

# Insuficiencia cardíaca en personas mayores: epidemiología, mecanismos y manejo

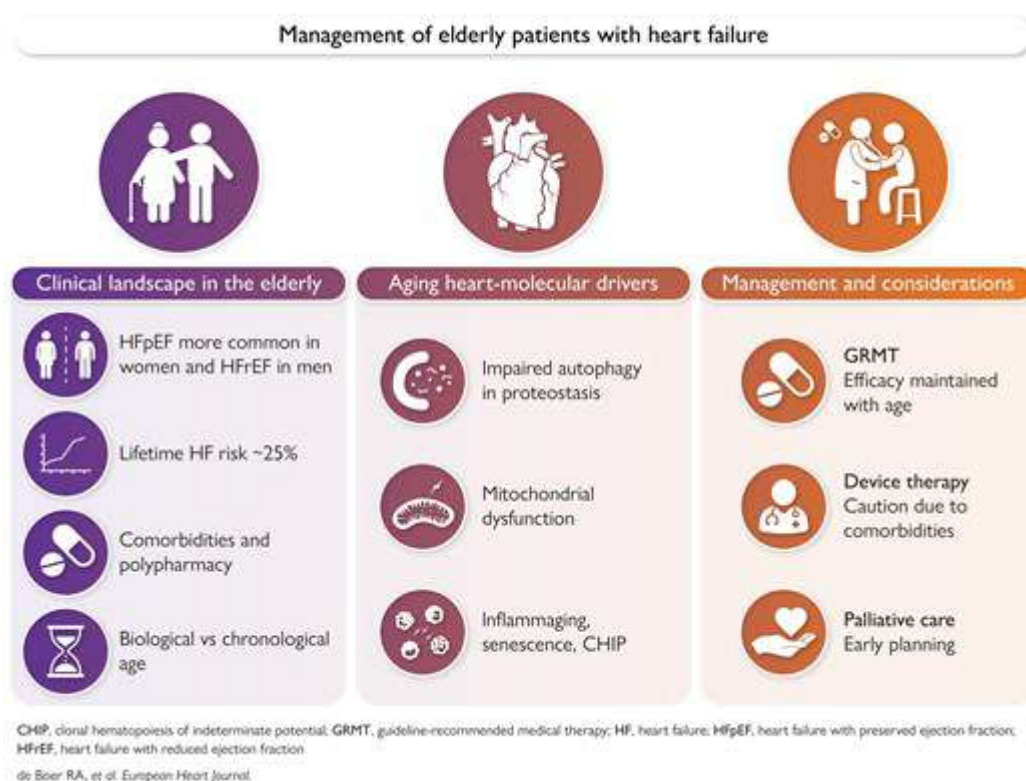
[Rudolf A de Boer](#) , [Mahmoud Abdellatif](#) , [Johann Bauersachs](#) , [Véronique L Roger](#)

*European Heart Journal*, Volumen 47, Número 24, 21 de junio de 2026, páginas 3052–3064, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag110>

Publicado: 28 de febrero de 2026

## Resumen

No hay consenso sobre un límite de edad para ser considerado anciano, pero la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tienen una edad avanzada. El riesgo de por vida de desarrollar IC es del ~25%, con un aumento brusco en la incidencia después de los 70 años. El riesgo de por vida para hombres y mujeres es casi igual, pero las mujeres muestran una mayor propensión a desarrollar IC con fracción de eyección preservada, mientras que los hombres son más propensos a la IC con fracción de eyección reducida. Durante el proceso de envejecimiento biológico, varias alteraciones sistémicas y fisiopatológicas locales afectan al miocardio, incluyendo autofagia y proteostasis deterioradas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, así como senescencia celular, hematopoyesis clonal de potencial indeterminado e inflamación o inflamación crónica de bajo grado. En conjunto, estos cambios comprometen la homeostasis energética cardíaca y promueven la pérdida y disfunción celular, aumentando el riesgo de HF. A pesar de su relevancia, estos mecanismos relacionados con el envejecimiento hasta ahora no han sido abordados por la terapia médica recomendada por las guías. La terapia médica recomendada por las directrices sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la IC en todos los grupos de edad, incluyendo en pacientes mayores que la toleran. Sin embargo, una alta carga de comorbilidades y varias características específicas de la edad avanzada, como la presión arterial baja y la fragilidad, a menudo impiden la dosis completa de tratamiento médico recomendado por las guías. De manera similar, la relación riesgo-beneficio de las terapias con dispositivos necesita una consideración cuidadosa a la luz de los riesgos no cardíacos en competencia debido a comorbilidades prevalentes en esta población. Por último, la IC es una condición mortal, y la planificación anticipada de la atención y las decisiones al final de la vida deben discutirse de manera oportuna en pacientes mayores.



## Resumen gráfico

La insuficiencia cardíaca es una afección común, especialmente afectada a personas mayores. El riesgo de por vida es considerable y subformas específicas son dominantes tanto en hombres como en mujeres. El envejecimiento del corazón se caracteriza por anomalías moleculares específicas, incluyendo autofagia y proteostasis deterioradas, disfunción mitocondrial, inflamación, senescencia y hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) como principales impulsores. A pesar de los problemas con la dosificación y los efectos secundarios más frecuentes, se recomienda la terapia médica recomendada por las directrices (GRMT) en personas mayores, como en el resto de pacientes.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un trastorno cardíaco común que afecta a millones de personas en todo el mundo. Aunque la IC puede presentarse a cualquier edad, la incidencia y prevalencia dependen en gran medida de la edad. Especialmente después de la quinta década, la IC se convierte en un trastorno muy común.<sup>1</sup> De hecho, a partir de los 50 años,

el riesgo de por vida de desarrollar IC es de 1:4. Esto es cierto tanto en hombres como en mujeres, aunque generalmente la IC aparece antes en hombres que en mujeres, y algunos subfenotipos y etiologías de la IC predominan en hombres, mientras que otros son más prevalentes en mujeres.

Al considerar la IC en personas mayores, la pregunta más inmediata es cómo definir 'anciano'. Sin embargo, actualmente no existe un consenso ampliamente aceptado sobre esta definición. En su lugar, a menudo se utilizan cortes de edad arbitrarios, por ejemplo, >70–75 años o incluso más de 80 años. Estos valores de corte dicotómicos son claramente subóptimos. Además, la edad cronológica representa solo una forma de expresar el proceso de envejecimiento, ya que algunos sujetos pueden presentar un envejecimiento biológico acelerado, [2](#) por ejemplo, debido a la acumulación de factores de estilo de vida o ambientales, como fumar, consumo excesivo de alcohol, la presencia de otras enfermedades como la enfermedad renal o la exposición a fármacos tóxicos como la quimioterapia. De hecho, la IC se caracteriza por un fenotipo acelerado del envejecimiento biológico del corazón, con características moleculares y celulares clave del envejecimiento agravadas en pacientes afectados. [Aunque](#) se necesita más investigación para aclarar la relevancia clínica de estas características en los subtipos de IC, los datos disponibles implican fuertemente mecanismos clave de envejecimiento, incluyendo la autofagia y proteostasis deterioradas, disfunción mitocondrial, senescencia celular, hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) e inflamación como tanto contribuyentes a la patogénesis de la IC como posibles objetivos terapéuticos. [Por](#) tanto, un sujeto con HF con una edad cronológica de 60 años puede tener una edad biológica de 70 años.<sup>6,7</sup> Así, en aras de la claridad, la referencia a la edad en esta revisión se refiere principalmente a la edad cronológica, salvo que se indique lo contrario.

