



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

# Envejecimiento del sistema cardiovascular

## *Cardiovascular system aging*

José M. Ocampo, MD.<sup>(1)</sup>; Javier Gutiérrez, MD.<sup>(2)</sup>

Manizales, Cali; Colombia.

El envejecimiento del sistema cardiovascular está asociado con un número característico de cambios a nivel bioquímico, histológico y morfológico. Sin embargo, no todas las modificaciones presentadas se asocian con deterioro en la función. Entre los cambios a nivel cardiaco se tienen: disminución en el número de miocitos y en las células del sistema de conducción cardiaca, desarrollo de fibrosis, cambios en el transporte de calcio a través de las membranas y disminución del cronotropismo, inotropismo y lusitropismo mediados por estímulo  $\beta$ -adrenérgico. A nivel vascular, hay incremento en la rigidez de la pared de las arterias, con aumento en la velocidad de la onda de pulso, disfunción endotelial y disminución de la vasodilatación mediada por estímulo  $\beta$ -adrenérgico. Durante el reposo el sistema cardiovascular es capaz de desarrollar mecanismos adaptativos eficientes, pero en situaciones de estrés como el ejercicio, los cambios asociados con el envejecimiento se hacen evidentes ya que está disminuida la capacidad para obtener la frecuencia cardiaca máxima, está incrementada la postcarga y hay disminución de la contractilidad intrínseca. Por lo anterior, los ancianos deben utilizar al máximo el mecanismo de Frank-Starling para mantener el gasto cardiaco. Los cambios estructurales y funcionales asociados con el envejecimiento cardiovascular, disminuyen de forma significativa el umbral en el cual las enfermedades cardiacas llegan a ser evidentes, y deben ser conocidos por el personal de salud encargado de cuidar a los ancianos.

**PALABRAS CLAVE:** envejecimiento, sistema cardiovascular.

Cardiovascular aging is associated with characteristic biochemical, histological and morphological changes. Nevertheless, these changes are not necessarily associated to a deterioration in its function. Among the cardiac changes found, there is a reduction in the number of myocytes and of the cardiac conduction system cells, development of fibrosis, changes in the trans-membrane calcium transport and a decrease of chronotropism, inotropism and lusitropism, mediated by beta-adrenergic stimuli. At a vascular level, there is an increment of rigidity in the arterial walls with increase in the velocity of the pulse wave, endothelial dysfunction and decrease of vasodilation mediated by beta-adrenergic stimuli. During rest the cardiovascular system is able to develop efficient accommodative mechanisms, but in stressful situations such as exercise, the changes associated to aging become evident, due to the diminishment in the capacity to obtain the maximal heart rate, the increase in the post-load and the decrease of the intrinsic contractility. Because of this, the elderly must maximize the Frank-Starling mechanism in order to maintain cardiac output. Structural and functional changes associated to cardiovascular aging become evident and must be known by the elderly health-care staff.

**KEY WORDS:** aging, cardiovascular system.

(Rev. Col. Cardiol. 2005; 12 : 53-63)

(1) Programa de Investigaciones en Gerontología y Geriátría, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

(2) Clínica Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia, CES, Medellín, Colombia.

Correspondencia: José Mauricio Ocampo, MD. Programa de Investigaciones en Gerontología y Geriátría. Facultad de Ciencias para la Salud. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo electrónico: jmocampo2000@yahoo.com.ar

Recibido: 15/04/04. Aceptado: 25/07/05

## Introducción

Los ancianos son el grupo poblacional a nivel mundial que presenta la mayor carga de enfermedad cardiovascular, en especial la enfermedad coronaria y el infarto del miocardio, que llevan a gran limitación funcional y representan grandes costos económicos, sociales y psicológicos para el paciente, su familia y la sociedad (1). Por ejemplo, la causa más frecuente de hospitalización entre los mayores de 65 años es la descompensación de insuficiencia cardiaca congestiva (2).

La mayoría del personal de salud está familiarizado con las enfermedades más comunes y prevalentes que se presentan en la población geriátrica a nivel del sistema cardiovascular, pero pocos conocen los cambios fisiológicos normales asociados con su envejecimiento, los cuales pueden determinar la presencia o ausencia de síntomas, su nivel funcional y el resultado de exámenes diagnósticos aparentemente anormales (3).

Si bien durante el reposo el anciano logra desarrollar unos mecanismos adaptativos a nivel cardiovascular que le permiten funcionar de manera adecuada, éstos pueden entrar en falla cuando se ven sometidos a situaciones de estrés, tales como durante un ejercicio físico extenuante o en caso de enfermedad aguda, eventos en los cuales se pone a prueba la reserva funcional (4).

