

## COMENTARIO EDITORIAL

Pilar Mazón  
Ramos

# Intolerancia al Ejercicio en Adultos Mayores con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada. *Más allá del corazón*

Pilar Mazón Ramos, MD

La población mundial está envejeciendo. El número de personas en el mundo que podemos considerar “adultos mayores”, aquellos de más de 65 años, está aumentando en las últimas décadas. Según datos del Banco Mundial, en 2019 las personas de 65 años o más representaban el 9,1 % de la población mundial, casi 700 millones de personas, y se calcula que en el 2050 este porcentaje se duplicará. En nuestro país, en el año 2020 había 9.2 millones de personas de más de 65 años, siendo 4.5 millones los que superaban los 75 años (1). Es en este grupo de edad en el que la prevalencia de insuficiencia cardíaca constituye un problema sanitario más grave, predominando la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), entidad que aún no dispone de estrategias terapéuticas de demostrado beneficio pronóstico (2). Entre las diferentes manifestaciones clínicas, destaca la intolerancia al ejercicio (IE) que provoca un importante deterioro de la calidad de vida en estos pacientes (3).

Pandey y cols. (4) nos ofrecen una actualización del problema de la IE en estos pacientes, cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica. El artículo se basa en las conclusiones de una reunión sobre “Envejecimiento e Intolerancia al Ejercicio en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada” patrocinada por el *National Institute of Aging (NIA)*, (Instituto Nacional de Envejecimiento de Estados Unidos) que tuvo lugar en 2019, incorporándose también evidencias más recientes.

El punto de partida del documento es el nuevo paradigma de que la ICFEP no es únicamente una disfunción ventricular izquierda, sino que se trata de un síndrome geriátrico multiorgánico, sistémico. Este concepto más amplio puede explicar la dificultad de encontrar tratamientos eficaces y la necesidad de una aproximación integradora basada en la gerociencia, que intenta comprender todos los mecanismos biológicos (genéticos,

moleculares y celulares) que hacen del envejecimiento un factor de riesgo importante de enfermedades crónicas de los adultos mayores (5).

Partiendo de la IE como manifestación clave, los autores repasan los principales determinantes de esta situación, destacando el deterioro funcional que acompaña al envejecimiento, medido por la caída del consumo pico de oxígeno, pero que no depende solo de la afectación cardíaca, sino también de múltiples comorbilidades extracardíacas (4). Se calcula que los pacientes con ICFEP presentan al menos otras 5 patologías (pulmonares, hepáticas, renales, vasculares..) con importante repercusión en su pronóstico y que deben tenerse en cuenta a la hora de indicar medidas terapéuticas. Al analizar la IE es fundamental incluir la Fragilidad, definida como un síndrome clínico-biológico caracterizado por una disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones estresantes. Hasta el 75% de los pacientes con ICFEP de edad avanzada son frágiles. La fragilidad predispone a una IE más grave en estos pacientes por varios mecanismos: mayor carga de comorbilidad, inflamación crónica, sarcopenia y disminución global de la reserva funcional. Se considera fundamental, al plantear objetivos terapéuticos en esta población, la fragilidad y sus consecuencias, y valorar la mejoría funcional y la capacidad de ejercicio, como ha quedado demostrado en un estudio reciente de rehabilitación cardíaca (6,7).

Pandey y cols. (4) hacen una revisión detallada de los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la IE en la ICFEP. Se incluyen alteraciones del aparato cardiovascular: anomalías de la estructura y función de aurícula y ventrículo izquierdos, disfunción de cavidades derechas y de la circulación pulmonar y de la circulación sistémica, desde la aorta hasta las arterias musculares y la microcirculación. En cuanto a la contribución de la

miopatía del músculo esquelético a la IE en la ICFEp se analiza la relación entre la función vascular periférica y la sarcopenia, la afectación de la arquitectura del músculo esquelético y el transporte de oxígeno, y la bioenergética de las mitocondrias del músculo esquelético. También se incorpora el concepto de mioesteatosis, infiltración grasa en el músculo esquelético y otras anomalías metabólicas, como la obesidad, la adiposidad regional y la diabetes e insulin-resistencia.