Las recomendaciones contemporáneas para un tratamiento óptimo de la IC no tienen en cuenta la edad de los pacientes afectados, aunque la eficacia, seguridad y tolerabilidad pueden diferir significativamente entre

pacientes jóvenes y mayores con IC. La mayoría de la evidencia para el tratamiento de la IC no se ha derivado específicamente de poblaciones mayores. En cambio, las estimaciones de eficacia y seguridad se extrapolan en gran medida a partir de pacientes más jóvenes. Esto refleja el diseño de la mayoría de los ensayos, que normalmente inscriben a pacientes con pocas o sin comorbilidades y que están lo suficientemente aptos para asistir a consultas externas. Como resultado, *la mayor parte de la evidencia clínica se basa en una población de pacientes que difiere considerablemente de la media de pacientes con IC, dejando importantes lagunas de conocimiento en el tratamiento y la gestión clínica general de pacientes ancianos con IC.*

En esta revisión, describiremos la epidemiología de la IC en personas mayores. Además, hablaremos de los conocimientos más recientes que han surgido respecto al envejecimiento y los cambios en el corazón, que explican—al menos en parte—la fisiopatología de la IC en personas mayores. Finalmente, discutiremos la evidencia sobre el tratamiento de fármacos y dispositivos con IC en personas mayores y abordaremos varias consideraciones pertinentes para su gestión de la IC.

## Epidemiología

---

La insuficiencia cardíaca afecta a más de 64 millones de personas en todo el mundo, imponiendo una gran carga clínica, social y económica. Numerosos informes exhaustivos ofrecen importantes conocimientos sobre su epidemiología.<sup>8,9</sup> Por lo tanto, nuestro objetivo aquí es centrarnos en material reciente mientras guiamos a los lectores hacia las fuentes originales para obtener información más detallada.

En Europa, la Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) lanzó la encuesta HFA Atlas en 2019, que abarca 43 países con ESC.<sup>10–12</sup> El informe inicial reveló variaciones regionales significativas en indicadores clave relacionados con la carga de la IC —incluyendo prevalencia, incidencia, mortalidad y morbilidad— influenciadas en gran medida por diferencias en definiciones

y fuentes de datos. Los últimos hallazgos, publicados en 2025 y basados en datos de la Encuesta Europea de HF 2021–23, indicaron una prevalencia media de HF del 1,9% [rango intercuartílico (IQR) 1,4%–3,4%], con estimaciones que oscilan entre el  $\leq 1,2\%$  en España y más del 3,0% en Estonia. *La tasa mediana de mortalidad a un año fue del 14,5 %* (CIR 8,2 % – 21,6 %), oscilando entre el 4,1 % en Macedonia del Norte y más del 25 % en Bosnia y Herzegovina, Lituania y los Países Bajos.<sup>10</sup>

En Estados Unidos, las *estadísticas de insuficiencia cardíaca 2025: epidemiología y resultados de insuficiencia* cardíaca revelaron que el riesgo de por vida de insuficiencia cardíaca ha aumentado hasta un 24%. Desde 2012, las tasas de mortalidad relacionadas con la IC han mostrado una tendencia constante al alza.<sup>13</sup>

En adultos ambulatorios con IC crónica, la tasa estimada de mortalidad a un año es de  $\sim 13,5\%$ . Entre los pacientes de 65 años o más hospitalizados por IC, la tasa estimada de mortalidad al año siguiente al alta es del 35%. Aunque la mortalidad relacionada con la IC aumenta sustancialmente con el avance de la edad—especialmente más allá de los 74 años—se ha observado un aumento relativo anual más pronunciado en adultos jóvenes de 35 a 64 años, en comparación con aquellos de 65 a 84 años.

Las comparaciones informales sugieren que el riesgo, la prevalencia y la mortalidad de la IC a lo largo de la vida son en general similares entre Europa y Estados Unidos. Sin embargo, es urgentemente necesario un recopilatorio de datos estandarizado y metodológicamente riguroso para evaluar con precisión las disparidades y hacer un seguimiento de las mejoras en la atención. Los hallazgos reportados deben interpretarse a la luz de las fuentes de datos, ya que la dependencia de ensayos clínicos o registros de especialidades puede introducir sesgo de derivación.

El aumento de muertes relacionadas con la HF es bastante preocupante, especialmente dado los esfuerzos continuos para reducir su carga. La evidencia de que los avances en supervivencia registrados hasta

2010 se han erosionado notablemente,<sup>14</sup> consistente con datos europeos, se atribuye cada vez más al aumento de la prevalencia de IC debido al envejecimiento poblacional.<sup>6</sup>

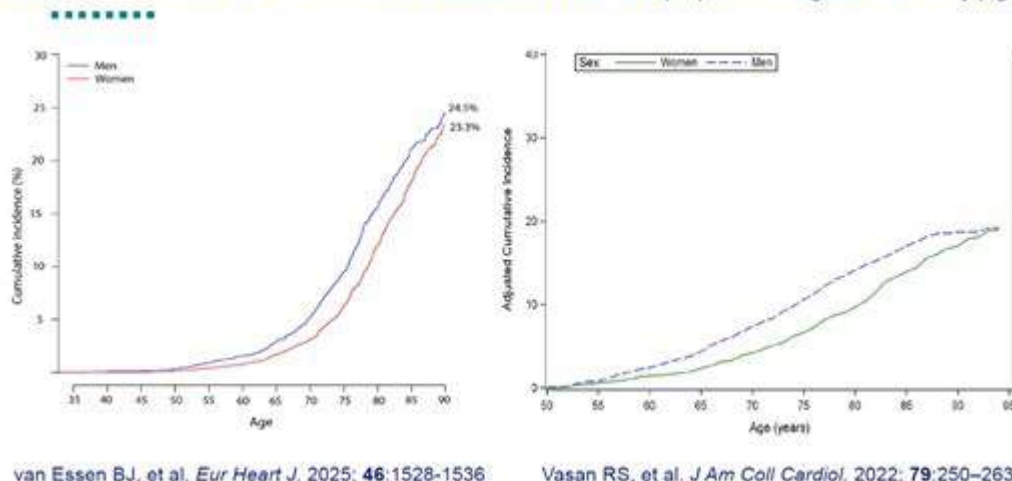
## **Incidencia, prevalencia y tendencias de insuficiencia cardíaca específicas por edad**

Aunque existen datos limitados sobre las tendencias en la incidencia específica de la IC por edad, un importante estudio de Dinamarca informó sobre la incidencia de IC entre 1995 y 2012 en todos los individuos daneses.<sup>15</sup> Curiosamente, la incidencia de IC disminuyó durante el periodo del estudio entre los adultos mayores y, por el contrario, aumentó en los más jóvenes. Es importante destacar que estos números bruscos pueden estar influenciados por los cambios en los patrones de determinación, riesgos en competencia y supervivencia, no solo por cambios biológicos en la aparición de enfermedades. Estas tendencias se observan en el contexto de una creciente prevalencia de comorbilidades, incluyendo obesidad, diabetes, hipertensión y fibrilación auricular entre personas jóvenes con IC. Claramente, la IC es significativamente más prevalente a medida que aumenta la edad, afectando al 4,3% de las personas de entre 65 y 70 años en 2012. Se espera que esta tasa aumente de forma constante, llegando potencialmente al 8,5% para 2030.<sup>16</sup> *Debido a su alta prevalencia en personas mayores*, la IC se considera frecuentemente un componente de los síndromes cardiovasculares geriátricos, *que a menudo se complican por múltiples condiciones de salud coexistentes fragilidad*, factores y que aumentan considerablemente tanto la carga individual como la social de la enfermedad.<sup>16</sup> La mayoría de las estimaciones sobre el riesgo vitalicio de desarrollar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), y sus factores de riesgo asociados, se han derivado de (dos) estudios de EE. UU., el Estudio Cardíaco de Framingham (FHS) y el Estudio Multiétnico sobre Aterosclerosis (MESA). Un análisis reciente describió el riesgo vitalicio específico por sexo y la fracción atribuible poblacional de factores de riesgo potencialmente modificables para incidentes de HFpEF



y HFrEF en una gran cohorte comunitaria europea: se observaron 8558 participantes de la cohorte PREVEND durante 25 años para casos de HFrEF de aparición reciente [fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) < 50%] y **HFpEF (LVEF ≥ 50%)** mediante la evaluación de los registros hospitalarios. Se identificaron un total de 804 casos de IC de nuevo inicio (534 HFrEF y 270 **HFpEF**) durante 25 años de seguimiento. La edad media al inicio de la IC era de 72,1 años en hombres y 74,2 años en mujeres. El riesgo global de por vida de desarrollar IC fue del 24,5% en los hombres frente al 23,3% en las mujeres. El riesgo de por vida de **HFpEF** fue menor en mujeres en comparación con hombres (11,9% frente a 18,1%), mientras que el riesgo de por vida de HFpEF fue mayor en mujeres que en hombres (11,5% frente a 6,4%).<sup>1</sup> Cabe destacar que las curvas de incidente a lo largo de la vida son muy similares en la UE y Estados Unidos (*Figura 1*).