Es importante tener en cuenta el efecto que tienen los factores relacionados con el medio ambiente y los estilos de vida (la actividad física, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la nutrición y las características de la personalidad) sobre el proceso del envejecimiento, no sólo por la predisposición a la aparición de enfermedades cardiovasculares, sino también porque pueden acelerar la velocidad del envejecimiento en ausencia de enfermedad (5).

Igual en ausencia de enfermedad, el grupo de ancianos es una población más heterogénea que la del grupo de jóvenes, como lo describió Bernard Isaacs: *«lo único que se incrementa con el envejecimiento es la variabilidad»* (6), lo cual contribuye a que sea difícil establecer un límite entre lo normal y lo patológico en la edad avanzada.

La razón principal para definir los cambios normales del sistema cardiovascular asociados con el envejecimiento, aquellos que se presentan después del desarrollo normal en ausencia de una enfermedad establecida,

es la interpretación adecuada de síntomas, signos y estudios diagnósticos en ancianos para evitar intentos inapropiados de medicalizar fenómenos normales (7).

Las principales características del envejecimiento del sistema cardiovascular reflejan cambios anatómicos y estructurales a nivel de la pared de los vasos, la relajación miocárdica, el llenado ventricular y la respuesta a las catecolaminas (8). Muchos de los cambios funcionales asociados con la edad están relacionados con estos fenómenos. Esta revisión describe los cambios relacionados con el envejecimiento a nivel estructural y funcional del sistema cardiovascular, sus posibles factores etiológicos y sus consecuencias a nivel clínico.

## Cambios a nivel estructural

La mayoría de los componentes del sistema cardiovascular presentarán algún cambio durante el envejecimiento. Aunque a este proceso se le han atribuido varias modificaciones a nivel morfológico no todas tienen el mismo significado a nivel clínico.

### Miocardio

El corazón tiene un esqueleto fibroso que le sirve de soporte y de anclaje para sus diferentes estructuras, las aurículas hacia arriba con el tabique que las divide, los ventrículos hacia abajo y las formaciones valvulares, lo mismo que el origen de los grandes vasos hacia el centro de dicha estructura fibrosa (9).

En general, el corazón tiende a aumentar de tamaño con la edad, debido principalmente a hipertrofia de la célula miocárdica; otros factores que contribuyen son el aumento de la grasa pericárdica y el depósito de amiloide y de lipofuscina en el tejido cardiaco (10).

Algunos de los miocitos se hipertrofian, otros mueren o se atrofian (atrofia parda por acumulación de gránulos de lipofuscina) y son reemplazados por tejido fibroso. Aquellos miocitos que sobreviven pueden contener múltiples núcleos y un alto número de copias de cromosomas (poliploidia) (11). El número total de miocitos disminuye con la edad; aproximadamente el 35% del total de miocitos ventriculares muere entre los 30 y 70 años de edad. Esta pérdida es más acentuada en hombres que en mujeres y es independiente de la presencia de enfermedad cardiovascular (12). La muerte celular se produce por necrosis o apoptosis (muerte celular programada), que puede ser compensada por

alguna de las formas de proliferación celular anteriores (13). El efecto neto entre el proceso de muerte y reparación celular es un cambio en la relación de miocitos a fibroblastos. Así, al morir los miocitos éstos son reemplazados por fibroblastos, los cuales continúan dividiéndose y produciendo colágeno, hecho que altera las propiedades mecánicas del corazón produciendo un ventrículo más rígido y menos distensible cuando se le compara con el de personas jóvenes. Este cambio es más pronunciado en individuos que padecen hipertensión arterial (14).

Las diferencias de género también se presentan a nivel del remodelamiento ventricular, el cual es producto del aumento de la sobrecarga por presión, generando con mayor frecuencia hipertrofia ventricular concéntrica en las mujeres e hipertrofia excéntrica en los hombres (15).

La masa miocárdica aumenta de 1 gramo a 1,5 gramos por año entre los 30 y 90 años (16), con un engrosamiento de la pared posterior y del *septum*; éste último puede adquirir una forma sigmoidea entre la raíz aórtica y el eje del ventrículo izquierdo, sin producir repercusiones a nivel clínico (17).

Más del 50% de las personas mayores de 70 años tienen depósito de material amiloide en su sistema cardiovascular, el cual se incrementa con la edad (18). Hay dos tipos de amiloidosis cardiaca. La forma más frecuente se presenta en la aurícula, donde el amiloide se localiza a nivel del miocardio y del intersticio. Esto fue demostrado por Lie y Hammond en su estudio de autopsias de 237 corazones de personas que tenían edades entre 90 a 105 años, donde se encontró que en el 66% de los casos había depósitos focales de material amiloide a nivel de la aurícula (19). La segunda forma de amiloidosis cardiaca se caracteriza por tener una distribución mucho más difusa tanto en aurículas como en ventrículos. La amiloidosis cardiaca «normal», debe diferenciarse de la amiloidosis cardiaca senil, la cual es un producto de la degradación de las proteínas transportadoras de la hormona tiroidea y del ácido retinoico, donde el material amiloide se deposita de forma predominante a nivel ventricular.