En la IE de pacientes mayores con ICFEp están implicados los conocidos como “*Hallmarks of aging*” o señas de identidad del envejecimiento, que son aquellos procesos biológicos, presentes en todas las especies, con rol en la salud y en la enfermedad, que pueden ser un objetivo terapéutico de muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad y síndromes geriátricos, incluyendo ICFEp (8). Estos procesos incluyen daño macromolecular, metabolismo, proteostasis, inflamación, adaptación al estrés, epigenética, senescencia celular, regeneración celular y procesos pleiotrópicos (9).

La identificación de los principales factores que contribuyen a la IE de los pacientes mayores con ICFEp permite diseñar estrategias como el entrenamiento físico que ha demostrado mejorar el consumo pico de oxígeno y la calidad de vida (10,11). Aun no se sabe cuál debe ser la intensidad y la duración óptimas de estos programas, pero es importante, sobre todo en los más frágiles, incorporar actividades que mejoren fuerza, movilidad, equilibrio y resistencia. Otras intervenciones, como la restricción calórica, la pérdida de peso en obesos y una nutrición adecuada, también se acompañan de efectos beneficiosos. Desde el punto de vista farmacológico, las esperanzas están depositadas en los senoterapéuticos, fármacos que actúan sobre las células senescentes o envejecidas; hasta la fecha, hay algunos agentes senolíticos con otras indicaciones, como es Dasatinib, inhibidor de tirosin-kinasa utilizado en el tratamiento de la leucemia

o Quercetin, producto natural para tratar el linfoma de células B. Hay algunos resultados experimentales con estas drogas en tejidos humanos y en animales con resultados positivos frente a los procesos de envejecimiento, que deben reproducirse en futuros estudios (12).

Tras la revisión exhaustiva del problema de la IE, el grupo de expertos asistentes a la reunión del NIA nos proponen 4 prioridades para profundizar en el estudio de los pacientes mayores con ICFEp (4):

- 1) mayor entendimiento de la fisiopatología de la IE,
- 2) desarrollo de nuevos enfoques de una clasificación fenotípica de la ICFEp basada en la fisiopatología subyacente,
- 3) identificación de novedosos y prometedores objetivos para prevenir y mitigar la IE, y
- 4) diseñar y probar intervenciones multidisciplinarias para prevenir y mitigar la IE.

La investigación debe dirigirse a reconocer el papel de los procesos biológicos del envejecimiento en el desarrollo de la IE en la ICFEp, basados en la gerociencia, identificando objetivos clave como las vías celulares senescentes, las vías epigenéticas, la biología del tejido adiposo y del músculo esquelético y la disfunción mitocondrial. Una vez identificados, se diseñarán estudios a diferentes niveles (prueba de concepto, ensayos clínicos a mayor escala, registros comunitarios...) con la participación de diferentes profesionales de varias disciplinas, tanto relacionados con la enfermedad cardiovascular como con el envejecimiento.

Además de una completa actualización de la fisiopatología de la IE en los pacientes adultos mayores con ICFEp, este trabajo es una fantástica revisión sobre el proceso biológico del envejecimiento; aporta una información muy relevante para los profesionales que atendemos a estos pacientes, habitualmente centrados en las cardiopatías y tras su lectura, como reza el título de un clásico tango, entenderemos el problema “más allá del corazón”.

## BIBLIOGRAFIA

1. Estadística del Padrón Continuo. Instituto nacional estadística. [www.ine.es](http://www.ine.es)
2. 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.
3. Naylor M, Houstis NE, Namasivayam 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.
4. Pandey A, Shah S, Butler J, et al. Exercise Intolerance and HFpEF Among Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:1166-87
5. Kennedy B, Berger S, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014;159:709-13.
6. Kitzman D, Whellan D, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 203-16.
7. Anker S & Coats A. Exercise for Frail, Elderly Patients with Acute Heart Failure – A Strong Step Forward. *N Engl J Med*; 2021: 385: 276-7.
8. 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.
9. López-Otín C, Blasco M, Partridge L, et al. The Hallmarks of Aging. *Cell* 2013; 153:1194-217.
10. Florido R, Kwak L, Lazo M, et al. Physical Activity and Incident Heart Failure in High-Risk Subgroups: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014885. DOI: 10.1161/JAHA.119.014885
11. Pandey A & Kitzman D. Preventing Heart Failure With Habitual Physical Activity: Dependence on Heart Failure Phenotype and Concomitant Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:016635. DOI: 10.1161/JAHA.120.016635.
12. Martel J, Ojcius D, Wu C, et al. Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases. *Med Res Rev* 2020; 40:2114-131.