Lifetime risks of incident heart failure in men and women in the PREVEND (left) and Framingham Heart Study (right).



**Figura 1**

Estimaciones de riesgo a lo largo de la vida para insuficiencia cardíaca incidente. Los datos del seguimiento extendido de la cohorte de Prevención de la enfermedad RENAL y Vascular en estadio ENd y del Estudio del Corazón de Framingham muestran el riesgo vitalicio en hombres (líneas azules) y mujeres (líneas rojas) de insuficiencia cardíaca incidente (reproducido con permiso)

Cabe destacar que la LVEF, medida con mayor frecuencia en la práctica clínica mediante ecocardiografía, es la piedra angular de la clasificación clínica de la IC a pesar de las críticas sobre su reproducibilidad

y relevancia fisiológica.<sup>17,18</sup> Con el tiempo, la proporción respectiva de **HFpEF frente a HFrEF ha cambiado** con un aumento en la proporción de personas clasificadas como con fracción de eyección preservada. *Sigue sin estar claro si esto representa un cambio real en la epidemiología de la enfermedad, o una mejora en el reconocimiento y la sensibilidad diagnóstica para la HFpEF, o una combinación de ambas.* Además, los puntos de corte utilizados para describir una categoría de IC basada en el LVEF han variado a lo largo del tiempo y entre sociedades profesionales.<sup>19</sup> En cualquier caso, aunque **la prevalencia de la HFpEF** parece estar aumentando en todos los grupos de edad, **sigue siendo principalmente una condición de personas mayores.**<sup>20</sup> De hecho, solo el 14% de los diagnósticos de IC en personas menores de 40 años se presentan como HFpEF.<sup>21</sup> Finalmente, la insuficiencia ventricular derecha (VD) es un fenómeno frecuente que complica la IC del lado izquierdo, también en el contexto de la HFpEF. Los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia del VD son complejos, incluyendo hipertensión pulmonar, interdependencia ventricular, fibrilación auricular, enfermedad de las arterias coronarias y varias comorbilidades no cardíacas como obesidad, diabetes y disfunción renal. Está claro que todos estos casos son más comunes en personas mayores, por lo que la insuficiencia del VD se observa con mayor frecuencia en pacientes mayores con IC. El tratamiento del fallo del VDR es mayormente empírico y no se han desarrollado agentes terapéuticos específicos para él.<sup>22</sup>

## Factores de riesgo y comorbilidades

La insuficiencia cardíaca suele ser la manifestación final de otras formas de enfermedades cardíacas y factores de riesgo como la hipertensión, la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía, que son especialmente frecuentes en el mundo occidental. Las tendencias temporales en los factores de riesgo, particularmente hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, son paralelas a las tendencias temporales en la prevalencia de IC. En este contexto, el alarmante aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes



está en consonancia con el aumento previsto de la prevalencia de la IC a lo largo del tiempo.<sup>9,23</sup>

Estas tendencias subrayan la urgente necesidad de replantear nuestro enfoque ante la creciente carga del HF. Orientarse hacia la prevención mediante la gestión de factores de riesgo y abordar las desigualdades en salud es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la IC.

A medida que la prevalencia de la IC aumenta con la edad, también lo hace la carga de comorbilidades, haciendo que la multimorbilidad sea común entre adultos mayores con IC. Cabe destacar que su prevalencia supera lo que la edad por sí sola podría predecir. De hecho, en un estudio de casos y controles comunitarios, los pacientes con IC mostraron una mayor prevalencia de varios factores de riesgo en comparación con los controles libres de IC.<sup>24</sup> Condiciones cardiometabólicas como la diabetes y la obesidad se relacionaron más fuertemente con la IC en individuos jóvenes.

Recientemente, se propuso el concepto **de síndrome cardiovascular, renal y metabólico (CKM)**, definido por factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida, con estadios de CKM que van de 0 (sin factores de riesgo) a 4 (ECV establecida). No es de extrañar que se haya informado que la CKM aumenta drásticamente con la edad. Los adultos de 20 a 44 años tenían CKM Estadio 3/4 en el 2,1% de los casos, pero los adultos de 45 a 64 años tenían CKM Estadio 3/4 en un 10,7%, mientras que los adultos de ≥65 años tenían CKM Estadio 3/4 en el 55,3%.<sup>25</sup>

Las comorbilidades pueden preceder o desarrollarse después de la IC, y varias condiciones comórbidas suelen coexistir con la IC en el momento del diagnóstico. Las comorbilidades no cardiovasculares (anemia, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, depresión, enfermedades pulmonares, trastornos respiratorios del sueño y otras) son comunes y aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad en la IC.<sup>26</sup>

Parece que estos factores de riesgo modifican de manera importante el riesgo de IC en personas mayores. En una cohorte europea, en mujeres, el 71 % de los casos incidentes de HFrEF se debían a ocho factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, infarto de miocardio y diabetes mellitus) y el 60 % en hombres. En las mujeres, el 64% de los casos incidentes de FPI se debieron a esos factores de riesgo, mientras que esto fue el 46% en los hombres. Más concretamente, tanto en hombres como en mujeres, la hipertensión y la hipercolesterolemia fueron los factores de riesgo más fuertes para la HFrEF, mientras que la hipertensión y la obesidad fueron los factores de riesgo más fuertes para la HFpEF.<sup>1</sup>

## **Mecanismos fisiopatológicos del envejecimiento en la insuficiencia cardíaca**

---

### **Autofagia y proteostasis deterioradas**

La macro autofagia (en adelante denominada autofagia) es un proceso homeostático fundamental esencial para la degradación de proteínas citoplasmáticas y orgánulos para la desintoxicación, reciclaje y provisión de sustratos energéticos.<sup>27</sup> Por ello, la autofagia es especialmente crítica para las células postmitóticas como los cardiomiocitos, que dependen de maquinaria autofágica y proteosómica eficiente para sobrevivir, ya que su carga acumulada no puede diluirse mediante división celular. La actividad autofágica disminuye progresivamente con el envejecimiento, aumentando el riesgo de disfunción de orgánulos y estrés proteotóxico en diversos tipos celulares y condiciones patológicas.<sup>28</sup> Específicamente en la IC, el análisis de proteostasis de corazones humanos con miocardiopatía dilatada o hipertrófica ha demostrado una actividad proteasomal significativamente reducida en comparación con corazones de donante no fallidos.<sup>29</sup> También se ha demostrado que la alteración de la renovación proteica y la autofagia contribuyen a la disfunción cardiomiocitaria en la miocardiopatía dilatada y la HFrEF asociada.<sup>30,31</sup> Además, el perfilado transcriptómico del tejido

miocárdico humano ha revelado que la autofagia está aún más profundamente reducida en la **HFpEF**, independientemente de las comorbilidades asociadas.<sup>32</sup> En cambio, el aumento de la actividad autofágica miocárdica en pacientes con miocardiopatía dilatada y HFrEF se ha asociado con remodelado inverso del ventrículo izquierdo y mejoras en los resultados clínicos.<sup>33</sup> Cabe destacar que intervenciones emergentes activadoras de la autofagia, como la espertidina, la trehalosa y Tat-Beclin 1, entre otras, han demostrado eficacia terapéutica en modelos experimentales de miocardiopatía y IC.<sup>34–38</sup> Clínicamente, la restauración de la proteostasis mediante fármacos que imitan la chaperona, como tafamidis y acoramidis, ha mejorado significativamente los resultados de la IC en la miocardiopatía amiloide por transtiretina, un trastorno cardíaco prototípico impulsado por proteotoxicidad que afecta principalmente a hombres mayores.<sup>39,40</sup> Sin embargo, la eficacia de estos estabilizadores proteicos, así como de otras estrategias que potencian la autofagia, aún está por establecerse en la población mayor con IC.

## Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

Los defectos mitocondriales son una característica del envejecimiento, afectando a casi todos los sistemas orgánicos.<sup>41</sup> Sin embargo, ninguno es tan vulnerable como *el corazón—el órgano más activo metabólicamente y con el mayor contenido mitocondrial de cualquier tejido*.<sup>42</sup> De hecho, los cardiomiocitos están densamente repletos de mitocondrias, que ocupan casi un tercio de su volumen.<sup>43</sup> Por tanto, un control eficiente de la calidad mitocondrial mediante la degradación dependiente de la autofagia (es decir, mitofagia) es esencial para prevenir la acumulación de mitocondrias disfuncionales,<sup>44</sup> que de otro modo se convierten en fuentes principales de estrés oxidativo y señalización inflamatoria. En consecuencia, la disfunción mitocondrial es cada vez más reconocida como una característica distintiva y un motor de la HF,<sup>42</sup> no solo por su impacto en la bioenergética miocárdica, sino también por sus funciones reguladoras en el estrés celular, la supervivencia y la muerte.<sup>46,47</sup>

Los corazones fallidos presentan mitocondrias estructuralmente anormales —a menudo fragmentadas o formando agregados complejos— acompañadas de una función alterada de la cadena de transporte de electrones y una producción deteriorada de adenosina trifosfato (ATP). Como resultado, la oxidación de ácidos grasos mitocondriales no satisface las demandas energéticas cardíacas, especialmente durante el ejercicio u otras condiciones con mayor carga cardíaca. En consecuencia, el corazón en falla se desplaza hacia un metabolismo glicolítico, especialmente en enfermedades en fase avanzada. Aunque la disfunción mitocondrial es evidente en todo el espectro de fenotipos de la HF, existen diferencias metabólicas claras entre HFpEF y HFrEF.<sup>50</sup> En la HFrEF, la oxidación de los ácidos grasos se ve más gravemente afectada, como indica la acumulación de acilcarnitina de cadena larga,<sup>51</sup> mientras que la **HFpEF** se asocia a una disfunción mitocondrial más pronunciada en el músculo esquelético, reflejada por la rápida disminución de fosfatos de alta energía durante el ejercicio.<sup>52</sup> Estas alteraciones mitocondriales estructurales y funcionales contribuyen a un ciclo desadaptativo que impulsa la progresión de la enfermedad. Por ello, se han explorado diversos aspectos de la salud mitocondrial para la digestión terapéutica.

Por ejemplo, el antioxidante SS-31 (elamipretida) dirigido a mitocondrias mejoró el equilibrio redox y la función cardíaca en ratones mayores, así como en modelos preclínicos de IC.<sup>53,54</sup> Elamipretida también restauró la función mitocondrial en tejidos derivados de la miocardiopatía hipertrófica.<sup>55</sup> Sin embargo, un ensayo de fase II en pacientes con HFrEF no demostró beneficio clínico,<sup>56</sup> y el compuesto sigue en investigación en **HFpEF** (NCT02814097). De manera similar, el antioxidante MitoQ mostró efectos cardioprotectores en un modelo preclínico de IC,<sup>57</sup> pero su eficacia en pacientes aún está por estar demostrada. Más allá de la modulación redox, también se ha dirigido directamente al metabolismo energético mitocondrial. Por ejemplo, la coenzima Q10—un componente de la cadena de transporte de electrones que mejora la producción de ATP mediante reacciones redox—ha demostrado eficacia como terapia adyuvante en pacientes con HFrEF,<sup>58</sup> aunque no en **HFpEF**.<sup>59</sup>

Curiosamente, los beneficios de la coenzima Q10 en la HFrEF fueron más pronunciados en pacientes mayores (>67 años), en línea con la lógica de personalizar el tratamiento de pacientes mayores con IC. Sin embargo, los datos agregados comprenden un número limitado de pacientes y no se pueden proporcionar recomendaciones definitivas respecto a la suplementación en Q10.<sup>60</sup> Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), un cofactor redox clave esencial para la función mitocondrial, es otro objetivo terapéutico importante. De hecho, los niveles de NAD cardíacos disminuyen con el envejecimiento y otros factores de riesgo cardiovascular importantes,<sup>61</sup> mientras que la reposición de NAD —utilizando nicotinamida o ribósido de nicotinamida— demostró eficacia en modelos preclínicos tanto de HFpEF como de HFrEF.<sup>62,63</sup> Además de mejorar la bioenergética cardíaca y del músculo esquelético, también se demostró que los efectos cardioprotectores de la NAD dependen de la activación de la autofagia.<sup>64,65</sup> En pacientes con HFpEF, el aumento de la degradación de la nicotinamida se correlacionó con peores resultados,<sup>64</sup> mientras que la suplementación con ribósido de nicotinamida mejoró la respiración mitocondrial y redujo la inflamación en la HFrEF.<sup>66</sup> Por ello, se justifican grandes estudios clínicos para probar la eficacia de los precursores de NAD en pacientes con IC.

## **Inflammaging, senescencia celular y hematopoyesis clonal de potencial indeterminado**

*El envejecimiento está asociado a una inflamación crónica de bajo grado, conocida como **inflammaging**.*<sup>67</sup> Esto se refleja en el envejecimiento del corazón en un aumento significativo en la infiltración y activación de células inmunitarias.<sup>68</sup> De manera similar, los corazones fallidos presentan una mayor infiltración de macrófagos, células dendríticas y células T CD3<sup>+</sup>, que contribuyen a una remodelación adversa y a un mal pronóstico.<sup>69,70</sup> Sistémicamente, los marcadores inflamatorios circulantes —particularmente la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ — están aumentados y asociados de forma independiente con la incidencia de IC en adultos mayores.<sup>71</sup> Aunque la inflamación está más

estrechamente vinculada a la **HFpEF** debido a su población predominantemente envejecida y comórbida,<sup>72</sup> [hay](#) evidencia sustancial que implica procesos inflamatorios en la patogénesis de la IC a lo largo del espectro de la LVEF.<sup>71,73</sup> A pesar de esta sólida base fisiopatológica, la mayoría de los ensayos clínicos dirigidos a la inflamación en la IC han sido en gran medida infructuosos, con solo unas pocas excepciones (revisado [aquí](#) <sup>74</sup>). Esto subraya la necesidad de enfoques terapéuticos inmunomoduladores más personalizados y basados en mecanismos.