La lipofuscina es un pigmento pardo que sólo se acumula en las células envejecidas de los mamíferos, especialmente en células diferenciadas como neuronas y células miocárdicas (20). Se cree que es producto final del metabolismo de la peroxidación lipídica de las lipoproteínas celulares. Debido a que es un producto del metabolismo oxidativo, la lipofuscina ha sido relacionada con

la teoría de los radicales libres, una de las teorías que explica el proceso del envejecimiento cardiaco (21). Su acumulación es sólo un marcador de envejecimiento ya que no se le ha identificado algún significado clínico (11).

La tabla 1 resume los principales cambios morfológicos que ocurren durante el envejecimiento a nivel cardiaco.

Tabla 1  
CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO A NIVEL CARDIACO

- 
- Aumento en el peso del corazón.
  - Disminución del número de miocitos.
  - Aumento en el tamaño de células miocárdicas.
  - Disminución en el número de células del nodo sinusal.
  - Disminución en la densidad de las fibras de conducción.
  - Disminución de la relación elastina/colágeno.
  - Aumento de la rigidez miocárdica.
  - Calcificación del aparato valvular y del sistema de conducción.
  - Depósito de amiloide y de lipofuscina.
- 

### Sistema de conducción cardiaca

El sistema de conducción cardiaca está constituido por fibras musculares estriadas, modificadas de tal manera que su velocidad o frecuencia de descarga es más rápida que la del resto del miocardio; a su vez, las distintas partes del sistema de conducción tienen frecuencias de descarga distintas unas con otras, ya que con esto se consigue que la contracción cardiaca se realice con una adecuada sucesión de fenómenos (9).

El sistema de conducción cardiaca también está sujeto a alteraciones con el envejecimiento. En el nodo sinoauricular hay una disminución en el número de las células marcapasos, encontrándose que el 90% de las células que estaban presentes a los 20 años de edad han desaparecido a los 75 años (22). También se han descrito fibrosis y depósitos de grasa a nivel del nodo sinoauricular con el envejecimiento y compromiso del nodo auriculoventricular, debido a la calcificación del esqueleto fibroso cardiaco. Los depósitos de material amiloide a nivel auricular y los cambios del tejido de conducción, pueden llevar al incremento de microcircuitos de entrada y al desarrollo de trastornos del ritmo cardiaco como bloqueos de primero y segundo grado, síndrome de seno enfermo y fibrilación auricular (18).

### Aparato valvular

El aparato valvular, de igual forma, está sujeto a cambios degenerativos con la edad, en especial en la

válvula aórtica, donde hay un aumento en la rigidez, del depósito de calcio, del engrosamiento y la formación de nódulos en sus márgenes, que ocurre de forma progresiva y constante al envejecer, resultando en estenosis aórtica sin fusión comisural o en insuficiencia aórtica por dilatación del anillo (23).

Sucedan cambios similares en la válvula mitral, que se presentan con menor severidad pero con mayor frecuencia en mujeres. La calcificación del anillo puede llevar a insuficiencia mitral por prolapso de la valva posterior hacia la aurícula. Estos cambios, sumados a la estenosis aórtica, pueden llevar a falla cardiaca, en especial si hay patología cardiovascular de base. Debido a los cambios en el sistema valvular mitroaórtico se puede explicar el hallazgo frecuente de soplos de baja a moderada intensidad en los ancianos, que en general no representan una patología de relevancia clínica. Además, se produce acortamiento y adelgazamiento de las cuerdas tendinosas, lo que predispone a su ruptura, como también alteración en los músculos papilares.

La válvula tricúspide puede presentar un leve engrosamiento nodular fibroelástico, mientras que la válvula pulmonar cambia muy poco con la edad.

### Sistema vascular y endotelio

Se conoce desde tiempo atrás que con el envejecimiento los vasos arteriales del ser humano se tornan rígidos y aumentan de diámetro (24). Con la edad las grandes arterias de conducción se engruesan y pueden llegar a dilatarse o elongarse (8). Este crecimiento se produce en la región de la íntima, debido al cúmulo de células y de depósitos de sustancias en la matriz, lo cual, asociado con la fragmentación de la membrana elástica interna y el incremento del contenido de colágeno, hace que se tenga mayor probabilidad de desarrollar aterosclerosis con el paso del tiempo (25). Además, hay un incremento en la cantidad y en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno en la capa media de las arterias que las hacen ser menos elásticas (26). El aumento de la actividad de la elastasa y del depósito de calcio y de lípidos asociado con la edad, hacen que la elastina sea más susceptible a su fragmentación y degradación enzimática, llevando a una reducción en su contenido. De igual forma, se disminuye la cantidad de glicoproteínas de las fibras elásticas que las hacen ser más frágiles a los efectos hemodinámicos (27).

