y el equilibrio acentúan las disminuciones de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  causadas por las alteraciones del músculo esquelético, incluida la atrofia, la pérdida de fuerza y el deterioro de la respiración mitocondrial (18).

#### DIFERENCIAS DE IE EN LA ICfEp SEGÚN EL SEXO.

Existen diferencias importantes entre los sexos en cuanto a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la ICfEp. Las mujeres tienen un riesgo durante la vida 2 veces superior de ICfEp en comparación con el de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICfEr), y la prevalencia de la ICfEp es muy superior a la de la ICfEr en las mujeres de edad avanzada (19). En el *Cardiovascular Health Study*, más del 80% de la IC incidente en las mujeres de edad avanzada se debió a la ICfEp (1). Las mujeres con ICfEp tienen una carga de síntomas superior, una peor calidad de vida y una  $VO_{2m\acute{a}x}$  inferior ( $VO_{2m\acute{a}x}$  un ~20%-30% más baja) en comparación con los hombres (20); sin embargo, el porcentaje de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  predicha parece reducirse de manera similar en los hombres (68%) y las mujeres (66%) con ICfEp (21). Las mujeres tienen una reserva de ejercicio inferior y una menor extracción de oxígeno periférica



(22). El valor inferior de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en las mujeres puede estar relacionado con diferencias específicas según el sexo en los patrones de remodelado cardíaco y en la distribución de la adiposidad. Las mujeres (en comparación con los hombres) tienen una cavidad del VI de pequeño tamaño, una mayor rigidez del VI, una presión de llenado del VI superior y un volumen de eyección en reposo inferior (22). Además, en las mujeres se produce un mayor deterioro de la contractilidad del VI y un mayor remodelado concéntrico con la edad (23). Los estudios realizados en animales han puesto de relieve también la existencia de diferencias entre los sexos en cuanto a la respuesta cardíaca a un aumento de la sobrecarga de presión (efecto de banda aórtica) con una mayor dilatación del VI, pérdida del remodelado concéntrico y pérdida de la reserva contráctil en las ratas macho (en comparación con las hembras) (24). Las diferencias en el remodelado pueden estar, en parte, relacionadas, debido a los polimorfismos del gen ACE, las diferencias en los ARNm específicas del sexo y los cambios de la adiposidad perimenopáusicas que se dan en las mujeres (25). Concretamente, las mujeres con ICFeP (en comparación con las que no la presentan) tienen un tejido adiposo visceral (TAV) un 34% mayor. La mayor cantidad de TAV se ha asociado a un aumento más exagerado de la presión capilar pulmonar con el ejercicio en las mujeres, pero no así en los hombres (26).

#### PAPEL DE LAS COMORBILIDADES EXTRACARDÍACAS EN LAS MANIFESTACIONES DE IE EN LA ICFeP.

La ICFeP se asocia a comorbilidades extracardíacas y es impulsada en parte por ellas. En promedio, los pacientes con ICFeP presentan  $\geq 5$  comorbilidades coexistentes, con un aumento significativo de la carga de comorbilidad con el paso del tiempo (27). En los pacientes de edad avanzada con ICFeP, las comorbilidades no cardíacas son la causa de los resultados adversos con más frecuencia que la ICFeP (27,28). La mayor carga de comorbilidades contribuye a producir una menor  $VO_{2m\acute{a}x}$  y una IE en los pacientes con ICFeP a través de mecanismos extracardíacos, tal como se detalla en la **tabla 1**. Debe resaltarse la importancia de los factores extracardíacos que contribuyen a producir la IE en la ICFeP, ya que suponen lo siguiente: 1) ~50% de la reducción de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  (29); 2) ~85% de la mejora de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  con el entrenamiento de ejercicio (30); y 3) los miocitos de músculo esquelético, a diferencia de los miocardiocitos, que tienen una diferenciación terminal y muestran una capacidad de regeneración y reparación rápidas (2,31). Estas observaciones pueden tener consecuencias importantes dado que el tratamiento óptimo de las comorbilidades y de sus repercusiones puede constituir una estrategia importante en los pacientes de edad avanzada con ICFeP. De manera coherente con este concepto, se ha demostrado que

**TABLA 1. Factores extracardíacos que contribuyen a producir la intolerancia al ejercicio en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada**

Características distintivas del envejecimiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Senescencia celular</li> <li>• Inflamación sistémica</li> <li>• Estrés oxidativo</li> <li>• Reducción acelerada de la capacidad de ejercicio</li> <li>• Reducción de la reserva fisiológica</li> </ul>
Anomalías del músculo esquelético
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del depósito de grasa en el músculo esquelético</li> <li>• Sarcopenia</li> <li>• Reducción de la densidad microvascular (capilaridad)</li> <li>• Deterioro de la perfusión del músculo esquelético</li> <li>• Reducción del transporte de oxígeno por conducción y difusión</li> <li>• Deterioro de la función mitocondrial y la bioenergética</li> </ul>
Exceso de adiposidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulación de aumento de las vías inflamatorias</li> <li>• Aumento de la disfunción metabólica y neurohormonal</li> <li>• Resistencia a la insulina</li> <li>• Déficit de péptido natriurético</li> <li>• Expansión de volumen plasmático</li> <li>• Disfunción endotelial sistémica</li> <li>• Reducción de la densidad microvascular (capilaridad)</li> <li>• Deterioro de la función mitocondrial</li> </ul>
Disfunción pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de la reserva respiratoria</li> <li>• Deterioro de la difusión gaseosa</li> <li>• Desacoplamiento de ventilación-perfusión</li> <li>• Aumento del espacio muerto ventilatorio</li> <li>• Déficits restrictivos y obstructivos</li> <li>• Apnea del sueño obstructiva y central</li> <li>• Remodelado vascular pulmonar</li> <li>• Hipertensión pulmonar</li> <li>• Disfunción cardíaca derecha</li> </ul>
Disfunción renal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceso de grasa perinefrítica</li> <li>• Reducción de la filtración glomerular</li> <li>• Exceso de retención de sodio y expansión del volumen plasmático</li> <li>• Regulación de aumento de la vía de renina-angiotensina-aldosterona</li> </ul>
Disfunción hepática
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de hígado graso no alcohólico</li> <li>• Regulación de aumento de las vías proinflamatorias</li> </ul>
Disfunción vascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la rigidez aórtica</li> <li>• Hemodinámica pulsátil adversa y carga sistólica tardía</li> <li>• Rarefacción microvascular</li> <li>• Deterioro de la reserva vasodilatadora</li> </ul>

las intervenciones de estilo de vida, como el ejercicio y la reducción de peso, que tienen unos efectos favorables pleiotrópicos en las comorbilidades cardíacas y no cardíacas, mejoran la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en la ICFeP, principalmente a través de mejoras de los factores extracardíacos como la inflamación sistémica, la adiposidad y la utilización periférica de oxígeno en el músculo esquelético (12,30,32).

#### FRAGILIDAD E IE EN LA ICFeP

La fragilidad es un síndrome biológico que refleja la disminución de la reserva fisiológica y la vulnerabilidad a los factores de estrés (33), y es el factor clave que subyace en la heterogeneidad del deterioro funcional que se produce con la edad (34). Las 2 medidas más ampliamente aceptadas de la fragilidad, el modelo de fenotipo *Fried Frailty* y el *Frailty Index*, tienen ventajas e inconvenientes

en el contexto de la IC, tal como se describe en la **tabla 2** (33). El fenotipo *Fried Frailty* mide el deterioro de la reserva fisiológica en 5 dominios de función física: pérdida de peso, debilidad, poca resistencia, lentitud y bajo nivel de actividad física (33). El *Frailty Index* cuantifica la fragilidad mediante el déficit acumulado en múltiples sistemas del organismo que conduce a una disminución de la reserva fisiológica (35).

La prevalencia descrita de la fragilidad en los pacientes con ICfEp es de hasta un 75% (36,37). La fragilidad en los pacientes de edad avanzada con ICfEp se asocia a una mala calidad de vida, un mayor deterioro funcional y una reducción de la capacidad de ejercicio aerobio submáximo. La fragilidad predispone a una IE grave en la ICfEp, a través de varios mecanismos comunes, como la mayor carga de comorbilidades, la inflamación crónica, la sarcopenia y una disminución global de la reserva funcional. La fragilidad se asocia también a un mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad (37,38).

Teniendo en cuenta la prevalencia y la repercusión pronóstica de la fragilidad en la ICfEp, esto es algo que debe tenerse en cuenta al diseñar paradigmas de tratamiento para los pacientes de edad avanzada con ICfEp, con el objetivo de reducir la carga de síntomas, mejorar el estado funcional y la capacidad de ejercicio y, en última instancia, mejorar los resultados clínicos. Se están evaluando enfoques de tratamiento específicos para los pacientes frágiles con ICfEp; un estudio ha mostrado una mejora significativa con una intervención de rehabilitación física novedosa (39).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA IE EN LA ICfEp

Tanto las anomalías cardíacas como las extracardíacas contribuyen a producir la IE en la ICfEp, al reducir la ca-

pacidad de reserva fisiológica para los factores determinantes clave de la  $VO_{2máx}$ : gasto cardíaco y extracción de oxígeno periférica durante el ejercicio. Puede usarse un enfoque integrado para cuantificar las contribuciones relativas al deterioro de la  $VO_{2máx}$  en la ICfEp mediante el registro de la vía del oxígeno “de la boca a las mitocondrias”. Los déficits de ventilación alveolar, capacidad de difusión pulmonar, gasto cardíaco, hemoglobina, capacidad de difusión del  $O_2$  en el músculo esquelético y respiración mitocondrial pueden contribuir a producir el deterioro de la  $VO_{2máx}$  asociado a la ICfEp (11). Existe una heterogeneidad en las alteraciones de la vía del  $O_2$  en los pacientes con ICfEp, la mayoría de los cuales tienen múltiples anomalías en ella (11). Dado el carácter secuencial de los pasos de la vía del  $O_2$ , la actuación sobre un único paso puede no aportar una mejora global significativa de la utilización de  $O_2$  (11). Los déficits de pasos concretos de la vía del  $O_2$  pueden evaluarse mediante una monitorización hemodinámica invasiva durante el ejercicio y con pruebas del flujo sanguíneo periférico en el músculo esquelético, y de la difusión y utilización de  $O_2$ .