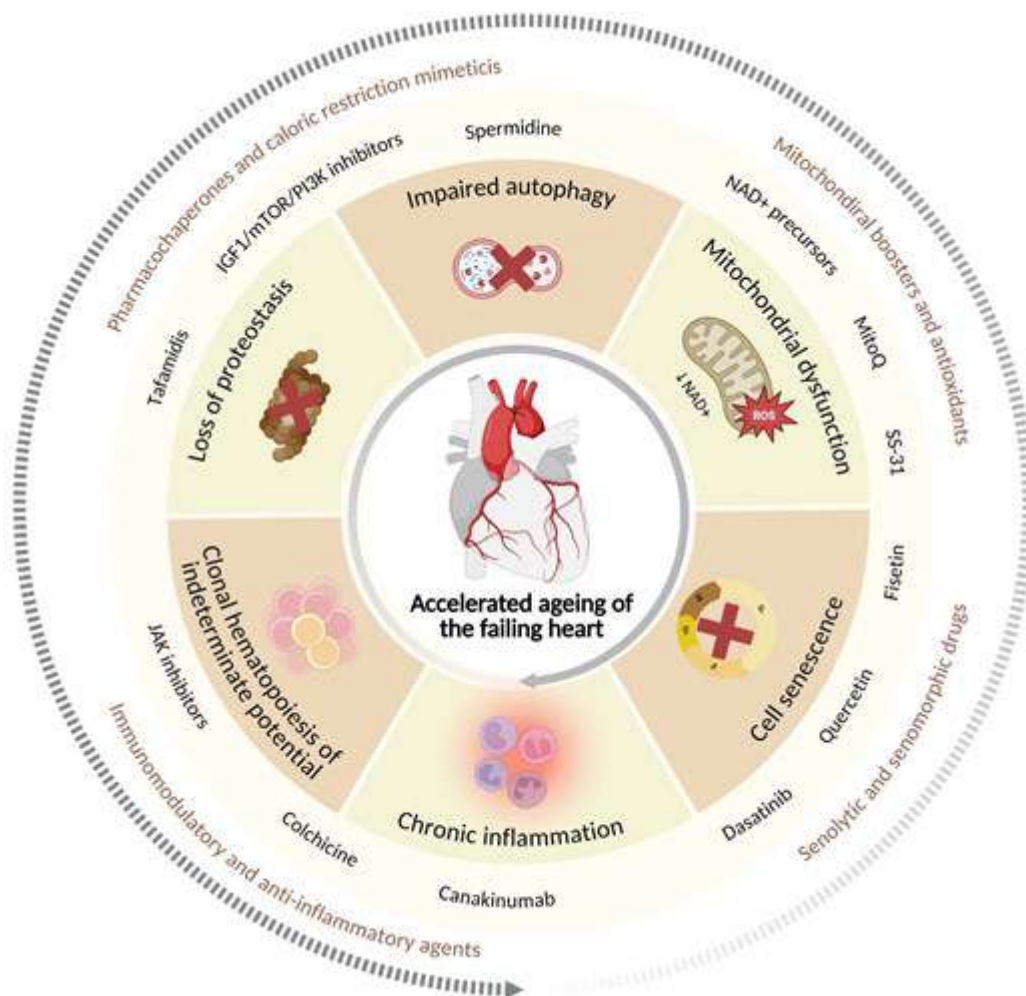
En este contexto, se han propuesto múltiples mecanismos para impulsar la inflamación en el IC<sup>73</sup> y el envejecimiento.<sup>67</sup> Entre ellos, la senescencia celular y el CHIP destacan como contribuyentes compartidos, que potencialmente desempeñan un papel clave en pacientes ancianos con IC. La senescencia celular se refiere a un estado de paro permanente del ciclo celular, acompañado por la secreción de una serie de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, denominadas colectivamente fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Cabe destacar que varios factores SASP se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y los resultados adversos tanto en HFrEF como en HFpEF.<sup>75,76</sup> En modelos preclínicos, la senescencia endotelial acelerada exacerbó el desarrollo de la HFpEF,<sup>77</sup> mientras que el tratamiento con agentes senolíticos (compuestos que eliminan selectivamente las células senescentes) ejerció efectos cardioprotectores y antiinflamatorios en la HFrEF.<sup>78,79</sup> Estos hallazgos epidemiológicos y experimentales apoyan la necesidad de ensayos clínicos para evaluar el potencial terapéutico de las estrategias de senestricidad en la IC.<sup>80</sup>

La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado, caracterizada por la presencia de mutaciones somáticas en la sangre de personas mayores sanas, es otro mecanismo proinflamatorio relacionado con la edad fuertemente vinculado a la IC. La hematopoyesis clonal de mutaciones de potencial indeterminado afecta hasta al 40% de las personas mayores de 70 años y convierten un riesgo cardiovascular comparable a factores de riesgo importantes como la hipertensión, Diabetes tipo 2, tabaquismo y

colesterol elevado.<sup>81</sup> mutaciones específicas en CHIP, especialmente *ASXL1*, *TET2* y *JAK2*, están asociadas con un aumento del 25% en el riesgo de nueva infertilidad cardíaca.<sup>82</sup> Además, las mutaciones *TET2* se han relacionado con una mayor incidencia de **HFpEF**, pero no de HFrEF,<sup>83</sup> aunque otros estudios han demostrado que las mutaciones en CHIP predicen de forma independiente un pronóstico negativo y resultados adversos tanto en HFpEF como en HFrEF.<sup>84–86</sup> Curiosamente, el desarrollo temprano de CHIP en individuos menores de 65 años está significativamente asociado con la incidencia de IC,<sup>87</sup> refuerza el concepto de que el envejecimiento biológico acelerado contribuye a la IC. En apoyo de esto, los ratones jóvenes con mutaciones *TET2* asociadas a CHIP presentan disfunción cardíaca exagerada y remodelado adverso en modelos preclínicos de HFpEF y HFrEF.<sup>86,88</sup> Mecánicamente, estos efectos están mediados por la activación proinflamatoria impulsada por NLRP3/interleucina-1 $\beta$ . Sin embargo, se necesita más investigación para desarrollar estrategias viables para dirigir el CHIP en pacientes.

Los mecanismos moleculares y celulares del envejecimiento en la IC se resumen en la *Figura 2*, y una lista actualizada regularmente de ensayos en curso o finalizados que prueban la eficacia de agentes senolíticos en todo el espectro de enfermedades relacionadas con la edad está disponible aquí: <https://www.gerosciencenetwork.org/clinical-trials-data>.





**Figura 2**

Mecanismos moleculares y celulares del envejecimiento en la insuficiencia cardíaca. Se representan las principales características del envejecimiento dentro del sistema cardiovascular, incluyendo autofagia y proteostasis deterioradas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, así como senescencia celular, inflamación crónica y hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Estos mecanismos se agravan en el miocardio en fallo, lo que indica una aceleración del envejecimiento biológico en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Esto sugiere que las estrategias terapéuticas dirigidas al envejecimiento cardiovascular pueden ser prometedoras para mejorar los resultados en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca. Se muestra una lista no exhaustiva de ejemplos, incluyendo fármacos experimentales clínicamente aprobados y emergentes con potencial relevancia para esta población. IGF1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; mTOR, objetivo mecanicista/mamífero de la rapamicina; NAD, nicotinamida adenina dinucleótido; PI3k, fosfoinositido 3-quinasa; ROS, especies reactivas de oxígeno

## Seguridad y eficacia de la terapia médica recomendada por las directrices en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca

---

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en IC se han realizado en pacientes masculinos relativamente jóvenes con HFrEF. Cabe destacar que las pacientes femeninas y las pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida (**HFmrEF**) y **HFpEF** suelen ser mayores que el paciente masculino típico con HFrEF. Por lo tanto, existen lagunas de conocimiento en pacientes ancianos, mujeres y pacientes con HFmrEF y HFpEF.

Sin embargo, dado el número y el gran tamaño de varios ECA en el ámbito de la IC, la proporción de pacientes de >75 o incluso >80 años sigue siendo considerable, y varios ensayos emblemáticos han informado en artículos separados sobre la eficacia y seguridad de fármacos para la IC específicamente en personas mayores. En [la Tabla 1](#), presentamos la eficacia de los cuatro pilares de la IC a partir de grandes metaanálisis individuales de datos: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2). En general, la eficacia de estos fármacos es igual entre pacientes jóvenes y mayores, y en todos los metaanálisis, los términos de interacción entre tamaño del efecto y edad no fueron significativos, demostrando que **no existe interacción entre su eficacia con el aumento de la edad**. Los datos para el estimulador directo del vericigat soluble guánilato ciclasa (sGC) sugieren que la eficacia también para esta clase de fármacos se mantiene en todas las categorías de edad (incluidos los ancianos), aunque los números son mucho menores que para los cuatro pilares principales del GRMT.<sup>94</sup>