Aunque el contenido total de mucopolisacáridos de la matriz intersticial no cambia con la edad, la cantidad

de dermatansulfato y de heparansulfato se incrementan; sucede lo contrario con el ácido hialurónico y el condroitinsulfato, que disminuyen.

La aorta disminuye su elasticidad, aumenta su calibre y se hace tortuosa, lo que produce un incremento en la presión sistólica y de pulso, con poca alteración en las cifras diastólicas y elevación unilateral del pulso yugular en el lado izquierdo debido al pinzamiento del tronco innominado (28). El radio interno de la aorta durante la sístole aumenta 9% por década, desde los 20 hasta los 60 años de edad (5). Las arterias coronarias aumentan en longitud y amplitud, y se tornan tortuosas, de la misma forma como ocurre en la mayoría de las arterias sistémicas.

Durante el envejecimiento las células endoteliales se tornan más irregulares en cuanto a su forma, tamaño y orientación (11). Esto altera el flujo laminar, lo cual incrementa la posibilidad de depósito de lípidos y de disección de la íntima. Con la edad, el endotelio se hace más susceptible al daño producido debido al estrés oxidativo y a los radicales libres (29).

La tabla 2 resume los principales cambios morfológicos que ocurren durante el envejecimiento a nivel vascular.

Tabla 2  
CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO A NIVEL VASCULAR

- 
- Irregularidad en la morfología de las células endoteliales.
  - Fragmentación de la elastina en la lámina elástica interna y la media.
  - Calcificación de la media.
  - Aumento del diámetro y la rigidez de las grandes arterias.
  - Aumento del depósito y el entrecruzamiento del colágeno.
  - Incremento en el depósito de calcio y lípidos.
- 

### Cambios a nivel funcional

Existe una tendencia a presentar respuestas cardiovasculares alteradas que generan mayor susceptibilidad del corazón a desarrollar trastornos clínicos específicos; aun en ancianos sin cambios fisiológicos evidentes, esta situación se ha denominado «*presbicardia*», así el corazón del anciano tiende a desarrollar arritmias y falla cardiaca en situaciones de estrés. Por ello, el conocimiento de las repuestas determinadas por el proceso del envejecimiento normal, en oposición a las desencadenadas por la enfermedad cardiovascular, son esenciales para evitar intervenciones innecesarias y costosas (20).

La función cardiovascular está determinada por diferentes variables, cada una de las cuales depende de mecanismos biofísicos que regulan el miocardio y la función ventricular.

### Llenado cardiaco y precarga

La precarga guarda relación con el volumen de final de diástole y está basada en la ley de Frank-Starling, la cual establece que hay una relación directa entre la energía de la contracción y la longitud inicial de la fibra miocárdica antes de que se inicie la contracción, que no ocurre en los corazones insuficientes donde la fibra se encuentra estirada al máximo (9).

Durante la diástole se produce el llenado ventricular, que se divide en tres fases; en la primera se produce una caída de la presión intraventricular lo cual hace que la sangre de las aurículas abra las válvulas auriculoventriculares y produzca el llenado ventricular rápido. El llenado diastólico temprano origina aproximadamente el 80% del volumen ventricular total en los jóvenes y puede llegar a disminuir hasta un 60% en los ancianos (30). Lo anterior se debe a un incremento en la rigidez en la pared del miocardio y a un mayor tiempo requerido para recapturar el calcio liberado a través de la bomba ATPasa de calcio, después de la despolarización por parte del retículo sarcoplasmático del miocito envejecido (21). Con la edad hay disminución en la actividad de la bomba ATPasa de calcio del retículo sarcoplasmático, lo cual se debe a una disminución en la expresión genética del ácido ribonucleico mensajero que determina la secuencia de aminoácidos para la síntesis de esta proteína (31). El resultado final que se produce es una prolongación en la contracción y la relajación del miocardio. Debido a que la relajación ventricular es un proceso dependiente de energía, ésta puede ser vulnerable a cambios en el balance energético, como los que ocurren durante la isquemia o hipoxia miocárdica (32). Durante la segunda fase de la diástole ingresa una cantidad mucho menor de sangre a los ventrículos, tanto en jóvenes como en ancianos. En la tercera fase interviene de forma activa la aurícula al contraerse, lo que origina la conocida «patada auricular», que contribuye con cerca del 10% al 20% del llenado ventricular en personas jóvenes y con 40% en ancianos (5). Debido a lo anterior y a pesar de que el llenado diastólico temprano disminuye con el envejecimiento, la patada auricular actúa como un mecanismo adaptativo durante la fase de fin de diástole, lo que hace que el llenado ventricular sea el mismo, así la persona sea joven o

anciana, lo cual permite preservar el gasto cardiaco. La pérdida de la contracción auricular, que acontece durante la fibrilación auricular y la taquicardia auricular, puede tener un gran significado clínico en especial si el anciano tiene un compromiso previo de su función ventricular, lo cual puede hacer que entre en falla cardiaca, sobre todo si la frecuencia auricular no se encuentra controlada. Lo anterior explica la gran dependencia que tienen los ancianos de mantenerse en ritmo sinusal para su estabilidad hemodinámica (33).