Las mediciones hemodinámicas durante el ejercicio permiten evaluar la contribución relativa de los deterioros cardíaco y periférico y confirmar la presencia de una IC y la influencia de las anomalías extracardíacas. Las alteraciones esperadas en respuesta a las intervenciones terapéuticas pueden modelizarse entonces en el contexto de déficits combinados en la vía del  $O_2$ . Pueden alcanzarse múltiples beneficios a través del entrenamiento de ejercicio, y ello ilustra cómo una intervención mejora de manera demostrable la IE en la ICfEp al reducir el deterioro existente en múltiples pasos de la vía del  $O_2$  en múltiples sistemas del organismo (40). En el apartado siguiente comentamos detalladamente la contribución subyacente de diferentes anomalías cardíacas y extracar-

**TABLA 2. Parámetros de medida de la fragilidad física**

Parámetro de medida de la fragilidad	Descripción	Ventajas	Inconvenientes
Modelo de fenotipo <i>Fried Frailty</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuantifica el deterioro de la reserva fisiológica en 5 dominios de función física: pérdida de peso, debilidad, poca resistencia, lentitud y bajo nivel de actividad física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es la herramienta más comúnmente utilizada para evaluar la fragilidad en los estudios publicados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baja capacidad de discriminación</li> <li>Solapamiento de las manifestaciones clínicas de la IC y la fragilidad</li> <li>Requiere mucho tiempo y recursos</li> </ul>
Frailty Index	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basado en el modelo de “golpes múltiples” (<i>múltiple hit</i>)</li> <li>Cuantifica la fragilidad como una acumulación de déficits en diversos dominios relacionados con la salud</li> <li>Se calcula mediante el cociente de los déficits totales presentes respecto al número de déficits evaluados en los signos, síntomas, índice de comorbilidad, valores analíticos y AVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carácter continuo de la variable calculada, con un intervalo de distribución amplio</li> <li>Capacidad de usar datos preexistentes de la historia clínica para calcular la fragilidad</li> <li>Capacidad de calcular valores de corte para poblaciones clínicas específicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El número de déficits evaluados no se estandariza y varía según los datos disponibles</li> <li>Se centra más en el número de déficits y no tiene en cuenta la gravedad de estos</li> </ul>

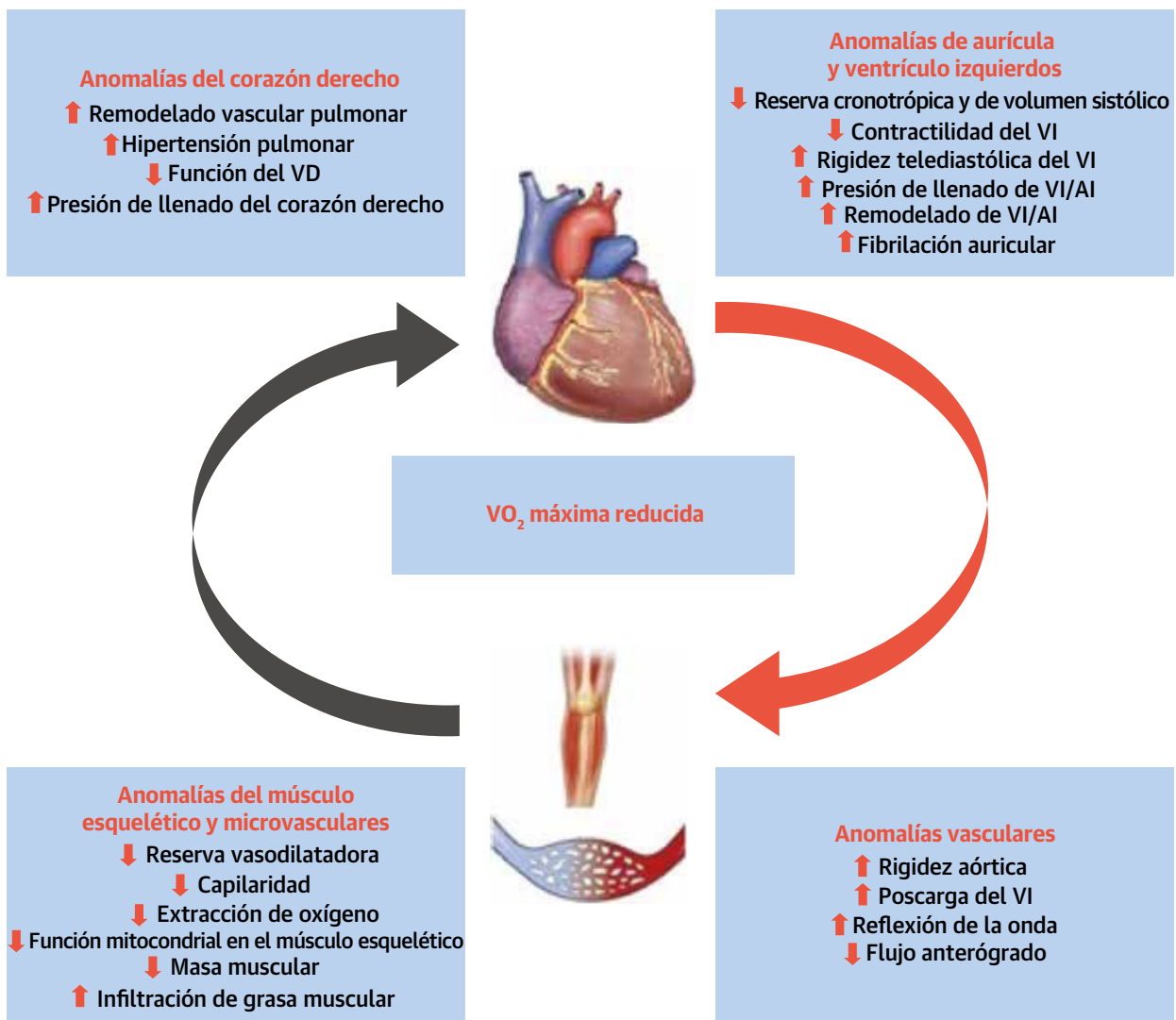
AVD = actividades de la vida diaria; IC = insuficiencia cardíaca.

díacas en la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp.

**FACTORES CARDIOVASCULARES QUE CONTRIBUYEN A PRODUCIR LA IE. Deterioro de la reserva auricular izquierda y ventricular izquierda.** Las anomalías de la estructura, la función y la reserva del corazón izquierdo desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la IE en la ICfEp. Estos componentes se han descrito de forma detallada en otra publicación (41), se resumen en el Apéndice del Suplemento y se han integrado en la **figura 3**.

**Función del corazón derecho y vasos sanguíneos pulmonares en la ICfEp.** El remodelado de los vasos sanguíneos pulmonares, tanto arteriales como venosos, es frecuente e intenso en la ICfEp y está relacionado con varios factores, como la elevación crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo, la vasoconstricción, la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y la disregulación metabólica e inflamatoria (42). La hipertensión pulmonar tiene una prevalencia elevada, de hasta un 80%, en los pacientes con ICfEp y se asocia a un aumento de la morbilidad, la mortalidad y la IE (43).

**FIGURA 3.** Contribución de la mala adaptación cardiovascular a la intolerancia al ejercicio en la ICfEp



Los pacientes con ICfEp presentan un deterioro de la reserva de volumen de eyección y de la reserva cronotrópica, y un aumento de la poscarga, todo lo cual contribuye a producir una reducción del flujo anterógrado. Esta "limitación central", junto con el deterioro de la vasodilatación periférica y la reducción de la extracción de oxígeno contribuye a producir una reducción de la captación de oxígeno en el ejercicio máximo. ICfEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; AI = aurícula izquierda; VI = ventrículo izquierdo; VD = ventrículo derecho; VO<sub>2</sub> = captación de oxígeno.



Hay varios cambios asociados a la edad que es probable que subyazcan en las observaciones antes mencionadas, como la disminución de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho, que puede superar a los cambios correspondientes que se producen en el corazón izquierdo (44). El envejecimiento y la disregulación cardiometabólica asociada pueden contribuir también a causar un deterioro de la función ventricular derecha (**figura 3**) (45). Los parámetros de la función pulmonar y el intercambio de gases muestran un deterioro con el avance de la edad; esto puede estar relacionado, en parte, con las alteraciones de cifosis asociadas a la edad, una disminución en la función de los músculos respiratorios y una reducción de las unidades alveolo-capilares funcionales (46). Además, es probable que la distensibilidad estructural y dinámica de los vasos sanguíneos pulmonares se reduzca con la edad (47). Estas anomalías están amplificadas en los pacientes con ICfEp (48,49).

**Factores vasculares sistémicos que contribuyen a producir la ICfEp.** El árbol arterial sistémico desempeña un papel central en la modulación de la poscarga del VI, el acoplamiento ventricular-arterial, la función sistólica y diastólica y la distribución del gasto cardíaco en reposo y durante el ejercicio (50). Así pues, desempeña un papel importante en el mecanismo de varios pasos de la cascada de consumo de oxígeno y en el remodelado crónico mal adaptado del corazón y de otros órganos diana (**figura 3**). Dadas sus características muy diversas, en el texto que sigue se comentará por separado cada uno de los territorios del árbol arterial.

**Aorta.** Un sistema arterial sano proporciona un flujo relativamente constante a la microcirculación, a pesar de la eyección intermitente del VI, gracias en gran parte a la función de amortiguación (función *Windkessel* o de cámara neumática) de la aorta. El envejecimiento da lugar a una rigidez de la aorta, y esto es acelerado por las comorbilidades, en especial la hipertensión, la obesidad y la diabetes. La rigidez de la aorta es mayor en los pacientes con una ICfEp establecida que en los sujetos de control sanos igualados en cuanto a la edad. Una mayor rigidez de las arterias grandes en reposo se asocia a una  $VO_{2m\acute{a}x}$  inferior en los pacientes de edad avanzada con ICfEp (51). Además, la rigidez arterial central empeora durante el ejercicio y ello contribuye a producir la IE en la IC (52,53). Las alteraciones existentes en las arterias grandes favorecen la aparición de patrones adversos de la presión del pulso, con las consiguientes alteraciones de la poscarga del VI pulsátil, que fomentan el remodelado, la fibrosis, la disfunción y la insuficiencia del VI (54). Las alteraciones aparecidas en las arterias grandes causan también un aporte excesivo de energía pulsátil a la microcirculación de los órganos diana, en función de la resistencia arteriolar (55). Así pues, además de su re-

percusión en el corazón, la rigidez de las arterias grandes puede ser uno de los factores que contribuya a producir la asociación de la ICfEp con diversas comorbilidades, como las de enfermedad renal crónica y demencia, en las personas ancianas.

**Arterias musculares.** La contracción del VI genera una onda de pulso que se desplaza hacia delante en las arterias y se refleja en parte en lugares de diferencias de impedancia, como los puntos de ramificación o del cambio del diámetro o rigidez de la pared. Numerosos reflejos periféricos se suman y dan lugar a una onda reflejada más grande, que se desplaza de forma retrógrada hacia el VI. En los adultos de edad avanzada, una menor distensibilidad vascular da lugar a una reducción del tiempo de tránsito de la onda (velocidad de onda del pulso) desde el VI hasta los lugares de reflexión y de vuelta hacia la aorta proximal. En algunos casos, las reflexiones de la onda vuelven al VI mientras la válvula aórtica está todavía abierta y dando salida a la sangre en la parte media-tardía de la sístole, lo cual comporta un aumento de la poscarga. Así pues, las reflexiones de la onda del pulso pueden aumentar la carga de trabajo del VI en la parte final de la sístole y tener el efecto adverso de desplazar la secuencia de carga del VI de la fase inicial a la fase final de la sístole, lo cual fomenta el remodelado y la disfunción del VI (54,55).

Los pacientes con ICfEp presentan un aumento de la carga sistólica tardía debida a las reflexiones de la onda durante el ejercicio, lo cual contribuye a producir una poscarga exagerada, un aumento de la presión de llenado del VI, una reducción del gasto cardíaco en el ejercicio y una disminución de la  $VO_{2m\acute{a}x}$ . Además, se ha observado que los tratamientos vasodilatadores, como los nitritos inorgánicos y el zumo de remolacha, mejoran la distensibilidad arterial y la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en los pacientes con ICfEp. En consecuencia, es posible que las reflexiones de la onda constituyan una diana terapéutica para nuevos tratamientos basados en el mecanismo de acción, como nitratos/nitritos inorgánicos (52,56).

**Microcirculación.** Además de su papel en la determinación de la presión arterial media y la carga de resistencia para el VI, la función microvascular desempeña una función importante en el aporte y la utilización del oxígeno en la periferia. Las respuestas vasodilatadoras durante el ejercicio facilitan la redistribución periférica del flujo sanguíneo hacia el músculo que realiza el trabajo, y ello es un componente fundamental de la respuesta hemodinámica normal al ejercicio, y depende de mecanismos vasodilatadores locales en el interior del músculo, así como de mecanismos de control simpático neurovascular (57). La vasodilatación hipóxica es un mecanismo local importante que asegura un grado suficiente de flujo sanguíneo local y de aporte de oxígeno al tejido muscular, y permite que la circulación local supere la vasoconstric-

ción que se produce a través de mecanismos humorales y reflejos durante el ejercicio (57). La reserva vasodilatadora microvascular es anormal en la ICfEp, contribuye a producir la IE y puede mejorar con el entrenamiento de ejercicio (29,58).