**Table 1** Efficacy of the four heart failure pillars for younger and older subjects

| Class of drug                                      | Name of the drug                       | Lead trial(s)                                              | Efficacy young vs elderly patients                                                                                                                                                     | Ref |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ACE inhibition (ACEi)                              | Enalapril                              | SOLVD<br>Consensus                                         | AC mortality/HHF < 60 years: .71 (.59-.86)<br>≥ 60 years: .79 (.66-.95)                                                                                                                | 68  |
| Beta-blockers                                      | Carvedilol<br>Metoprolol<br>Bisoprolol | US Carvedilol<br>COPERNICUS<br>MERIT-HF<br>CIBIS           | CV death/HHF<br>Q1 (50 years): .66 (.56-.77)<br>Q1 (60 years): .75 (.65-.86)<br>Q5 (65 years): .71 (.62-.82)<br>Q4 (75 years): .89 (.78-1.02)                                          | 69  |
| Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor          | Sacubitril valsartan                   | PARADIGM Hf                                                | CV death/HHF < 55 years: .78 (.64-.96)<br>≥ 75 years: .86 (.73-1.04)                                                                                                                   | 71  |
| Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)        | Eplerenone<br>Finerenone               | RALES, TOPCAT<br>EMPHASIS-HF<br>FINEARTS                   | CV death/HHF<br>RALES/EMPHASIS<br>Age < 75 years: .68 (.55-.74)<br>Age ≥ 75 years: .68 (.55-.82)<br>TOPCAT/FINEARTS<br>Age < 75 years: .84 (.75-.95)<br>Age ≥ 75 years: .89 (.75-1.02) | 72  |
| Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) | Dapagliflozin<br>Empagliflozin         | DAPA-HF<br>DELIVER<br>EMPEROR-Reduced<br>EMPEROR-Preserved | CV death/HHF<br>Age < 65 years: .79 (.70-.87)<br>Age ≥ 65 years: .77 (.71-.85)                                                                                                         | 73  |

Key Individual-data meta-analysis of large RCTs were studied and results are displayed (for sacubitril/valsartan, only data from PARADIGM-HF were considered). Results are shown as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval compared with placebo (or compared with enalapril for sacubitril/valsartan). ACE, Angiotensin-converting enzyme; CV, cardiovascular; AC, all cause; HHF, hospitalization for heart failure.

**Tabla 1**

Eficacia de los cuatro pilares de insuficiencia cardíaca en sujetos jóvenes y mayores

| Clase de fármacos                                    | Nombre del medicamento                    | Ensayo(s) de plomo                      | Efi<br>jóv<br>Mo<br>añ<br>añ                      |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Inhibición de la ECA (ACEi)                          | Enalapril                                 | Consenso SOLVD                          | Mo<br>añ<br>añ                                    |
| Betabloqueantes                                      | CarvedilolMetoprololBisoprolol            | EE.<br>CARVEDILOLCOPERNICUSMERIT-HCIBIS | UU.<br>Fa<br>CV<br>Q1<br>.77<br>.89<br>.82<br>1.0 |
| Receptor de angiotensina-inhibidor de la neprilisina | Sacubitril valsartan                      | PARADIGM HF                             | Fa<br>CV<br>(0,<br>(0,                            |
| Antagonista de los receptores                        | Espironolactona<br>Eplerenona<br>Finerona | RALES, TOPCATEMPHASIS-HFFINEARTS        | Fa<br>CV<br>RA                                    |

| Clase de fármacos                                               | Nombre del medicamento         | Ensayo(s) de plomo                                     | Efi<br>jóv                         |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|
| mineralocorticoides<br>(ARM)                                    |                                |                                                        | añ<br>75<br>.82<br><<br>.95<br>(.7 |
| Inhibidor del<br>cotransportador 2<br>sodio-glucosa<br>(SGLT2i) | Dapagliflozin<br>empagliflozin | DAPA-HFDELIVEREMEMPEROR-<br>ReducidoEMPEROR-Preservado | Fa<br>CV<br>Ed<br>0,8<br>(0,       |

Se estudiaron metaanálisis clave de datos individuales de grandes ECA y se muestran los resultados (para sacubitril/valsartán, solo se consideraron datos de PARADIGM-HF). Los resultados se muestran como razón de riesgo (HR) con intervalos de confianza del 95% en comparación con placebo (o comparados con enalapril para sacubutil/valsartán).

ACE, enzima convertidora de angiotensina; CV, cardiovascular; AC, por cualquier causa; Hipertensión en la cabeza, hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Además, varios ensayos (más recientes) han inscrito a una población relativamente mayor, especialmente aquellos con HFmrEF y **HFpEF**. Por ejemplo, el ensayo Irbesartán en insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (I-PRESERVATION) (edad media 73 años), el estudio sobre los efectos de la intervención con nebivolol en los resultados y la rehospitalización en personas mayores con insuficiencia cardíaca (SENIORS, edad media 76 años), [el](#) estudio Perindopril en personas mayores con insuficiencia cardíaca crónica (PEP-CHF, edad media 76 años), [97](#) La comparación prospectiva de ARNI con los resultados globales de ARB en IC con fracción de eyección preservada (PARAGON-HF, edad media 73 años),[98](#) y la evaluación de Dapagliflozin para mejorar la vida de pacientes con prueba de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (DELIVER, edad media 72 años, con un rango de edad de 40 a 99 años)[99](#) fueron ensayos que incluyeron una proporción sustancial de

*pacientes ancianos.* Por ello, los ensayos contemporáneos de IC están poniendo mayor énfasis en la edad de los participantes para asegurar una representación más precisa de la población general de IC.

En contraste con la eficacia, los parámetros de seguridad relacionados con la edad se publican con menos frecuencia; véase [la Tabla 2](#). Además, los pacientes ancianos incluidos en estos estudios pueden parecerse solo parcialmente a los pacientes mayores de la población, ya que **varios aspectos de los ancianos, como la fragilidad, la inmovilidad y las comorbilidades, pueden impedir su inclusión en ensayos aleatorizados.**

**Table 2** Safety aspects of the four heart failure pillars for younger and older subjects

| Class of drugs                                                                         | Name of the drug                           | Lead trial(s)                                              | Efficacy young vs elderly patients                                                                                                                                                                         | Ref |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ACE inhibition (ACEi)                                                                  | Enalapril                                  | SOLVD<br>Consensus                                         | Age-related safety not reported                                                                                                                                                                            | 38  |
| Beta-blockers (BB)                                                                     | Carvedilol<br>Metoprolol<br>Bisoprolol     | US Carvedilol<br>COPERNICUS<br>MERIT-HF<br>CIBIS           | Discontinuation of study treatment<br>Q1 (50 years): 14.5% (PLC), 12.1% (BB)<br>Q1 (60 years): 14.6% (PLC), 12.7% (BB)<br>Q3 (66 years): 16.1% (PLC), 14.6% (BB)<br>Q4 (75 years): 15.6% (PLC), 14.4% (BB) | 40  |
| Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi); comparator ACE inhibitor (enalapril) | Sacubitril/valsartan                       | PARADIGM-HF                                                | Any side effect leading to study drug discontinuation < 55 years:<br>1/N: 14 (1.7%) and 2na: 16 (2%) ≥ 75 years:<br>1/N: 22 (2.6%) and 2na: 55 (4.3%)                                                      | 42  |
| Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)                                            | Spirololactone<br>Eplerenone<br>Finerenone | RALES, TOPCAT<br>EMPHASIS-HF<br>FINCHARTS                  | Age-related safety not reported                                                                                                                                                                            | 43  |
| Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i)                                     | Dapagliflozin<br>Empagliflozin             | DAPA-HF<br>DELIVER<br>EMPEROR-Reduced<br>EMPEROR-Preserved | Age-related safety not reported                                                                                                                                                                            | 45  |

Key Individual-data meta-analyses of large RCTs were studied and results are displayed (for sacubitril/valsartan, only data from PARADIGM-HF were considered). Results are shown as hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals compared with placebo (or compared with enalapril for sacubitril/valsartan). PLC, placebo; 2na, enalapril.