El aumento en la contracción y en el tamaño auricular, puede manifestarse durante la auscultación como un S4 o un galope auricular, que debe diferenciarse del S3 o galope ventricular que es representativo de patología, el cual se ausculta como desdoblamiento del primer ruido.

Es frecuente hallar disfunción diastólica en la población geriátrica, ya que del 30% al 40% de los pacientes ancianos con síntomas típicos de insuficiencia cardiaca congestiva tienen falla cardiaca diastólica (34). Aunque el llenado diastólico durante reposo y ejercicio disminuyen de forma lineal entre un 6% a 7% por cada década, sólo un pequeño grupo desarrollará falla cardiaca diastólica, la cual se caracteriza porque en la mayoría de los casos se tiene conservada la función sistólica del ventrículo izquierdo (35). Es posible que los individuos que desarrollan falla cardiaca diastólica tengan mayores cambios asociados con el envejecimiento a nivel de la rigidez ventricular y en la regulación del movimiento del calcio intracelular (7).

### Postcarga

La postcarga hace referencia a la resistencia que tiene que vencer la miofibrilla durante su periodo de contracción después de su activación por el calcio para mantener el volumen latido.

La postcarga tiene dos componentes principales que son el cardiaco y el vascular. El componente cardiaco está determinado por los radios ventriculares antes y durante el estado de activación por el calcio (fase de fin de diástole y durante el periodo de contracción). El radio ventricular determina la precarga y la postcarga de acuerdo con la ley de Laplace, la cual hace referencia a que la tensión de la fibra miocárdica es una función del producto de la presión ventricular intracavitaria y del radio del ventrículo dividido entre el grosor de la pared (9).

El componente vascular está determinado por un factor estático y un factor pulsátil. El componente estático hace referencia a la resistencia vascular periférica, mien-

tras que el componente pulsátil a la impedancia vascular, a la onda de pulso refleja y a la inercia que se debe vencer para acelerar la masa de sangre que circula a través de la aorta. La impedancia aórtica se relaciona con la rigidez aórtica, el engrosamiento de la pared, el diámetro y la presión aórtica. La resistencia vascular y la impedancia aórtica se incrementan con la edad (30).

Un índice no invasivo de la rigidez vascular es la velocidad de la onda de pulso que se incrementa con la edad, la cual se produce por cambios en la estructura de la pared arterial y disminución del efecto vasodilatador de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y señales de las células endoteliales (36). La velocidad de la onda de pulso es un indicador útil de la rigidez arterial ya que existe una relación directa entre la velocidad y la rigidez, y una relación inversa entre la velocidad de la onda de pulso y la distensibilidad arterial (37). En poblaciones con baja incidencia de arteriosclerosis, la velocidad en la onda de pulso aumenta de forma lineal con la edad, lo cual sugiere que la mayor rigidez puede deberse a degeneración de la capa media de las arterias, y no en la íntima, como sucedería si la ateromatosis fuera el factor causal.

El aumento tardío que se presenta en la velocidad de la onda de pulso con el envejecimiento, parece estar relacionado con un incremento en la presión arterial sistólica, pero sin llegar a sobrepasar los límites de la normalidad, por lo cual la hipertensión sistólica aislada observada con frecuencia en ancianos no es un hallazgo normal de esta población; además, el incremento en la velocidad de la onda de pulso ha sido documentado como un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad a nivel cardiovascular (38).

Los nitratos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los calcioantagonistas, tienen un efecto favorable sobre la distensibilidad arterial, además de sus acciones sobre la resistencia vascular periférica, lo cual indica que estos medicamentos pueden tener un impacto al modificar la rigidez arterial (39).

El aumento en la presión sistólica debido a una postcarga incrementada, implica un mayor trabajo para el ventrículo izquierdo, lo cual lleva a que se produzca hipertrofia a nivel del miocito como mecanismo adaptativo con el objetivo de mantener un gasto cardíaco adecuado (10). La presión diastólica se mantiene o incluso puede mostrar una leve disminución con el envejecimiento.

## Gasto cardíaco

El gasto cardíaco está determinado por la frecuencia cardíaca y el volumen latido. A su vez, el volumen latido se encuentra determinado por la precarga, la contractilidad cardíaca, el flujo coronario y la postcarga (9).