Los pacientes con ICfEp presentan también anomalías de la microcirculación coronaria, un deterioro de la reserva de flujo coronario y una mayor carga de lesión del miocardio con el ejercicio, como consecuencia del desacoplamiento entre aporte y demanda de oxígeno (59,60). La rigidez de las arterias grandes y las reflexiones de onda son los factores determinantes clave de la presión de perfusión del miocardio a través de sus efectos sobre el perfil de la presión diastólica (55). Es posible que la reducción de la reserva de perfusión microvascular coronaria en la ICfEp sea multifactorial y se deba a anomalías de la microcirculación coronaria, como la rarefacción microvascular del miocardio (61), la disfunción endotelial y una hemodinámica anormal en la aorta central.

**CONTRIBUCIÓN DE LA MIOPATÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO A LA IE EN LA ICfEp. Descripción general del envejecimiento del músculo esquelético.** La sarcopenia, que consiste en una pérdida de la masa y la función del músculo esquelético asociada a la edad, da lugar a un deterioro de la movilidad, una reducción de la función física y un aumento de la discapacidad y la mortalidad (62). Las causas de la sarcopenia son multifactoriales, pero incluyen el mal estado nutricional, la inactividad física, la inflamación y las comorbilidades crónicas, es decir, las características distintivas del envejecimiento. La identificación de la sarcopenia como síndrome clínico importante con el avance de la edad ha conducido a mejoras en su detección, prevención y tratamiento (62-64).

La fuerza, la potencia y la resistencia son distintos dominios fisiológicos de la función muscular que tienen relaciones diferentes con el deterioro de la función física que se produce con el envejecimiento (tabla 3).

**Vínculo entre la función vascular periférica y la sarcopenia.** El envejecimiento se asocia a una reducción de la

sensibilidad de las proteínas del músculo esquelético a todos los estímulos anabólicos fundamentales: nutrición general, aminoácidos de la dieta, insulina y ejercicio de resistencia (65). Este fenómeno, al que se denomina resistencia anabólica, es fomentado por una señalización anormal del complejo 1 de rapamicina (mTOR) (un regulador clave de la respuesta anabólica en el músculo esquelético) y contribuye a producir la sarcopenia. La disfunción endotelial puede desempeñar también un papel fundamental en la resistencia anabólica del envejecimiento, tal como se muestra en la figura 4.

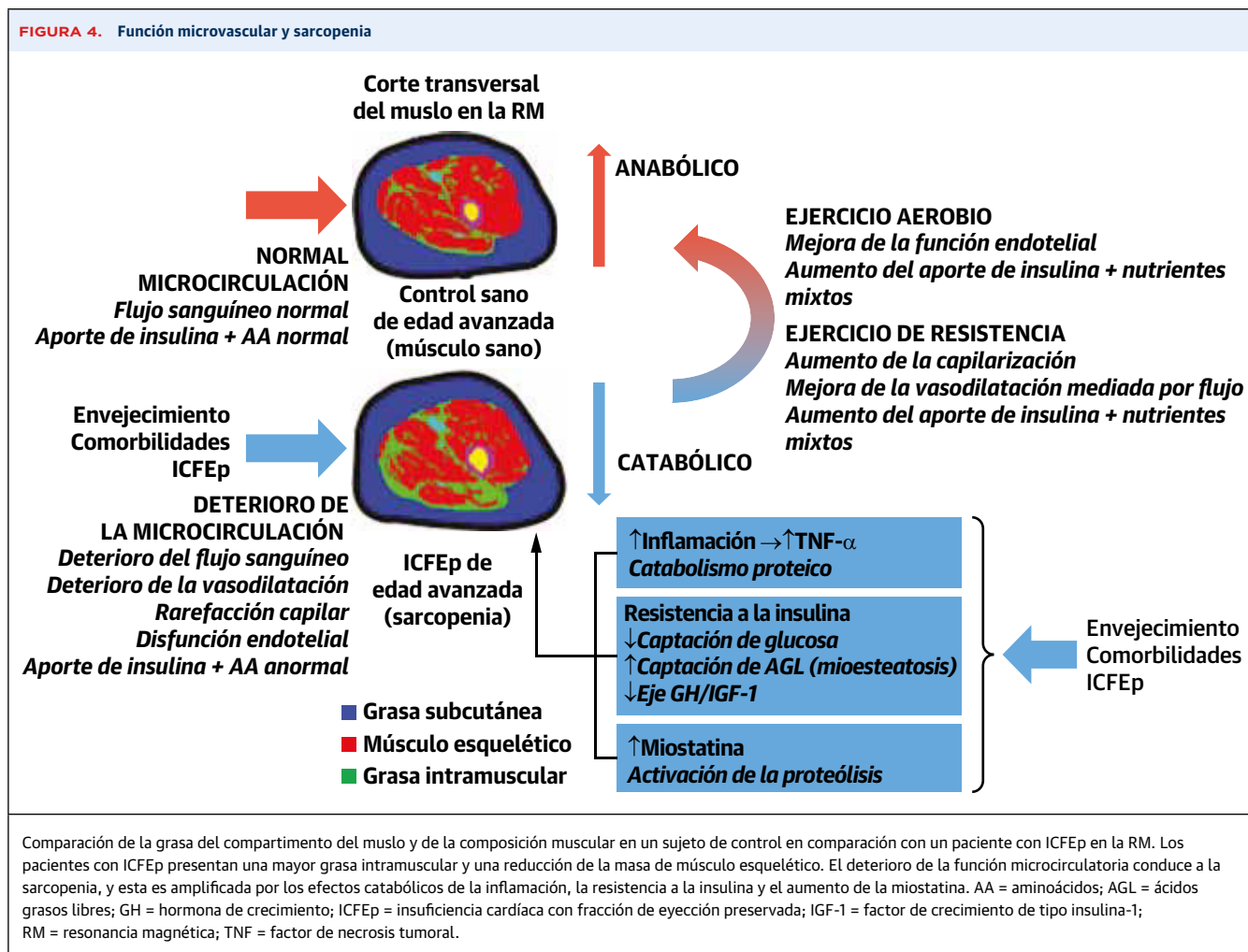
Dado que el flujo de nutrientes ayuda a regular el anabolismo de las proteínas del músculo esquelético, la disminución de la función endotelial que se produce con el envejecimiento contribuye a producir una resistencia anabólica y sarcopenia en los adultos de edad avanzada. La ICfEp se asocia a una peor función endotelial, y ello está correlacionado con los síntomas de IE y la reducción de la  $VO_{2máx}$  (66), y podría agravar el deterioro del anabolismo muscular asociado a la edad.

**Deterioro de la arquitectura del músculo esquelético y el transporte de oxígeno en la ICfEp.** La reducción de la reserva de extracción de  $O_2$  periférica que se produce a través de la ICfEp es también secundaria a un deterioro de la capacidad de difusión de  $O_2$  del músculo esquelético (es decir, el transporte de  $O_2$  de la microcirculación a las mitocondrias del músculo) (11). Los pacientes con ICfEp con una cinética de  $VO_2$  más lenta tienen un deterioro más grave de la utilización de oxígeno periférica y un gasto cardíaco superior durante el ejercicio submáximo, en comparación con los pacientes con ICfEp que presentan una cinética de  $VO_2$  más rápida o con los sujetos de control sanos, lo cual sugiere que la limitación de oxígeno durante el ejercicio submáximo no está relacionada con el deterioro del gasto cardíaco (67). Así pues, la evaluación de la cinética de  $VO_2$ , mediante un ejercicio de baja intensidad breve, podría ser útil para determinar el fenotipo de los pacientes de edad avanzada con ICfEp que presentan limitaciones periféricas.

Dado que la mayor parte de la captación de  $O_2$  durante el ejercicio se consume en el músculo esquelético activo, la disminución de la  $VO_{2máx}$  en los pacientes de edad avanzada con ICfEp puede ser debida en parte a una pérdida de masa muscular que está reducida en la ICfEp (68). Haykowsky *et al.* (68) demostraron la existencia de una asociación intensa entre la masa magra (porcentaje total y también masa magra de las piernas) y la  $VO_{2máx}$  máxima. Sin embargo, además de la masa muscular, Haykowsky *et al.* (68) observaron también la participación del deterioro de la calidad del músculo en la reducción de la  $VO_{2máx}$  en los pacientes con ICfEp, de tal manera que la  $VO_{2máx}$  indexada respecto a la masa magra total y de las piernas fue significativamente inferior y el

**TABLA 3. Medidas de la función muscular de interés en los adultos de edad avanzada**

Parámetro de medida de la función muscular	Descripción
Fuerza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad máxima de generar tensión</li> <li>• Puede evaluarse con el empleo de un dinamómetro de prensión isométrico o con una medida más dinámica del máximo con 1 repetición</li> </ul>
Potencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de rendimiento de trabajo físico</li> <li>• Tiene un componente de velocidad que puede tener interés clínico en los adultos de edad avanzada</li> <li>• La potencia máxima muestra una asociación más estrecha con la disminución de la función física que la que tiene la fuerza muscular en los adultos de edad avanzada</li> </ul>
Resistencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad de mantener un resultado de fuerza específico</li> <li>• Relacionada con la capacidad funcional en los adultos de edad avanzada</li> </ul>



cambio de la  $VO_{2máx}$  con el aumento del porcentaje de masa magra de las piernas mostró una reducción notable en la ICFeP en comparación con los sujetos de control sanos (68). Los pacientes de edad avanzada con ICFeP presentan también un aumento significativo del cociente de la grasa intermuscular del muslo y de la grasa intramuscular respecto al área muscular, en comparación con los sujetos de control sanos, y ambos presentan una relación inversa con la  $VO_{2máx}$  (25). Además, los estudios de biopsias de músculo esquelético han puesto de manifiesto que los pacientes de edad avanzada con ICFeP presentan una desviación de la distribución del tipo de fibras, con una reducción del porcentaje de fibras de tipo I (oxidativas) y una reducción del cociente de capilares respecto a fibras (69). Y que ambas alteraciones se asocian a una reducción de la  $VO_{2máx}$  (69). Esto contrasta con las alteraciones observadas en la arquitectura del músculo esquelético en el envejecimiento saludable, de tal modo que la pérdida de masa muscular en los adultos sanos ancianos en comparación con los jóvenes se ha atribuido a un menor tamaño de las fibras musculares de tipo II sin

una reducción sustancial del número de fibras (70). Consideradas en conjunto, las anomalías de la masa y la calidad del músculo esquelético contribuyen a producir la IE en los pacientes de edad avanzada con ICFeP (figura 4) (25,68).

**Mecanismos bioenergéticos mitocondriales del músculo esquelético e ICFeP.** Los pacientes de edad avanzada con ICFeP tienen una utilización de oxígeno en el músculo esquelético anormal, que está relacionada con una reducción de la  $VO_{2máx}$  (11,29,71). En la espectroscopia de resonancia magnética, el metabolismo oxidativo del músculo esquelético está reducido en los pacientes con ICFeP (72). Con el empleo de una monitorización hemodinámica durante el ejercicio, se observa que la capacidad de extracción de  $O_2$  en los músculos esqueléticos y de reducir el contenido de  $O_2$  venoso sufre un deterioro significativo en la ICFeP y contribuye de manera importante a reducir la  $VO_{2máx}$  (11,73).

El contenido mitocondrial y la capacidad oxidativa muestran una reducción significativa en las muestras de

biopsia de músculo esquelético de pacientes de edad avanzada con ICfEp en comparación con los sujetos de control igualados en cuanto a la edad (74). Estas alteraciones mitocondriales están relacionadas con los parámetros de valoración de la capacidad de ejercicio aerobio, como la  $VO_{2m\acute{a}x}$  y la distancia recorrida en 6 minutos. La mejora de la función mitocondrial contribuye a producir las mejoras de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  asociadas al entrenamiento de ejercicio, lo cual respalda también el concepto de que las anomalías mitocondriales del músculo esquelético contribuyen a producir la fisiopatología de la IE en los pacientes con ICfEp (2). El entrenamiento de ejercicio puede aumentar al doble la función enzimática de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, junto con un incremento del 60% de la masa mitocondrial (75), y se ha observado que aumenta la actividad de la cadena de transporte de electrones, el contenido de ADN mitocondrial y la actividad de la citrato-sintasa.