**Tabla 2**

Aspectos de seguridad de los cuatro pilares de insuficiencia cardíaca para sujetos jóvenes y mayores

| Clase de fármacos           | Nombre del medicamento | Ensayo(s) de plomo | Eficiencia en pacientes jóvenes y mayores |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------------------|
| Inhibición de la ECA (ACEi) | Enalapril              | Consenso           | SOLVD                                     |

|                                                                                                      |                                           |                                      |     | Eficiencia en la población joven frecuente                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clase de fármacos                                                                                    | Nombre del medicamento                    | Ensayo(s) de plomo                   |     |                                                                                                                                                                                                                |
| Betabloqueantes (BB)                                                                                 | CarvedilolMetoprololBisoprolol            | EE. CARVEDILOLCOPERNICUSMERIT-HCIBIS | UU. | Fin de la trayectoria de la enfermedad en la tercera década de la vida (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL)                                                         |
| Receptor de angiotensina-inhibidor de neprilisina (ARNi); Inhibidor comparador de la ECA (enalapril) | Sacubitril valsartan                      | PARADIGM-HF                          |     | Cuando se establece que la supervivencia media de los pacientes es de 55 meses (14 años) en el grupo de tratamiento con sacubitril valsartan (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL) año (PL) (BL) |
| Antagonista de los receptores                                                                        | Espironolactona<br>Eplerenona<br>Finerona | RALES, TOPCATEMPHASIS-HFFINEARTS     |     | Seguimiento de la enfermedad                                                                                                                                                                                   |

| Clase de fármacos                                               | Nombre del medicamento         | Ensayo(s) de plomo                                     | Efi<br>pa<br>jóv<br>fre<br>an |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|
| mineralocorticoides<br>(ARM)                                    |                                |                                                        | co<br>no                      |
| Inhibidor del<br>cotransportador 2<br>sodio-glucosa<br>(SGLT2i) | Dapagliflozin<br>empagliflozin | DAPA-HFDELIVEREMEMPEROR-<br>ReducidoEMPEROR-Preservado | Se<br>rel<br>co<br>no         |

Se estudiaron metaanálisis clave de datos individuales de grandes ECA y se muestran los resultados (para sacubitril/valsartán, solo se consideraron datos de PARADIGM-HF). Los resultados se muestran como razón de riesgo (HR) con intervalos de confianza del 95% en comparación con placebo (o comparados con enalapril para sacubutil/valsartán).

PLC, placebo; Uno, Enalapril.

Sin embargo, *existen varias señales sugerentes que indican que la eficacia relativa podría disminuir con el paso de la edad*. Esto se ha atribuido a la acumulación de comorbilidades en personas (muy) mayores. Está claro que los agentes que atenúan la progresión de la IC no pueden ser eficaces en sujetos en los que una mayor proporción del riesgo ya no se explica por la IC. Además, los efectos secundarios de la medicación estándar para la IC, por ejemplo, la hiperkalemia durante el tratamiento con ARM, pueden aparecer con mayor frecuencia en pacientes mayores que presentan mayor enfermedad renal que en los más jóvenes.<sup>100</sup>

Una barrera importante para la GRMT en personas mayores es (el miedo a) la presión arterial baja. Sin embargo, dado que la hipertensión e incluso una presión arterial ligeramente elevada (>120 mmHg) son factores de riesgo importantes para la incidencia de la IC y su progresión, a menudo el problema es la ansiedad de los médicos tratantes, pero no la presión arterial real *en sí*, que a menudo está en el rango normal y es asintomática. Un documento de consenso dedicado del HFA del ESC ofrece



una visión completa de la presión arterial baja en la HFrEF, incluyendo su definición, factores de riesgo y efectos de las terapias para IC. **Se proponen vías de manejo para optimizar el tratamiento de la HFrEF en el contexto de la presión arterial baja, con el objetivo de mejorar los resultados para los pacientes.**<sup>101</sup> ???

Los pacientes mayores suelen sufrir disfunción renal, que es otra razón percibida para no optimizar las terapias de insuficiencia cardíaca.<sup>102</sup> Sin embargo, la mayoría de los GRMTs para IC también tienen—tras una caída inicial de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)—un efecto positivo prolongado en la preservación de la función renal y la prevención de enfermedades renales terminales y diálisis. De hecho, la caída inicial del eGFR es un indicador para estos pacientes que parecen mostrar el mayor beneficio absoluto de la GRMT.<sup>103</sup> En conjunto, aunque los efectos secundarios son más comunes en personas mayores, siempre debe intentarse y establecer 100 GRMT siempre que sea posible, independientemente de la edad; y los pacientes mayores con HFrEF que toleran dosis (estándar) de GRMT parecen tener un mejor pronóstico que los pacientes sin o solo con dosis bajas de GRMT.

## **Terapia con dispositivos y trasplante de corazón en personas mayores**

---

Además de la terapia GRMT, que debería optimizarse también en pacientes mayores con IC siempre que sea posible, esta población también puede beneficiarse de ciertos dispositivos, aunque a menudo se excluye de dichas intervenciones.<sup>104</sup>

En cambio, las intervenciones valvulares, como la implantación de la válvula aórtica por catéter (TAVI) y la reparación transcáteter de borde a borde (TEER) para la regurgitación mitral o tricúspide (M-TEER, T-TEER), están especialmente dedicadas a pacientes mayores con mayor riesgo operatorio<sup>105</sup> y mejoran resultados como la mortalidad/hospitalización (TAVI y M-TEER) y/o la calidad de vida (TAVI, M-TEER y T-TEER). Por

tanto, la edad avanzada no debería ser motivo para excluirse de las terapias valvulares intervencionistas avanzadas.

Las terapias de reemplazo cardíaco, como el trasplante de corazón (HTx) y los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (VAD), se reservan principalmente para pacientes jóvenes, aunque en algunos casos el límite de edad ha superado los 70 años. Aunque el riesgo de ictus ha disminuido significativamente con el novedoso dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD) HeartMate 3,<sup>107</sup> el riesgo de sangrado sigue siendo significativo. Dada la evidencia de que la omisión de aspirina por terapia antitrombótica combinada con antagonistas de la vitamina K en pacientes con LVAD con HeartMate 3 reduce el sangrado, pero no aumenta los eventos isquémicos (ARIES), la implantación de LVAD podría convertirse en una opción más accesible para pacientes mayores en el futuro.

Los pacientes mayores con HFrEF también pueden experimentar mejoría sintomática con la terapia de activación barorreflexa (BAT) y la modulación de la contractilidad cardíaca (CCM); Sin embargo, la falta de recomendaciones directrices para estas terapias y los costes bastante elevados pueden limitar su aplicación en la población mayor.

Las preguntas más importantes sobre pacientes ancianos con IC y terapias con dispositivos se refieren claramente a los sistemas de resincronización cardíaca (CRT) y/o desfibriladores cardioversores implantables (DCI). En pacientes con HFrEF que probablemente obtendrán un gran beneficio sintomático de la CRT (especialmente bloqueo de rama izquierda y duración del QRS > 150 ms), incluso la edad avanzada no debería distraer de su implantación. Es necesario un enfoque mucho más individual en pacientes mayores (especialmente mayores de 85 años, o >80 con comorbilidades significativas) con una EF < del 35% en la decisión de implantar un DCI para la prevención de la muerte súbita cardíaca (SCD).<sup>109</sup> Dados los resultados del estudio HF-OPT, que demostró que muchos pacientes con HFrEF recién diagnosticada (tanto isquémica como no isquémica) muestran una mejora significativa en la FE tras 6 meses de

intensificación de GRMT,<sup>110</sup> optimizar GRMT es clave antes de considerar la implantación de CIE.

En pacientes mayores con un CIE instalado, cuando se trata de reemplazar la batería o cuando el paciente se deteriora con descompensaciones repetidas o se diagnostican comorbilidades adicionales que limitan la vida, la desactivación de la función desfibriladora mientras se mantiene la función del marcapasos del DCI debe discutirse siempre con el paciente.<sup>111</sup>

## Consideraciones especiales en personas mayores (*Tabla 3*)

---

Algunas etiologías de la IC son especialmente comunes en personas mayores. Primero, la **HFpEF es más común que la HFrEF en personas (muy) mayores**. Un metaanálisis reveló un aumento dependiente de la edad en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VE), pero no la disfunción sistólica.<sup>112</sup> Además, como se ha discutido, las estimaciones de riesgo a lo largo de la vida de la IC muestran un aumento claro y marcado en la incidencia de **HFpEF** en sujetos >70 años. En segundo lugar, el amiloide es una condición de deterioro del plegamiento proteico, y la afectación cardíaca suele estar presente, especialmente en sujetos masculinos mayores, caracterizada por hipertrofia del VE, alteraciones de conducción y disfunción diastólica. Registros recientes indicaron que el amiloide cardíaco es bastante común en pacientes que presentan **HFpEF**.<sup>113,114</sup> El campo del amiloide cardíaco ha visto muchas terapias nuevas, como se ha discutido extensamente recientemente.<sup>115</sup>