La frecuencia cardíaca en reposo se encuentra bajo control del sistema nervioso autónomo, en especial por el parasimpático. En ancianos saludables la frecuencia cardíaca basal en supino no cambia y en posición sentada disminuye tanto en mujeres como en hombres. Al envejecer existe una tendencia a disminuir la frecuencia cardíaca con el esfuerzo físico, en aproximadamente un 25%, tanto en hombres como en mujeres; esto se produce por cambios en la respuesta a los quimiorreceptores y barorreceptores, con la consiguiente alteración en el control reflejo de la frecuencia cardíaca y un aumento en el tono vagal (40).

En reposo el corazón del anciano desarrolla mecanismos adaptativos que le permiten mantener un gasto cardíaco dentro de los límites de la normalidad (7).

El gasto cardíaco disminuye en 30% a 40% entre los 25 a 65 años y durante el ejercicio es mantenido por dilatación cardíaca que aumenta el volumen de final de diástole y por ende el volumen latido, a diferencia de las personas jóvenes que incrementan la frecuencia cardíaca para conservarlo (41).

La relación entre el gasto cardíaco y la superficie corporal en metros cuadrados se conoce como índice cardíaco y esta relación tiene especial interés desde el punto de vista hemodinámico. El índice cardíaco en reposo durante el envejecimiento se conserva en los hombres, mientras en las mujeres hay una tendencia hacia su disminución.

## Contractilidad miocárdica y fracción de eyección

La función miocárdica y de bomba del ventrículo izquierdo dependen de la contractilidad que ha sido llamada estado inotrópico o de acoplamiento excitación-contracción.

La activación de la miofibrilla por el calcio durante la sístole está determinada por el grado de distensión diastólica (precarga). El acortamiento de la miofibrilla durante la contracción (postcarga del ventrículo izquierdo) está determinada por la cantidad y el tiempo que el calcio está unido a las miofibrillas durante la sístole. La

longitud de las miofibrillas antes y durante su contracción es un factor que modula la fuerza del latido cardiaco.

Hay cambios asociados con el mecanismo que acompaña la excitación y la contracción del miocardio, algunos de los cuales se relacionan con la cantidad de proteínas que regulan el proceso contráctil, debido al cambio en la expresión de genes que las codifican (21).

El potencial de acción también se prolonga, lo que refleja el cambio relacionado con la edad en la conductancia iónica sarcoplasmática y una elevación del calcio citoplasmático durante la contracción, aunque la afinidad de las miofibrillas por el calcio no se encuentra alterada (42).

La fase de la contracción está prolongada en el miocardio del anciano, debido a una caída de la velocidad de recaptación de calcio por el retículo sarcoplasmático, lo que lleva a un aumento transitorio de su concentración citoplasmática (11). Así, todos los movimientos del calcio en el corazón están lentos, lo que produce prolongación de la contracción y la relajación del músculo cardiaco; por tanto, la fuerza de contracción es menor y el consumo de energía es mayor cuando se compara con los jóvenes. La relajación prolongada en ancianos contribuiría al hecho conocido que los síntomas de arritmias cardiacas, incluidos la disnea y el síncope, ocurren en ancianos con frecuencias cardiacas más lentas que en personas jóvenes (14).

Durante el proceso del envejecimiento la función sistólica del ventrículo izquierdo en reposo se conserva preservada tanto en hombres como en mujeres (43).

La fracción de eyección es el porcentaje del volumen telediastólico que se expulsa durante la sístole, o gasto cardiaco, dividido entre el volumen telediastólico. La fracción de eyección es el parámetro aislado de mayor importancia para valorar la función ventricular, ya que además de indicar la capacidad contráctil del miocardio, es una variable que permite establecer un pronóstico en pacientes con diferentes tipos de patologías a nivel cardiovascular (44). La fracción de eyección puede obtenerse de forma no invasiva mediante ecocardiografía, medicina nuclear o con ventriculografía durante cateterismo cardiaco.

La fracción de eyección en reposo no se observó disminuida en los ancianos saludables del estudio Baltimore. El volumen de eyección en reposo en posición sentada en hombres, tiene poco aumento debido al

incremento del volumen del final de diástole en el ventrículo izquierdo, mientras que en las mujeres se mantiene constante (45).

### Flujo coronario

Con el envejecimiento hay cambios a nivel estructural y funcional en la vasculatura coronaria que pueden afectar la perfusión miocárdica. La disminución gradual en la reserva del flujo coronario se debe a un incremento del trabajo cardiaco y a una disminución en la capacidad de vasodilatación (46). La disminución en la vasodilatación dependiente del endotelio de las grandes arterias epicárdicas y de los vasos de resistencia coronaria, se debe a una disminución en la síntesis y la liberación de óxido nítrico por el endotelio coronario (47) y a un incremento en el efecto vasoconstrictor de la endotelina 1 (48).