**CONTRIBUCIÓN DE LA MIOESTEATOSIS A LA IE EN LA ICfEp.** Los factores de riesgo frecuentes asociados a la ICfEp, como la obesidad, el envejecimiento y la inactividad física, contribuyen a alterar el metabolismo energético y a producir la inflexibilidad metabólica (76), es decir, una pérdida de la capacidad de cambiar de manera efectiva entre los ácidos grasos y los hidratos de carbono como combustible para la obtención de energía. Esto se asocia a un deterioro de los mecanismos energéticos del músculo esquelético y a un exceso de acumulación adiposa en el tejido muscular, que constituye la mioesteatosis. Los pacientes de edad avanzada con ICfEp presentan una mioesteatosis significativa y unos mecanismos energéticos anormales en el músculo liso, como son el deterioro de la función mitocondrial, la reducción de la densidad de mitocondrias y el deterioro de la extracción de  $O_2$  periférica con el ejercicio, en comparación con los sujetos de control sanos igualados en cuanto a la edad, y esto muestra una correlación significativa con una IE grave (74,77,78). Además, la mejora de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en los pacientes obesos con ICfEp en respuesta a una reducción del peso mediante dieta y entrenamiento de ejercicio parece producirse, al menos en parte, a través de una mejora de la función mitocondrial del músculo esquelético, conjuntamente con una reducción de los depósitos adiposos en el tejido muscular esquelético (12).

**CONTRIBUCIÓN DE LAS ANOMALÍAS METABÓLICAS SISTÉMICAS A LA IE EN LA ICfEp. Obesidad, adiposidad regional y sus consecuencias en la senescencia y la ICfEp.** La obesidad, y en especial la adiposidad central y visceral, han surgido como factores de riesgo importantes para la ICfEp (9,25,79,80). Casi la mitad (~47%) de los pacientes con ICfEp son obesos, y los pacientes con ICfEp que presentan un índice de masa corporal situado dentro del rango “normal” tienen habi-

tualmente una adiposidad visceral significativa (81). La obesidad visceral se asocia a una mecánica cardíaca anormal antes de la aparición de la ICfEp (82), y si a la obesidad se le añade la hipertensión, ello acelera el desarrollo de la disfunción cardíaca y la elevación de las presiones de llenado (83).

Los cambios de la composición corporal asociados a la edad incluyen una redistribución de la masa adiposa principalmente al compartimento visceral. Se produce también un desplazamiento del depósito de los lípidos del tejido subcutáneo al TAV (84), y se cree que ello es debido a una disminución de la función de las células progenitoras y una acumulación de células de tejido adiposo senescente en la grasa subcutánea (85). Se produce también una redistribución del tejido adiposo hacia el compartimento abdominal, que se presume que se debe a la disminución de la testosterona en los hombres y a los estrógenos en las mujeres después de la menopausia. El TAV es proinflamatorio, vasoactivo y dismetabólico, y los adipocitos viscerales secretan múltiples factores que pueden contribuir a la patogenia de la ICfEp. De entre ellos, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)-1, codificado por el gen *SERPINE1*, es uno de los principales candidatos, dada su asociación conocida con el TAV, la senescencia acelerada y el riesgo de ICfEp incidente pero no de ICfEr en estudios de base poblacional (86-88). En modelos animales de la diabetes y del envejecimiento, las concentraciones de PAI-1 están elevadas y el déficit genético o la inhibición del PAI-1 previenen la diabetes y prolongan la esperanza de vida (86). Estos resultados se han replicado en el ser humano en personas con déficit genético de PAI-1 (87).

El envejecimiento se asocia también a cambios en la celularidad y la función del tejido adiposo subcutáneo (89). El tejido adiposo pardo se reduce con el avance de la edad y ello da lugar a un predominio del tejido adiposo blanco, que es proinflamatorio y acentúa la inflamación asociada al envejecimiento. En el tejido adiposo blanco, los adipocitos sufren hipertrofia, necrosis adipocitaria, inflamación del tejido adiposo y un desplazamiento hacia las citocinas clásicas proinflamatorias y las adipocinas. Además, se produce un reclutamiento de monocitos y de otras células inmunitarias para eliminar los adipocitos necróticos y participar en el remodelado tisular, en un intento de limitar la acumulación de lípidos, pero esto da lugar finalmente a un depósito ectópico de lípidos (por ejemplo, en el hígado y el músculo esquelético) y una resistencia a la insulina. Es importante señalar que se ha demostrado que las células inmunitarias desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la ICfEp (90). El estado de inflamación crónica de bajo grado e inflamación metabólica sistémica que se produce (90,91) y el aumento del estrés nitrosativo han sido relacionados con la ICfEp relacionada con la obesidad y la IE asociada a ello (83). En un modelo preclínico de la ICfEp con peso

normal, la señalización del péptido natriurético (NP) cardíaco causó alteraciones en el gasto de energía y en el metabolismo y fomentó unas características similares a las del tejido adiposo pardo en los depósitos de tejido adiposo blanco (92). El sistema nervioso simpático y la señalización del NP aumentan la actividad metabólica en el tejido adiposo al activar la lipólisis y modular el programa termogénico de la grasa parda. La señalización del NP es un regulador importante de la actividad global de NP en el tejido adiposo en la ICfEp, y será necesario explorar con mayor detalle su participación en la ICfEp con obesidad y en el envejecimiento.

**Obesidad, adiposidad regional e IE en la ICfEp.** Los pacientes obesos con ICfEp presentan una reducción de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  (ml/kg/min) relativa en comparación con los que no tienen obesidad (93). Esto está relacionado con las limitaciones tanto periféricas como centrales en la captación de oxígeno inducida por el ejercicio. Las personas obesas presentan una presión de llenado VI y una respuesta de presión arterial pulmonar al ejercicio exageradas, y ello contribuye a reducir el gasto cardíaco en el ejercicio. Además, las personas obesas muestran una mayor infiltración de tejido adiposo en los músculos esqueléticos periféricos, lo cual da lugar a un deterioro de la extracción de oxígeno (25). En estudios recientes se ha demostrado, asimismo, que las personas obesas presentan una depleción de la fuente energética miocárdica, es decir, la lanzadera de creatina-cinasa, que es el principal mecanismo de transferencia para mantener el aporte de ATP en las mitocondrias del miocardio (94). Como consecuencia de ello, el aporte de ATP no puede mantenerse con el estrés del ejercicio y ello da lugar a una reducción de la  $VO_{2m\acute{a}x}$ . Además, la reducción de peso intencionada se asocia a un restablecimiento del aporte de ATP con el ejercicio en el miocardio (94).

De entre los diversos depósitos adiposos regionales, el aumento del TAV es un factor contribuyente importante para la reducción de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en los pacientes obesos con ICfEp (25) y esto puede explicar, en parte, el predominio del sexo femenino en la ICfEp. Un estudio reciente ha demostrado que el exceso de TAV se asocia a un aumento más exagerado de la presión capilar pulmonar enclavada con el ejercicio en las mujeres, pero no en los hombres. La IE asociada al TAV es modificable, y una reducción de la grasa visceral con una restricción calórica (RC) muestra una intensa asociación con una mejora de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en los pacientes con ICfEp (12). Conjuntamente con el TAV, se produce también un aumento de la grasa pericárdica, que se asocia a una hemodinámica adversa y a un valor inferior de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en la ICfEp (95). Considerados en conjunto, la obesidad y el depósito adiposo regional excesivo pueden ser dianas importantes para obtener una mejora de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en los pacientes con ICfEp.

**Contribución de la diabetes y la resistencia a la insulina a la IE en la ICfEp.** El riesgo de IC aumenta sustancialmente con la diabetes, y hasta un 40% de los pacientes de los estudios de la ICfEp presentan diabetes (96). Los pacientes con ICfEp que presentan diabetes (en comparación con los que no la presentan) tienen una mayor carga de comorbilidades, una menor  $VO_{2m\acute{a}x}$  y menor capacidad de ejercicio submáxima, unos niveles elevados de biomarcadores de la inflamación y un mayor riesgo de eventos clínicos adversos en el seguimiento (96). El valor inferior de  $VO_{2m\acute{a}x}$  en los pacientes con ICfEp y diabetes puede estar relacionado con una presión de llenado VI superior, una incompetencia cronotrópica y un deterioro de la respuesta parasimpática y simpática al ejercicio como consecuencia de la neuropatía subyacente del sistema autónomo (97). Los pacientes con diabetes presentan también una reducción del aporte y la extracción de oxígeno en los músculos esqueléticos durante el ejercicio, debido a la mayor prevalencia de la anemia, la reducción de la reserva vasodilatadora, una mayor resistencia vascular periférica por la disfunción endotelial y la vasoconstricción, y un deterioro de la función mitocondrial (96,98,99). Teniendo en cuenta la mayor carga de IE, los pacientes con ICfEp y diabetes constituyen un objetivo importante para las estrategias de entrenamiento de ejercicio, que pueden mejorar la  $VO_{2m\acute{a}x}$  a través de adaptaciones periféricas en la vía del  $O_2$ . En ECA pequeños recientes se ha evaluado el papel de nuevos tratamientos farmacológicos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en pacientes con ICfEp con efectos variables (tabla 4). En la actualidad se están realizando ensayos clínicos más grandes con criterios de valoración clínicos de estos tratamientos en la ICfEp.

## PRINCIPIOS DEL ENVEJECIMIENTO Y LA GEROCIENCIA: CONSECUENCIAS PARA LA IE EN LA ICfEp

**CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DEL ENVEJECIMIENTO: PAPEL EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD.** En dos revisiones fundacionales se estableció el campo de la gerociencia al identificar una lista breve de procesos biológicos involucrados en el envejecimiento y conservados en las diversas especies que podrían constituir nuevas dianas terapéuticas para muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad y los síndromes geriátricos, incluida la ICfEp. Estas listas de entre 7 y 9 procesos biológicos seleccionados, a los que se ha denominado “características distintivas” o “pilares” del envejecimiento, proporcionan un marco de referencia para comprender el papel de los procesos biológicos conservados en la salud y la enfermedad (figura 5) (14,100). Estos procesos incluyen la lesión macromolecular, el metabolismo, la proteostasis, la inflamación, la adaptación al estrés, la

**TABLA 4. Estrategias terapéuticas que han resultado prometedoras para reducir la intolerancia al ejercicio en los pacientes con ICfEp a través de factores extracardíacos**

Abordaje terapéutico	Efectos terapéuticos conocidos y potenciales en la ICfEp
Ejercicio supervisado	Mejora de la $VO_2$ máxima Mejora de la calidad de vida Mejora de la extracción de oxígeno periférica en el ejercicio máximo
Intervención de función física multidominio (REHAB-HF) (39)	Mejora de función física Mejora de la carga de fragilidad Mejora de la calidad de vida
Reducción de peso	Mejora de $VO_{2max}$ Mejora de la calidad de vida Reducción de la adiposidad visceral y la carga de inflamación sistémica Reducción de la miostasia
Antagonistas de receptores de IL-1 (agentes antiinflamatorios)	Reducción de los niveles de PCR y de NT-proBNP Mejora modesta del tiempo de ejercicio en cinta ergométrica entre la situación inicial y el seguimiento
Productos senoterapéuticos	Reducción de la carga de células senescentes y del FSAS en tejidos humanos En modelos murinos, alivio de la disfunción cardiovascular relacionada con la edad y con la senescencia, enfermedades pulmonares, síndromes metabólicos y fragilidad; y mejora de la supervivencia No se dispone de información sobre los efectos terapéuticos en modelos animales o en pacientes con ICfEp.
Nuevos tratamientos farmacológicos para la diabetes (inhibidores de SGLT-2/agonistas de GLP-1)	Mejora de los patrones de remodelado cardíaco adversos en modelos animales con el uso de liraglutida y dapagliflozina Ausencia de efectos significativos de la empagliflozina en la capacidad de ejercicio o calidad de vida en pacientes con ICfEp en ECA pequeños (EMPERIAL Preserved; NCT03448406)
Nitratos/nitritos inorgánicos	Se ha observado que una dosis única de zumo de remolacha (donante de nitratos inorgánicos) mejora la $VO_{2max}$ y reduce la resistencia vascular sistémica y los reflejos de la onda arterial con el ejercicio Se ha observado que 1 semana de administración diaria de zumo de remolacha mejora la capacidad aerobia en un 24% Se ha observado que el nitrito de sodio inorgánico mejora la $VO_{2max}$ , la conductancia de oxígeno del músculo esquelético, la cinética de la $VO_2$ , la conductancia de oxígeno de la membrana alveolo-capilar y la utilización de oxígeno durante el ejercicio submáximo Es posible que la ausencia de efectos del nitrito inhalado en la $VO_{2max}$ en la ICfEp en el ensayo INDIE-HFpEF (NCT02742129) esté relacionada con el aporte de la medicación y con el carácter de acción corta de este tratamiento. Se está a la espera de otros estudios actualmente en curso.