Algunos fármacos para la insuficiencia cardíaca se usan con mayor frecuencia en pacientes mayores. En pacientes con HFrFE y/o fibrilación auricular, los glucósidos digitálicos como la **digoxina y la digitoxina siguen siendo valiosos, especialmente en el contexto de la presión arterial baja**.<sup>116</sup> En las dosis actualmente recomendadas (más bajas que antes), los glucósidos de digitálicos parecen actuar menos como inótrópos positivos,

pero preferentemente como simpaticólicos, y pueden estar asociados a una mejora de los síntomas y la calidad de vida. Se requiere un cuidado especial para evitar sobredosis en personas mayores y en pacientes con disfunción renal.<sup>117</sup> En este contexto, dos estudios evalúan digoxina y digitoxina en pacientes con IC.<sup>118,119</sup> En contraste con las expectativas iniciales, DIGIT-HF no incluyó a más pacientes ancianos que los estudios contemporáneos de HFrEF. No obstante, los resultados de DIGIT-HF muestran una reducción significativa del criterio principal de mortalidad total/primer hospitalización en pacientes bien tratados con GRMT con HFrEF, sin heterogeneidad según la edad.<sup>121</sup> Como la eliminación de digitoxina depende mucho menos del riñón que la digoxina, *la digitoxina puede ser un fármaco muy útil en pacientes ancianos con HFrEF.*

Las directrices de ESC y ACC/AHA HF no ofrecen recomendaciones específicas para el tratamiento de pacientes mayores. La mayoría de los tratamientos para la IC están indicados para aumentar la supervivencia, pero la calidad de vida no necesariamente mejora. Sin embargo, **para los pacientes mayores y frágiles, la calidad de vida suele ser más valiosa que la longevidad.**<sup>122</sup> Las comorbilidades neurológicas y psiquiátricas, especialmente la depresión, son frecuentes y deben considerarse.<sup>123</sup> En pacientes con deterioro cognitivo y físico progresivo, especialmente cuando viven en una residencia de guardería y dependen de ayuda para el cuidado diario, la atención paliativa con un cambio de los objetivos pronósticos del tratamiento hacia la comodidad y la calidad de vida es obligatoria. Está claro que los medicamentos que previenen descompensaciones como (dosis más bajas) de diuréticos, SGLT2i y otros TGG pueden mantenerse si se toleran bien. A pesar de los avances en el manejo de la IC, la mortalidad sigue siendo considerable. Por ello, todas las sociedades de cardiología han adoptado los cuidados paliativos como parte integral de la vía de atención. Por ello, se recomienda hablar temprano sobre los cuidados paliativos con los pacientes mayores, antes de que su condición sea lo suficientemente grave como para justificar dicha atención.<sup>124–127</sup> Las discusiones sobre el final de la vida también deberían

incluir la desactivación de funciones del CIE si no se han realizado antes.<sup>128</sup>

# Impacto clínico práctico

Table 3 Specific considerations in elderly HF patients

| Clinical observation or consideration | HF population overall            | HF in the elderly                                                                                                                                             |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risk for HF                           | High lifetime risk               | Extremely high risk                                                                                                                                           |
| HF phenotype<br>Aetiologies           | HFpEF = HFrEF<br>Regular work-up | HFpEF > HFrEF<br>Same, but also consider amyloid                                                                                                              |
| Efficacy of GRMT                      | Very effective                   | Very effective, with lower relative risk reductions, but preserved absolute risk reduction                                                                    |
| Special drugs                         | GRMT                             | GRMT, consider cardiac glycosides                                                                                                                             |
| Safety of GRMT                        | Relatively safe                  | More safety issues, sometimes necessitating dose reductions                                                                                                   |
| Device therapy                        | According to guidelines          | Personalized decision-making, especially for ICD, accounting for competing risks and comorbidities<br>Discuss non-replacing when end of life and shutting off |

Tabla 3

Consideraciones específicas en pacientes mayores con IC

| Observación clínica o consideración | Población de HF en general        | HF en personas mayores                                                                                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riesgo de HF                        | Alto riesgo a lo largo de la vida | Riesgo extremadamente alto                                                                              |
| Etiologías del HF fenotipo          | HFpEF = Evaluación HFrEFRegular   | HFpEF > HFrEF<br>Igual, pero también considera amiloide                                                 |
| Eficacia de la GRMT                 | Muy efectivo                      | Muy efectivo, con reducciones de riesgo relativas más bajas, pero con una reducción absoluta del riesgo |
| Drogas especiales                   | GRMT                              | GRMT, considera los glucósidos cardíacos                                                                |

| Observación clínica o consideración |     | Población de HF en general |     | HF en personas mayores                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|-----|----------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seguridad de GRMT                   |     | Relativamente seguro       |     | Más problemas de seguridad, a veces lo que obliga a reducir la dosis                                                                                                                       |
| Terapia con dispositivos            | con | Según directrices          | las | Toma de decisiones personalizada, especialmente para el DCI, teniendo en cuenta riesgos y comorbilidades en competencia<br>Hablar sobre la no sustitución al final de la vida y el apagado |

## Resumen

La insuficiencia cardíaca es prevalente en pacientes ancianos, y se espera que su incidencia y prevalencia aumenten aún más. Se producen cambios específicos en el miocardio en respuesta a fenómenos asociados al envejecimiento. La farmacoterapia y la terapia con dispositivos no tienen restricciones específicas por edad, por lo que la toma de decisiones clínicas en principio es igual independientemente de la edad; Sin embargo, dada la abundancia de comorbilidades e intolerancias a los medicamentos, deben tomarse decisiones personalizadas. Por último, la planificación avanzada de enfermedades y las decisiones al final de la vida son una parte integral de la IC en personas mayores.

## Agradecimientos

El resumen gráfico y [la Figura 2](#) fueron creados con BioRender, licenciados a la Erasmus MC y a la Universidad Médica de Graz, respectivamente.

## Declaraciones

## Divulgación de intereses

La institución de R.A.d.B. ha recibido subvenciones y/o tasas de investigación de Alnylam, AstraZeneca, Abbott, Bristol-Myers Squibb, Novo Nordisk y Roche. R.A.d.B. ha tenido conferencias y/o ha recibido honorarios y/o ha formado parte de un consejo asesor de Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novo Nordisk, Roche y Zoll, y ha recibido apoyo de viaje de Abbott y Novo Nordisk. M.A. posee una patente relacionada con los efectos cardiometabólicos de la nicotinamida. J.B. recibió honorarios por conferencias/consultoría de Novartis, Abbott, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Cardior, CVRx, BMS, Amgen, Edwards, Roche y Zoll, no relacionados con este artículo, y apoyo a la investigación para el departamento por parte de Zoll, CVRx, Abiomed, Norgine y Roche, no relacionado con este artículo. V.L.R. indica que no hay intereses en competencia.

## **Disponibilidad de datos**

No se generaron ni analizaron datos para o en apoyo de este artículo.

## **Financiación**

R.A.d.B. cuenta con el apoyo de la Hartstichting (Fundación del Corazón de los Países Bajos) (subvenciones NHS 2020B005 y 01-003-2022-0358) y del Consejo Europeo de Investigación (ERC CoG 818715). M.A. agradece al Fondo Austríaco de Ciencia (FWF; clúster de excelencia [10.55776/COE14](#) y DOI: [10.55776/P34926](#)) y reconoce la financiación adicional recibida de la Universidad Médica de Graz (Clúster de Excelencia MetAGE y Proyecto Insignia VASC-HEALTH) y BioTechMed-Graz (Young Grupo de Investigadores). R.A.d.B. y M.A. cuentan con el apoyo de una subvención financiada por Hartstichting y el Fondo Austríaco de Ciencia (FWF) (DOI: [10.55776/I6931](#)) bajo el paraguas de la Asociación para fomentar un Espacio Europeo de Investigación en Salud (ERA4Health) (GA nº 101095426 del Consejo Europeo de Innovación HORIZON).

## **Referencias**

---