Las tablas 3 y 4 resumen los principales cambios fisiológicos que se presentan durante el envejecimiento a nivel cardiaco y vascular, respectivamente.

Tabla 3  
CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO A NIVEL CARDIACO

- Incremento del tiempo de potencial de acción.
- Disminución de la contractilidad intrínseca.
- Incremento del tiempo de contracción miocárdica.
- Incremento del tiempo de relajación miocárdica.
- Disminución de la velocidad de contracción miocárdica.
- Incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.
- Conservación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo gracias al mecanismo de Frank-Starling.
- Incremento de la respuesta  $\beta$ -adrenérgica que modula el cronotropismo y el inotropismo.

Tabla 4  
CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO A NIVEL VASCULAR

- Disminución de la respuesta  $\beta$ -adrenérgica que modula la vasodilatación.
- Disminución de la distensibilidad vascular.
- Incremento de la velocidad de onda de pulso.
- Disminución de la producción basal y del estímulo de óxido nítrico.

### Modulación autonómica

Una función cardiovascular óptima requiere de una eficiente comunicación entre el sistema nervioso y el cardiovascular, la cual se lleva a cabo a través del sistema nervioso simpático. En situaciones de estrés con función cardiaca normal, el gasto cardiaco es depen-

diente del sistema nervioso simpático, ya que permite que el flujo sanguíneo circule con mayor facilidad y produzca constricción en las venas y dilatación en las grandes arterias.

La actividad del sistema nervioso simpático se incrementa con la edad, debido a una mayor cantidad de neurotransmisores tipo adrenalina y noradrenalina que se secretan a la circulación. La presencia de niveles elevados de noradrenalina en los ancianos se debe a una menor recaptación en las terminales nerviosas y disminución de su degradación (22). Este aumento de catecolaminas lleva a una mayor ocupación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la superficie de las células cardíacas y de los vasos sanguíneos, lo que produce una desensibilización y disminución de los receptores en las células blanco (regulación hacia la baja) y, por ende, en el acoplamiento de las señales intracelulares mediada por los sistemas de segundos mensajeros, aunque la relación de receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  no cambia con la edad (49). Esta desensibilización en presencia de altos niveles de catecolaminas es similar a la que se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (14).

Con el envejecimiento se producen cambios a nivel molecular y bioquímico en el acople de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  para el mecanismo post-receptor, entre los cuales se tienen el acople del receptor  $\beta$ -adrenérgico a la adenilciclasa con las proteínas G. En los ancianos hay una reducción de la función máxima de la adenilciclasa, lo cual origina una disminución en la capacidad para aumentar de forma suficiente el AMPc intracelular necesario para la fosforilación de proteínas claves necesarias para el adecuado funcionamiento cardíaco.

Con el envejecimiento se produce una disminución en la respuesta cronotrópica, inotrópica y vasodilatadora mediada por estímulo  $\beta$ -adrenérgico, la cual se debe a un incremento transitorio del calcio intracelular que es necesario para la contracción muscular; esto se presenta por una disminución en la capacidad del estímulo del receptor  $\beta$ -adrenérgico para incrementar la disponibilidad de canales de calcio tipo L que aumentan la recaptación del calcio por el retículo sarcoplasmático.

La respuesta contráctil al estímulo  $\alpha$ -adrenérgico no se altera de forma significativa con la edad, lo cual se debe a un aumento en la densidad de los receptores  $\alpha_1$  a nivel arterial (50).

Las catecolaminas también modulan el tono y la capacitancia de las venas durante situaciones de estrés;

esta venoconstricción está mediada por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, la cual no se encuentra alterada durante el envejecimiento y es el principal factor que facilita el retorno venoso al corazón. El efecto de la dilatación venosa mediada por estímulo  $\beta$ -adrenérgico se ve disminuido con la edad.

En la tabla 5 se resumen los principales cambios fisiológicos que se presentan durante el envejecimiento a nivel de la modulación autonómica.

Tabla 5  
CAMBIOS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO CARDIOVASCULAR  
A NIVEL DE LA MODULACIÓN AUTONÓMICA

- 
- Incremento de la actividad simpática.
  - Disminución de la actividad parasimpática.
  - Incremento de la concentración de catecolaminas plasmáticas.
  - Disminución de la respuesta cronotrópica, inotrópica y vasodilatadora por estímulo  $\beta$ -adrenérgico.
- 

## Respuesta al ejercicio

Hasta el momento se han analizado los cambios que se presentan en reposo durante el envejecimiento cardiovascular, y se ha observado que el sistema desarrolla mecanismos adaptativos eficientes. Sin embargo, el ejercicio representa una situación de estrés para el organismo, donde debe incrementar el gasto cardíaco hasta cinco veces su valor normal, lo cual podría ubicar al anciano en una situación de desventaja (51).