PCR = proteína C reactiva; EMPERIAL-Preserved = *EMPagliflozin Compared With Placebo on Exercise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; ICfEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; INDIE-HFpEF = *Inorganic Nitrite Delivery to Improve Exercise Capacity in HFpEF*; NT-proBNP = propéptido natriurético cerebral aminoterminal; ECA = ensayo controlado y aleatorizado; REHAB-HF = *A Trial of Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients*; FSAS = fenotipo secretor asociado a la senescencia;  $VO_{2max}$  = captación de oxígeno en ejercicio máximo.

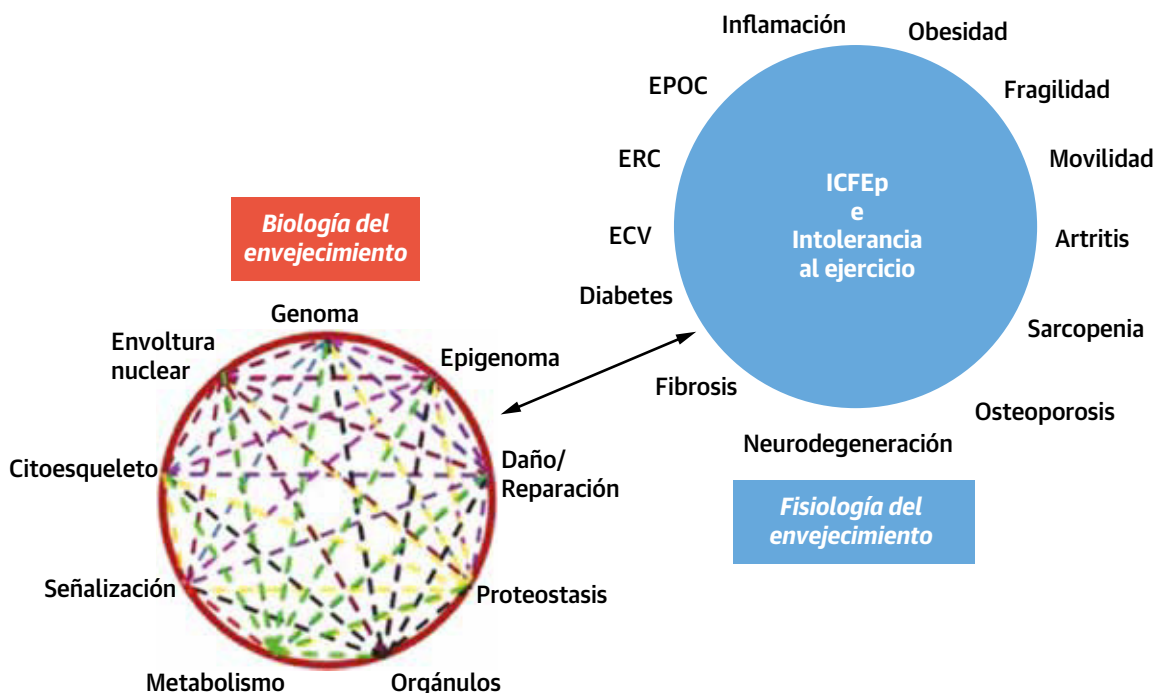
epigenética, la senescencia celular, las células madre/regeneración y los procesos pleiotrópicos. Como se ha comentado antes, el envejecimiento es un fenómeno universal que da lugar a un deterioro progresivo de la función integral a lo largo del tiempo. Estos deterioros asociados a la edad conducen, en última instancia, a un aumento de la probabilidad de muerte (101).

Hay aproximadamente 5-10 procesos moleculares y celulares muy interrelacionados que se han conservado a lo largo de la evolución como “denominadores comunes” que están involucrados en el envejecimiento biológico (14). Estos procesos biológicos están activos durante el “envejecimiento normal”, y si mejoran se retrasa el fenotipo del envejecimiento y sus secuelas. En cambio, cuando la actividad de una de las características distintivas aumenta, los procesos de envejecimiento fenotípicos se aceleran. Las características distintivas son interdependientes, de tal manera que los efectos de un proceso biológico activan los demás y conducen a un aumento de la disregulación en múltiples procesos de un modo que se acelera progresivamente con el paso del tiempo. En estudios en ratones se han puesto de manifiesto los efectos de intervenciones destinadas a mejorar las secuelas del en-

vejecimiento actuando sobre cada una de las diferentes características distintivas, y ello sugiere que esa mejora es posible en el ser humano (102).

La hipótesis de la gerociencia plantea que la enfermedad crónica incidente ligada al envejecimiento puede prevenirse, retrasarse o atenuarse mediante el abordaje terapéutico de esos procesos biológicos (103). Un ejemplo de ello es el del mTOR, que ha surgido como regulador clave del envejecimiento en los estudios de laboratorio, de tal manera que se ha observado que la inhibición genética o farmacológica del mTOR retrasa el envejecimiento en modelos animales (102,104). La evidencia existente sugiere que los antagonistas de mTOR pueden mejorar en cierta medida casi todos los procesos del envejecimiento biológico identificados, con una atenuación uniforme de múltiples interacciones de retroalimentación positiva entre las características distintivas (102). Otro ejemplo es la senescencia celular y la consiguiente generación de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (FSAS). Se ha planteado la hipótesis de que este constituye un nexo entre varias enfermedades crónicas relacionadas con la edad y los síndromes geriátricos (100). El FSAS es una consecuencia de la expresión génica alterada que contri-

**FIGURA 5.** Contribución de las características distintivas del envejecimiento a la ICfEp y la intolerancia al ejercicio



Las "características distintivas del envejecimiento" son procesos celulares y moleculares estrechamente interrelacionados que participan en el envejecimiento y están conservadas en las distintas especies, y que podrían ser útiles como nuevas dianas terapéuticas en muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad y en los síndromes geriátricos, incluida la ICfEp. Adaptado con permiso de Burch et al. (101). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV = enfermedades cardiovasculares; otras abreviaturas como en la figura 2.

buye a producir una inflamación estéril y un remodelado tisular adverso, así como una mayor acumulación de células senescentes *in vivo*. Entre las terapias experimentales dirigidas a la senescencia celular, las llamadas *senoterapias*, se encuentran los fármacos senolíticos (que eliminan de forma selectiva las células senescentes) y los fármacos senomórficos (que modulan o revierten el FSAS). Estos tratamientos constituyen una estrategia emergente para el tratamiento de la enfermedad o enfermedades relacionadas con la edad, incluida la ICfEp.

**CONTRIBUCIÓN DE LA PROTEOSTASIS Y LA AUTOFAGIA A LA IE EN LA ICfEp.** La proteostasis es una vía homeostásica que comporta la generación y eliminación de proteínas y orgánulos celulares con fines de regeneración y el aporte de sustratos energéticos (105). La maquinaria celular que participa en la proteostasis incluye el proteasoma y el autofagosoma/lisosoma. Es necesaria una proteostasis funcional para la salud del tejido, y su deterioro se asocia a la disfunción tisular y la enfermedad. El envejecimiento comporta una reducción global de la proteostasis celular, en especial del proceso de autofagia, en diversos tejidos como el músculo esquelético, el tejido cardíaco y el hígado (106).

En el tejido cardíaco, el envejecimiento se asocia a una reducción de la autofagia y la proteostasis tisular (107). Aunque es relativamente poco lo que se sabe acerca del papel de la proteostasis cardíaca en la ICfEp, en modelos murinos de la ICfEp se ha observado un deterioro de la proteostasis y la autofagia en el músculo esquelético y en el tejido hepático (108). El ejercicio, que aumenta la autofagia del músculo en muchas otras situaciones, no incrementa la autofagia en un modelo de la ICfEp en ratas jóvenes (109). Considerados en conjunto, tanto el envejecimiento como la ICfEp reducen de manera independiente la proteostasis en los tejidos que intervienen en la patogenia de la ICfEp.

**INFLAMACIÓN, "ÓMICA" DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS E IE EN LA ICfEp.** Se ha involucrado a la inflamación crónica, que es una de las características distintivas del envejecimiento, considerándola la vía clave que unifica los mecanismos multifactoriales e interrelacionados que conducen a la ICfEp (110). En estudios previos se ha demostrado que los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios circulantes, incluida la interleucina (IL)-6 y la proteína C reactiva (PCR), están presentes en la ICfEp establecida y se asocian al riesgo de aparición de la

ICfEp, así como a la gravedad y el pronóstico de esta (111). Además, la reducción de peso mediante la dieta en la ICfEp con obesidad da lugar a una mejora de los síntomas, la  $VO_{2m\acute{a}x}$  y la calidad de vida; y esta mejora se asocia a una reducción de los biomarcadores de la inflamación (12). Los resultados de un reciente ensayo clínico aleatorizado (ECA) han respaldado la existencia de un papel causal de la inflamación en la IC al mostrar que un tratamiento antiinflamatorio dirigido a la IL1 $\beta$  puede reducir el riesgo de IC (112). En pacientes con ICfEp, un ensayo clínico de fase II, controlado con placebo, de 12 semanas de duración demostró que se produjeron reducciones significativas de los niveles de PCR y de péptido natriurético cerebral aminoterminal con el empleo de bloqueadores del receptor de IL-1, así como una mejora modesta del tiempo de ejercicio en cinta ergométrica, que es una medida del rendimiento del ejercicio aerobio, en el grupo de tratamiento (113).

El conocimiento actual de los vínculos existentes en el mecanismo de acción de la inflamación y el de la ICfEp procede principalmente de modelos animales (114). La respuesta inflamatoria es un mecanismo protector en el que las células inmunitarias activadas fagocitan y eliminan los patógenos. Sin embargo, durante la inflamación crónica, las células de la inmunidad innata, como los monocitos, pueden ser reprogramados y fomentar respuestas inflamatorias exageradas tras infiltrar el miocardio (114,115). Así pues, la determinación del perfil "ómic" de las células inmunitarias humanas, en especial de células inmunitarias circulantes fácilmente accesibles, parece muy prometedora para explicar los mecanismos de células específicas que conducen a la ICfEp y puede facilitar el desarrollo de intervenciones innovadoras a través de la modulación de estas células. Además, los enfoques "ómicos" permiten generar una visión sistémica de mecanismos fundamentales del proceso de envejecimiento y su interconexión. Por ejemplo, se ha descrito un deterioro asociado a la edad en varios módulos génicos interrelacionados importantes para la función mitocondrial en un estudio transcriptómico de monocitos periféricos humanos (116). La regulación negativa de los genes relacionados con la función mitocondrial es una característica común del envejecimiento en diversos tejidos en el ser humano y en otras especies (117) y puede contribuir a producir la IE en la ICfEp (14).

#### **ENFOQUES PARA ABORDAR LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD QUE CONTRIBUYEN A PRODUCIR LA IE EN LA ICfEp**

#### **ENTRENAMIENTO DE EJERCICIO E INTERVENCIONES EN MÚLTIPLES DOMINIOS DE LA FUNCIÓN FÍSICA EN LA ICfEp.** El entrenamiento de ejercicio se ha asociado a

corto plazo a una mejora significativa de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  (~20%) y de la calidad de vida en los pacientes con ICfEp (40). El entrenamiento de ejercicio puede mejorar la  $VO_{2m\acute{a}x}$  al influir favorablemente en múltiples deterioros fisiopatológicos en la vía del oxígeno, como se ha comentado antes y se resume en la **tabla 4**. A pesar de los efectos beneficiosos bien conocidos del entrenamiento de ejercicio, no está clara cuál es su intensidad y duración óptimas para los pacientes con ICfEp. En un reciente ensayo multicéntrico amplio del entrenamiento de ejercicio, el empleo de un entrenamiento de ejercicio continuo moderado y de intensidad alta durante 3 meses se asoció a mejoras comparables de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  en pacientes con ICfEp (32). La adherencia a largo plazo a un entrenamiento de ejercicio en los pacientes de edad avanzada con ICfEp suele ser deficiente. Los pacientes de edad avanzada con ICfEp, y en especial los que han sido hospitalizados recientemente, presentan con frecuencia fragilidad y tienen deterioros de la función física en múltiples dominios, como los del equilibrio, la movilidad y la fuerza, así como en su resistencia, y pueden obtener un efecto beneficioso con una intervención novedosa de función física en múltiples dominios, temprana e individualizada, en mayor medida que los pacientes con una ICfEp, según lo descrito en el reciente ensayo REHAB-HF (*Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients*) (39,118). Sin embargo, estas intervenciones tendrán que ser evaluadas en ECA más amplios de pacientes de edad avanzada con ICfEp para evaluar su eficacia para mejorar no solo la función física y la calidad de vida, sino también los resultados clínicos (rehospitalización, muerte), ya que ello es importante para asegurar la aceptación y amplia aplicación de una intervención de este tipo por parte de los pacientes, los sistemas de asistencia sanitaria y los pagadores.

**RC, REDUCCIÓN DEL PESO Y NUTRICIÓN.** La RC mediante la dieta tiene un gran potencial como estrategia para prevenir la ICfEp con obesidad y para reducir la IE cuando se produce la ICfEp. La reducción de peso intencionada mediante RC y cirugía bariátrica en pacientes obesos se asocia a un menor riesgo de ICfEp (119). En un ensayo controlado de 20 semanas de RC, con y sin ejercicio, en 100 pacientes con ICfEp y obesidad, la RC produjo una reducción de peso significativa, superior a la del ejercicio solo, y tanto la RC como el ejercicio produjeron mejoras aditivas importantes de la  $VO_{2m\acute{a}x}$  (ml/kg/min). Las mejoras significativas de la capacidad de ejercicio se confirmaron por la mejora en parámetros que no están indexados respecto al peso corporal, como la reserva de  $VO_2$ , el tiempo de ejercicio hasta el agotamiento, la carga de trabajo y la potencia de las piernas, lo cual respalda el concepto de mejora real de la capacidad de ejercicio con la reducción del peso. La RC se asoció también a una mayor mejora de la calidad de vida que la obtenida con el



ejercicio. En el grupo de RC, en comparación con el grupo de ejercicio solo y con los pacientes de control, el TAV se redujo en un 15%-20% y las concentraciones de PCR de alta sensibilidad se redujeron; ambas reducciones se asociaron a una mejora de la  $VO_{2\text{máx}}$  (12).

Los estudios de RC en modelos animales han mostrado numerosos efectos favorables robustos en las vías relacionadas con el envejecimiento, de tal manera que los beneficios aportados por la RC en la ICfEp podrían extenderse más allá de las vías examinadas en los párrafos previos (120). En los ratones, ello incluye mecanismos a los que se ha involucrado directamente con la fisiopatología de la ICfEp; la RC desde el inicio de la edad adulta previene la disfunción diastólica, la disfunción endotelial y el aumento de la rigidez arterial, e incluso en los ratones de edad avanzada, la RC reduce el estrés oxidativo, mejora la función endotelial y aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico (121,122). En comparación con los sujetos de control igualados en cuanto a la edad, los voluntarios humanos que participaron en una RC moderada a largo plazo (manteniendo al mismo tiempo una buena calidad nutricional) presentaron cambios favorables en las vías relacionadas con el envejecimiento, como las de PI3 K+/AKT y AMPK/SIRT y el aumento de las defensas antioxidantes, la reparación del ADN, la proteostasis y los genes relacionados con la autofagia (123).

En un ECA de la RC, una RC de un 10%-30% en participantes jóvenes o de mediana edad, no obesos, redujo la tasa metabólica en reposo, mejoró la sensibilidad a la insulina, redujo el TAV, redujo el estrés oxidativo y el daño del ADN asociado, y aumentó el contenido de ADN mitocondrial del músculo esquelético, con lo que se confirmó la viabilidad, seguridad y potencial antienvjecimiento de la RC a largo plazo (123-125).

En los ensayos de la RC en adultos no obesos, al igual que en los pacientes obesos con ICfEp, la RC se asoció a una disminución de la masa de músculo esquelético, a pesar de que se prestara una atención cuidadosa al aporte suficiente de proteínas y micronutrientes (12,124,125). Sin embargo, la RC produjo una ganancia en cuanto a la resistencia y la fuerza, a pesar de la reducción de la masa muscular. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la seguridad a largo plazo de la RC en los pacientes obesos con ICfEp. Entre las demás intervenciones basadas en la dieta, algunos ensayos recientes sugieren que centrarse en la calidad de la dieta en los pacientes hospitalizados por IC puede mejorar su calidad de vida, prevenir los reingresos y reducir la mortalidad (126). Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la eficacia de estas intervenciones basadas en la dieta en los pacientes con obesidad e ICfEp.

**SENOTERAPIA: UN NUEVO POSIBLE PARADIGMA DE TRATAMIENTO PARA LA IE EN LA ICfEp.** La senoterapia

y los fármacos senolíticos son prometedores como dianas terapéuticas para mejorar la función, los síndromes geriátricos y las enfermedades crónicas asociadas a la edad, incluida la ICfEp. Se han identificado varias vías antiapoptóticas de las células senescentes que favorecen la supervivencia a partir de análisis de bioinformática de células humanas senescentes en comparación con las no senescentes, así como de estudios de interferencia del ARN. El dasatinib, un inhibidor de la tirosina-cinasa que se emplea clínicamente para el tratamiento de la leucemia, y la quercetina, uno de los primeros fármacos senolíticos identificados, es un producto natural dirigido contra el linfoma de linfocitos B, la insulina y el factor de crecimiento de tipo insulínico 1, y los componentes de la red de la vía antiapoptótica de las células senescentes del factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  (127). La combinación de estos 2 fármacos reduce la carga de células senescentes en el FSAS en los tejidos humanos. En modelos animales, la combinación de dasatinib y quercetina alivia una amplia variedad de trastornos relacionados con la edad y la senescencia en los ratones, incluida la disfunción cardiovascular, las enfermedades pulmonares relacionadas con la fibrosis, la lipotoxicidad, la hipercolesterolemia, los síndromes metabólicos, la depresión, el cáncer, la fragilidad, y aumenta sustancialmente la supervivencia (127). Serán necesarios nuevos estudios en animales y en el ser humano para evaluar intervenciones similares dirigidas a las características distintivas biológicas del envejecimiento para el tratamiento de la ICfEp.

#### LAGUNAS DEL CONOCIMIENTO Y RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA

Se han identificado varias lagunas en el conocimiento relativo a la forma en la que los factores extracardíacos contribuyen a producir la IE en los pacientes con ICfEp, y que se resumen en diferentes dominios extracardíacos en la **tabla 5**. La investigación futura deberá centrarse en 4 prioridades clave en los pacientes de edad avanzada con ICfEp: 1) comprender mejor la fisiopatología de la IE; 2) desarrollar nuevos enfoques para la clasificación fenotípica de la ICfEp basados en la fisiopatología subyacente; 3) identificar nuevas dianas prometedoras para la prevención y atenuación de la IE; y 4) diseñar y poner a prueba intervenciones transdisciplinarias destinadas a prevenir y mitigar la IE (**figura 6**).

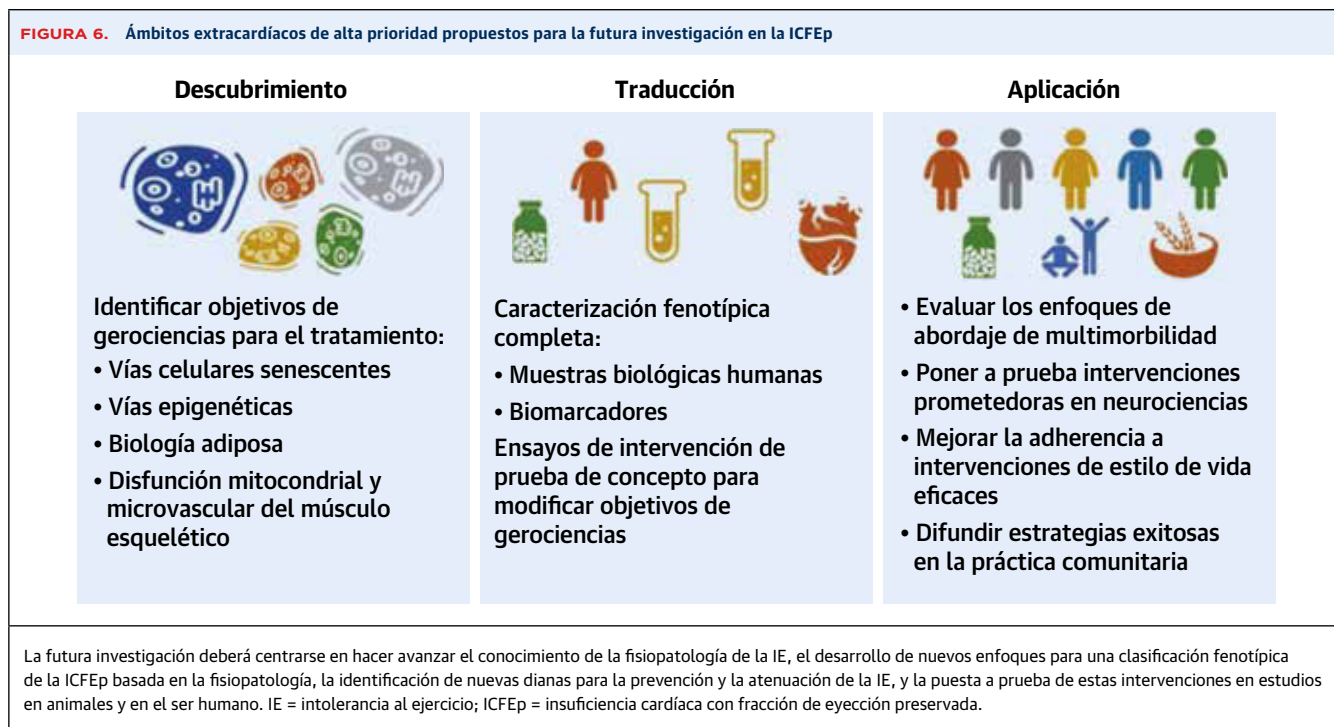
Un paso clave para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la IE en la ICfEp sería desarrollar un enfoque integral uniforme para la caracterización fenotípica de los pacientes con ICfEp reconociendo que los fenotipos pueden diferir según la distribución de edades. Esto comportaría realizar en la situación inicial y en el seguimiento una evaluación de la función física, la fun-

**TABLA 5. Lagunas clave en nuestro conocimiento de los factores contribuyentes extracardíacos a la intolerancia al ejercicio en la ICfEp**

Sistema orgánico/Dominio	Vía/objetivo específicos	Lagunas clave del conocimiento para la investigación futura
Músculo esquelético	Sarcopenia	<ol style="list-style-type: none"> <li>Integración de la "fisiopatología del desarrollo de la sarcopenia" en el diseño de medicamentos para la ICfEp</li> <li>Examen de las alteraciones estructurales y funcionales del músculo en los ensayos de la ICfEp</li> <li>Papel de los suplementos de proteínas y/o el entrenamiento de resistencia en la atenuación del desarrollo de la sarcopenia</li> </ol>
	Utilización de oxígeno	<ol style="list-style-type: none"> <li>Repercusión del ejercicio y de las intervenciones de reducción de peso en la función mitocondrial del músculo esquelético</li> <li>Papel de la cinética de la <math>VO_2</math> durante el reposo para la transición del ejercicio de bajo nivel en la determinación del fenotipo de los pacientes con ICfEp, con una limitación "periférica" del ejercicio</li> <li>Evaluación de la contribución de las adaptaciones periféricas a la mejora de la <math>VO_{2max}</math> con un entrenamiento de ejercicio y/o RC en pacientes de edad avanzada con ICfEp</li> </ol>
	Disfunción endotelial	<ol style="list-style-type: none"> <li>Los mecanismos moleculares que vinculan la disfunción endotelial y la resistencia anabólica del músculo asociada a la edad</li> <li>Determinar si el tratamiento de la disfunción endotelial mejora la masa y la función musculares en los adultos de edad avanzada</li> <li>Efectos de la función endotelial y la nutrición en el anabolismo del músculo esquelético y la función física en pacientes de edad avanzada con ICfEp</li> </ol>
Sistema pulmonar y ventricular derecho	Función cardíaca derecha y pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> <li>Delimitar la interacción de otras comorbilidades con la hipertensión pulmonar en la ICfEp</li> <li>Examinar las contribuciones relativas del remodelado venoso pulmonar en comparación con el arterial a la IE</li> <li>Mejorar el conocimiento de la respuesta del ventrículo derecho al envejecimiento y la enfermedad cardiorrespiratoria</li> </ol>
Trastornos metabólicos	Obesidad	<ol style="list-style-type: none"> <li>Papel de la conversión del tejido adiposo pardo en blanco en la aparición y la evolución de la ICfEp</li> <li>Mecanismos a través de los cuales el aumento de la adiposidad remota, intercelular e intracelular contribuye a producir la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp</li> <li>Mayor representación de pacientes obesos en los ensayos de la ICfEp</li> </ol>
	Diabetes y resistencia a la insulina	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mecanismos que subyacen en el aumento del riesgo de ICfEp en los pacientes con diabetes</li> <li>Deterioro periférico y central de la reserva de ejercicio en los pacientes con ICfEp que presentan diabetes o resistencia a la insulina</li> <li>Adaptaciones periféricas y centrales al entrenamiento de ejercicio en pacientes con ICfEp y diabetes</li> <li>Efectos de los inhibidores de SGLT-2 en la capacidad de ejercicio en la ICfEp en ensayos más grandes</li> </ol>
Mecanismo de gerociencia	Senescencia	<ol style="list-style-type: none"> <li>Carga de células senescentes en la ICfEp</li> <li>Identificar marcadores adiposos, de músculo esquelético y cardíacos de la senescencia en pacientes con ICfEp</li> <li>Evaluar el papel de un agente senolítico en el tratamiento de los pacientes con ICfEp</li> </ol>
	Proteostasis	<ol style="list-style-type: none"> <li>Papel de la proteostasis del músculo cardíaco y el músculo esquelético en el desarrollo de la ICfEp</li> <li>Papel de la función proteostásica como posible marcador molecular de la disfunción periférica en la ICfEp y como posible mecanismo subyacente en la IE</li> </ol>
	Inflamación	<ol style="list-style-type: none"> <li>Vías inflamatorias específicas en la ICfEp</li> <li>Delimitar los perfiles "ómicos" de las células inmunitarias humanas, en especial de las células inmunitarias circulantes fácilmente accesibles, con objeto de comprender el papel de las características distintivas del envejecimiento en la ICfEp</li> <li>Papel de los tratamientos antiinflamatorios y de los tratamientos dirigidos a células inmunitarias específicas para la ICfEp para reducir la IE y mejorar otros resultados en los pacientes con ICfEp</li> </ol>
	Fragilidad	<ol style="list-style-type: none"> <li>Poner a prueba intervenciones diseñadas para reducir la fragilidad física y sus consecuencias adversas en pacientes de edad avanzada con ICfEp</li> <li>Desarrollar y evaluar estrategias destinadas a superar los obstáculos para la evaluación de la fragilidad en la asistencia clínica de pacientes con ICfEp</li> <li>Desarrollar nuevas herramientas de detección sistemática que permitan detectar de manera eficiente la fragilidad</li> </ol>
Intervención de estilo de vida	Intervenciones de restricción calórica, ejercicio y función física en múltiples dominios	<ol style="list-style-type: none"> <li>Examinar los efectos de la dieta y el ejercicio en la evolución clínica de los pacientes con ICfEp</li> <li>Evaluar la eficacia de una intervención de función física en múltiples dominios para mejorar el estado funcional (equilibrio, fuerza, movilidad y resistencia) y la evolución clínica en la ICfEp</li> <li>Estrategias óptimas de reducción del peso mediante la dieta en pacientes con ICfEp, en especial en pacientes con una elevación modesta del índice de masa corporal</li> <li>Características óptimas de la intensidad del entrenamiento de ejercicio (intervalo de alta intensidad frente a intensidad moderada continua), la modalidad (resistencia frente a aerobia frente a una combinación de ellas) y la duración en los pacientes con ICfEp</li> <li>Elaboración de estrategias para reducir al mínimo la pérdida de músculo esquelético durante la RC en pacientes con ICfEp</li> <li>Elaboración de estrategias para potenciar la adherencia a largo plazo a los regímenes de dieta y ejercicio</li> </ol>

RC = restricción calórica; IE = intolerancia al ejercicio; ICfEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

**FIGURA 6.** Ámbitos extracardíacos de alta prioridad propuestos para la futura investigación en la ICfEp



ción metabólica y la reserva de ejercicio cardiorrespiratorio utilizando métodos invasivos y no invasivos y una obtención uniforme de muestras biológicas del tejido cardíaco, el tejido adiposo, el músculo esquelético y células endoteliales y hemáticas. Estos trabajos podrían organizarse en forma de estudios interrelacionados, de un registro, de un biobanco de precisión o de estudios complementarios a un ensayo clínico. Los datos obtenidos podrían examinarse con modelos informáticos y métodos de aprendizaje automático para esclarecer los mecanismos biológicos y los fenotipos de relevancia clínica en las personas de edad avanzada con ICfEp.

Las investigaciones deberán dar prioridad a la determinación del papel que desempeñan las características distintivas biológicas del envejecimiento en la aparición de la IE en la ICfEp, con el objetivo de identificar dianas terapéuticas clave de gerociencia como las vías celulares senescentes, las vías epigenéticas, la biología del tejido adiposo, la biología del músculo esquelético y la disfunción mitocondrial. Deberán realizarse esfuerzos por aprovechar los enfoques recientemente desarrollados para su uso en trabajos contemporáneos patrocinados por el NIA, como los de SOMMA (*Study of Muscle, Mobility and Aging*), MoTrPAC (*Molecular Transducers of Physical Activity Consortium*), LIFE (*Lifestyle Interventions and Independence for Elders*) y la red Geroscience (128-131). Adecuar los enfoques utilizados a lo aportado por estos trabajos podría proporcionar también grupos de comparación/control sin ICfEp. Deberán realizarse también nuevos esfuerzos por aprovechar otros recursos del NIA,

como el *Pepper Center Network*, el *Nathan Shock Center* y los estudios clínicos en curso pertinentes.

Una vez identificadas dianas prometedoras, podrán diseñarse ensayos de intervención de prueba de concepto para evaluar si son modificables y, de ser así, si ello mejora la IE y otros resultados clínicos clave, incluidas las características distintivas del envejecimiento, en los pacientes de edad avanzada con ICfEp. Los estudios de prueba de concepto con resultados positivos deberán ampliarse entonces a ensayos más grandes y de ámbito comunitario para confirmar la prueba de concepto y aplicar y propagar el uso de las intervenciones.

Hay una necesidad crucial de estudios que aborden la adherencia a largo plazo, en especial por lo que respecta a las intervenciones conductuales y de estilo de vida, como el ejercicio, la RC y la nutrición. Dado que estas intervenciones han sido las más eficaces para mejorar la IE en los pacientes de edad avanzada con ICfEp, los estudios diseñados para esclarecer sus mecanismos de mejora podrían aportar perspectivas importantes que podrían traducirse en otras intervenciones. En los estudios deberá tenerse muy en cuenta también y deberá abordarse la multimorbilidad, que es una característica clave de la ICfEp en los pacientes de edad avanzada y contribuye de modo importante a producir los resultados adversos, y será preciso abordar la presencia y la repercusión de la depresión y la disfunción cognitiva.

Las iniciativas de investigación antes mencionadas requerirán una amplia variedad de enfoques y mecanismos de financiación, incluidos los proyectos exploratorios,

piloto, de desarrollo y de programas; conferencias clínicas para la elaboración de consensos; subvenciones para la creación de infraestructuras; y el desarrollo de registros, biobancos de precisión y ensayos clínicos multicéntricos grandes.

## CONCLUSIONES

La IE es la manifestación principal de la ICFeP crónica, que es la forma más común de IC en la población de edad avanzada. Su fisiopatología no se conoce bien, y hay pocos tratamientos de eficacia probada. Los avances en este campo pueden optimizarse y acelerarse con equipos transdisciplinarios formados por expertos en los cambios del envejecimiento y de la ECV, con el reconocimiento de los principios clave de ambos campos y con el empleo de una amplia variedad de enfoques.

**AGRADECIMIENTOS.** Los Drs. Susan Ziemann y Lyndon Joseph prepararon, organizaron y codirigieron el taller “A Gero-centric Approach to Exercise Intolerance and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Older Adults: Elucidating and Targeting Extra-cardiac Contributors” con el Dr. Kitzman.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El taller “A Gero-centric Approach to Exercise Intolerance and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Older Adults: Elucidating and Targeting Extra-cardiac Contributors” fue financiado por el *National Institute on Aging*. El contenido de este artículo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los *National Institutes of Health* (NIH). El Dr. Pandey cuenta con el apoyo de una beca Texas Health Resources Clinical Scholarship, el Gilead Sciences Research Scholar Program, la subvención GEMSSTAR (1R03AG067960-01) del National Institute of Aging y Applied Therapeutics; ha formado parte del consejo asesor de Roche Diagnostics; y ha recibido apoyo no económico de Pfizer y Merck. El Dr. Butler ha sido consultor de Abbott, Adrenomed, Arena Pharma, Array, Amgen, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardior, CVRx, Eli Lilly, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Relypsa, Roche, Sequana Medical, V-Wave Limited y Vifor. El Dr. Kellogg Jr cuenta con el apoyo de las subvenciones del NIH P30 AG044271 y K01AG059837. El Dr. Mentz ha recibido apoyo para investigación y honorarios de Abbott, American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly, Boston Scientific, Cytokinetics, Fast BioMedical, Gilead, Medtronic, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Vifor. El Dr. Forman cuenta con la financiación de las subvenciones del NIH R01AG060499, R01AG058883, R01AG051376 y P30AG024827. El Dr. Borlaug cuenta con la financiación

de la subvención del NIH R01 HL128526. El Dr. Simon ha recibido subvenciones de Aadi; y ha sido consultor de Acceleron, Actelion y United Therapeutics. El Dr. Chirinos cuenta con el apoyo de las subvenciones del NIH R01-HL 121510, R33-HL-146390, R01-AG058969, 1R01-HL104106, P01-HL094307, R03-HL146874, R56-HL136730 y 1R01HL153646-01; ha sido consultor de Bayer, Sanifit, Fukuda-Denshi, Bristol Myers Squibb, Johnson & Johnson, Edwards Lifesciences, Merck y el Galway-Mayo Institute of Technology; consta como inventor en una patente de la University of Pennsylvania para el uso de nitratos/nitritos inorgánicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ha recibido subvenciones de investigación para la University of Pennsylvania de National Institutes of Health, Fukuda-Denshi, Bristol Myers Squibb, Microsoft y Abbott; ha recibido pagos por funciones editoriales de American Heart Association, American College of Cardiology y Wiley; y ha recibido préstamos para dispositivos de investigación de Atcor Medical, Fukuda-Denshi, Uscom, NDD Medical Technologies, Microsoft y MicroVision Medical. La Dra. Sam cuenta con el apoyo de la subvención del NIH R01HL145985. El Dr. Molina cuenta con el apoyo de la subvención del NIH R21 AG051077. El Dr. Pipinos cuenta con el apoyo de la subvención R01AG062198. El Dr. Lewis ha recibido financiación para investigación de National Institutes of Health R01-HL 151841, R01-HL131029, American Heart Association 15GPGC-24800006, y de Amgen, Cytokinetics, Applied Therapeutics, AstraZeneca y Sonivie en relación con proyectos distintos del presente trabajo; ha recibido honorarios sin relación con el presente estudio de Pfizer, Merck, Boehringer Ingelheim, Novartis, American Regent, Cyclorion, Cytokinetics y Amgen; y recibe derechos de autor de UpToDate por la autoría de contenido científico relacionado con la fisiología del ejercicio. El Dr. Bertoni cuenta, en parte, con el apoyo de la subvención del NIH 1R01HL127028-01; y ha sido consultor de Premier/Merck para un proyecto de mejora de la calidad en la diabetes. El Dr. Justice ha recibido apoyo de las subvenciones del NIH K01AG059837 y P30AG021332. El Dr. Hummel cuenta con el apoyo de las subvenciones del NIH R01AG062582 y R01HL139813, y la subvención de la VA I01CX001636. El Dr. Kitzman cuenta, en parte, con el apoyo de las subvenciones del NIH R01AG18915, R01AG045551, P30AG021332 y U24AG059624, y de la Cátedra Kermit G. Phillips de Medicina Cardiovascular; ha recibido honorarios sin relación con el presente estudio como consultor de AbbVie, Bayer, Merck, Medtronic, Relypsa, Merck, Corvia Medical, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, AstraZeneca y Novartis; ha recibido financiación, sin relación con el presente estudio, a través de subvenciones de Novartis, Bayer, Novo Nordisk y AstraZeneca; y posee acciones de Gilead Sciences. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr Dalane W. Kitzman, Sections on Cardiovascular Medicine and Geriatrics/Gerontology, Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, North Carolina 27157-1045, Estados Unidos. Correo electrónico: dkitzman@wakehealth.edu. Twitter: @ambarish4786, @UTSWCards.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq 65$  years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-419.
2. Upadhyay B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:2431-2440.
3. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group summary. *Circulation*. 2020;141:1001-1026.
4. Nayor M, Houstis NE, Namavivayam M, et al. Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: quantification of multiorgan system reserve capacity. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:605-617.
5. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134:73-90.
6. Luchi RJ, Snow E, Luchi JM, Nelson CL, Pircher FJ. Left ventricular function in hospitalized geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 1982;30:700-705.
7. Loffredo FS, Steinhilber ML, Jay SM, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013;153:828-839.
8. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953-1959.
9. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, et al. Association of intensive lifestyle intervention, fitness, and body mass index with risk of heart failure in overweight or obese adults with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the Look AHEAD Trial. *Circulation*. 2020;141:1295-1306.
10. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-2150.
11. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes using personalized O<sub>2</sub> pathway analysis. *Circulation*. 2018;137:148-161.
12. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:36-46.
13. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364:1218-1229.
14. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217.
15. Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1952-1967.
16. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112:674-682.
17. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, Kitzman DW. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:111-121.
18. Gonzalez-Freire M, Scalzo P, D'Agostino J, et al. Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell*. 2018;17:e12725.
19. Pandey A, Omar W, Ayers C, et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137:1814-1823.
20. Mauricio R, Patel KV, Agusala V, et al. Sex differences in cardiac function, biomarkers and exercise performance in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1476-1479.
21. Lau ES, Cunningham T, Hardin KM, et al. Sex differences in cardiometabolic traits and determinants of exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2020;5:30-37.
22. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:239-249.
23. Oneglia A, Nelson MD, Merz CNB. Sex differences in cardiovascular aging and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17:409-423.
24. Weinberg EO, Thienel CD, Katz SE, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:264-273.
25. Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, et al. Regional adipose distribution and its relationship to exercise intolerance in older obese patients who have heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:640-649.
26. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1595-1605.
27. Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, et al. Temporal trends in prevalence and prognostic implications of comorbidities among patients with acute decompensated heart failure: the ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2020;142:230-243.
28. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998-1005.
29. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:265-274.
30. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:120-128.
31. Kitzman DW, Haykowsky MJ, Tomczak CR. Making the case for skeletal muscle myopathy and its contribution to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004281.
32. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of high-intensity interval training, moderate continuous training, or guideline-based physical activity advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:542-551.
33. 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.
34. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002;2:1.
35. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-727.
36. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults  $\geq 60$  years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005254.
37. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1570-1577.
38. Pandey A, Kitzman D, Whellan DJ, et al. Frailty among older decompensated heart failure patients: prevalence, association with patient-centered outcomes, and efficient detection methods. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:1079-1088.
39. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385(3):203-216.
40. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8:33-40.
41. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598-1617.
42. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melonovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J*. 2018;39:2825-2835.
43. Vanderpool RR, Saul M, Nouria M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:298-306.

44. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40:689-697.
45. Harhay MO, Kizer JR, Criqui MH, et al. Adipokines and the right ventricle: the MESA-RV Study. *PLoS One*. 2015;10:e0136818.
46. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1489-1496.
47. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2012;39:319-328.
48. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:2810-2821.
49. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:490-498.
50. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Vascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2016;22:12-16.
51. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2013;61:112-119.
52. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136-148.
53. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:796-802.
54. Chirinos JA. Deep phenotyping of systemic arterial hemodynamics in HFpEF (part 2): clinical and therapeutic considerations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10:261-274.
55. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1237-1263.
56. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:371-380. discussion 380.
57. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H1050-H1063.
58. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138-2147.
59. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Myocardial injury and cardiac reserve in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:29-40.
60. Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):765-772.
61. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:550-559.
62. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:547-558.
63. Reginster JY, Cooper C, Rizzoli R, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28:47-58.
64. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-423.
65. Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skeletal Muscle*. 2011;1:11.
66. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845-854.
67. Hearon CM, Jr, Sarma S, Dias KA, Hieda M, Levine BD. Impaired oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2019;105(20):1552-1558.
68. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:968-975.
69. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1364-H1370.
70. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol*. 2013;48:492-498.
71. Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:117-126.
72. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1296-1304.
73. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:286-294.
74. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van HC, et al. Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction and are related to exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:636-645.
75. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1967;242:2278-2282.
76. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab*. 2017;25:1027-1036.
77. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119:739-744.
78. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113:1211-1216.
79. Rao VN, Zhao D, Allison MA, et al. Adiposity and incident heart failure and its subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:999-1007.
80. Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation*. 2020;142:2420-2430.
81. Caughey MC, Vaduganathan M, Arora S, et al. Racial differences and temporal obesity trends in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:1309-1318.
82. Kondamudi N, Thangada N, Patel KV, et al. Regional adiposity, cardiorespiratory fitness, and left ventricular strain: an analysis from the Dallas Heart Study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23:78.
83. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature*. 2019;568:351-356.
84. Schwartz RS, Shuman WP, Bradbury VL, et al. Body fat distribution in healthy young and older men. *J Gerontol*. 1990;45:M181-M185.
85. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010;9:667-684.
86. Eren M, Boe AE, Klyachko EA, Vaughan DE. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in senescence and aging. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:645-651.
87. Vaughan DE, Rai R, Khan SS, Eren M, Ghosh AK. Plasminogen activator inhibitor-1 is a marker and a mediator of senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1446-1452.
88. de Boer RA, Nayor M, deFilippi CR, et al. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:215-224.

89. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983;72:1150-1162.
90. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018;215:423-440.
91. Oh A, Okazaki R, Sam F, Valero-Munoz M. Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:110.
92. Valero-Munoz M, Li S, Wilson RM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces beiging in adipose tissue. *Circ Heart Fail*. 2016;9: e002724.
93. Carbone S, Canada JM, Buckley LF, et al. Obesity contributes to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2487-2488.
94. Rayner JJ, Peterzan MA, Watson WD, et al. Myocardial energetics in obesity. *Circulation*. 2020;141:1152-1163.
95. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and functional impact of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:657-666.
96. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:541-549.
97. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-397.
98. Wu YW, Hsu CL, Wang SS, et al. Impaired exercise capacity in diabetic patients after coronary bypass surgery: effects of diastolic and endothelial function. *Cardiology*. 2008;110:191-198.
99. Bauer TA, Reusch JE, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2880-2885.
100. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159:709-713.
101. Burch JB, Augustine AD, Frieden LA, et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S1-S3.
102. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013;493:338-345.
103. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61.
104. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392-395.
105. Vilchez D, Simic MS, Dillin A. Proteostasis and aging of stem cells. *Trends Cell Biol*. 2014;24:161-170.
106. Klaipts CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol*. 2018;217:51-63.
107. Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging. *Cell Death Differ*. 2019;26:653-664.
108. Seiler M, Bowen TS, Rolim N, et al. Skeletal muscle alterations are exacerbated in heart failure with reduced compared with preserved ejection fraction: mediated by circulating cytokines? *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003027.
109. Bowen TS, Herz C, Rolim NPL, et al. Effects of endurance training on detrimental structural, cellular, and functional alterations in skeletal muscles of heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2018;24:603-613.
110. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-271.
111. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2129-2137.
112. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2019;139:1289-1299.
113. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005036.
114. Waddingham MT, Paulus WJ. Microvascular paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: a quest for proof of concept. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e004179.
115. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352:aaf1098.
116. Reynolds LM, Ding J, Taylor JR, et al. Transcriptomic profiles of aging in purified human immune cells. *BMC Genomics*. 2015;16:333.
117. de Magalhaes JP, Curado J, Church GM. Meta-analysis of age-related gene expression profiles identifies common signatures of aging. *Bioinformatics*. 2009;25:875-881.
118. Mentz RJ, Whellan DJ, Reeves GR, et al. Rehabilitation intervention in older patients with acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. Published online June 29, 2021.
119. Persson CE, Björck L, Lagergren J, Lappas G, Giang KW, Rosengren A. Risk of heart failure in obese patients with and without bariatric surgery in Sweden—a registry-based study. *J Card Fail*. 2017;23:530-537.
120. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010;328:321-326.
121. Donato AJ, Walker AE, Magerko KA, et al. Life-long caloric restriction reduces oxidative stress and preserves nitric oxide bioavailability and function in arteries of old mice. *Aging Cell*. 2013;12:772-783.
122. Rippe C, Lesniewski L, Connell M, LaRocca T, Donato A, Seals D. Short-term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress. *Aging Cell*. 2010;9:304-312.
123. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev*. 2017;39:36-45.
124. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1539-1548.
125. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, et al, for the Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:943-950.
126. Hummel SL, Karmally W, Gilesbie BG, et al. Home-delivered meals postdischarge from heart failure hospitalization: the GOURMET-HF Pilot Study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004886.
127. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14: 644-658.
128. University of Pittsburgh Center for Aging and Population Health. SOMMA Study of Muscle, Mobility and Aging. Accessed June 8, 2020. <https://www.caph.pitt.edu/somma/>
129. MoTrPAC. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium. Accessed June 8, 2020. <https://www.motr-pac.org/>
130. 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.
131. 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.

---

**PALABRAS CLAVE** envejecimiento, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, senescencia, músculo esquelético

---

**APÉNDICE** Puede consultarse una información detallada sobre el deterioro de la reserva de función cardíaca izquierda en la versión *online* de este artículo.