El sistema cardiovascular posee cuatro mecanismos para incrementar el gasto cardíaco durante una situación de estrés y de ejercicio que son: aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la post-carga e incremento de la contractilidad y el mecanismo de Frank-Starling (52).

La utilización del incremento de la frecuencia cardíaca es uno de los principales mecanismos para aumentar el gasto cardíaco en las persona jóvenes mas no en los ancianos, ya que se ha demostrado una menor respuesta taquicardizante y la obtención de una menor frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio con el envejecimiento (53). La frecuencia cardíaca máxima obtenida en ancianos durante el ejercicio, disminuye de forma progresiva a partir de los 10 años de edad, aproximadamente un latido por minuto por año (40), lo cual obedece a los cambios que se presentan a nivel del sistema de conducción cardíaca y a la respuesta cronotópica, inotrópica y lusitropica mediada por el estímulo  $\beta$ -adrenérgico.



Las personas jóvenes desarrollan vasodilatación arterial periférica durante el ejercicio, que disminuye la impedancia aórtica con menores volúmenes telesistólicos, lo cual muestra una adecuada respuesta inotrópica durante la actividad física. Por su parte, los ancianos incrementan sus volúmenes telesistólicos y no desarrollan los cambios favorables en la impedancia aórtica que sí presentan las personas jóvenes, ya que la respuesta vasodilatadora mediada por estímulo  $\beta$ -adrenérgico se disminuye debido a una baja afinidad hacia los receptores (41).

A razón de lo anterior los ancianos deben recurrir al empleo máximo del mecanismo de Frank-Starling y al aumento de la longitud de la fibra miocárdica para mantener un gasto cardíaco adecuado aun con altas cargas de trabajo. Para esto el corazón debe mantener unos volúmenes telediastólicos mayores para así lograr un adecuado volumen latido; esto ocasiona un incremento en las presiones diastólicas de llenado del ventrículo izquierdo lo que podría aumentar la presión venosa pulmonar y llevar a congestión pulmonar, y explicaría el bajo umbral que tienen muchos ancianos para presentar disnea con el ejercicio (8). Así, los cambios fisiológicos que presenta un corazón envejecido durante el ejercicio, son similares al de una persona joven bajo acción de medicamentos  $\beta$ -bloqueadores (54).

Durante el ejercicio debe presentarse un aumento en la fracción de eyección; los jóvenes la incrementan de 65%, que es el nivel basal normal, hasta 80% a 90%, mientras que en los ancianos este incremento sólo llega hasta un 70% a 75%, que se debe a incremento en la postcarga, disminución en la distensibilidad aórtica y menor respuesta al estímulo  $\beta$ -adrenérgico (55). La administración de un agente vasodilatador en ancianos puede disminuir de forma significativa la rigidez arterial, la resistencia vascular sistémica y los volúmenes de fin de diástole y sístole, lo cual lleva a un incremento en la fracción de eyección durante reposo y ejercicio (56).

El acondicionamiento físico mejora la capacidad aeróbica en los ancianos; esta mejoría se atribuye a un aumento en el gasto cardíaco y el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ). El  $VO_{2\text{máx}}$  es el índice utilizado para medir el trabajo físico en el organismo. Alcanza su máximo valor entre los 20 a 30 años de edad y después de los 30 años disminuye en un 9% por década en hombres sin entrenamiento y sólo 5% en atletas o personas sometidas a programas de ejercicio (57). Esta declinación es más pronunciada en personas sedentarias que en aquellas que realizan ejercicio de forma regular (58), debido a que el ejercicio altera el curso mas no previene de la declinación en la función cardiovascular asociada con la edad.

Los factores que se han asociado con la reducción del  $VO_{2\text{máx}}$  son la disminución de la frecuencia cardíaca máxima, del volumen máximo de eyección, de la masa muscular, del volumen sanguíneo circulatorio y de la función pulmonar. La disminución de la masa muscular magra, en mayor proporción, y en menor medida la del gasto cardíaco, son los principales determinantes para la declinación de este indicador durante el envejecimiento.

La disminución de la masa muscular asociada con la edad hace referencia a la «*sarcopenia*» que es la pérdida de la masa muscular por debajo de un umbral crítico que puede llevar al anciano a discapacidad física (59); está dada por el menor número de células en los órganos y el aumento del desuso en el tejido muscular estriado (60). Esta situación es más dramática después de los 80 años y parece ser la razón por la cual se aumenta la vulnerabilidad en este grupo poblacional puesto que la sarcopenia influencia, en forma notable, la disminución de fuerza y movilidad, y contribuye a la fragilidad (61).

El aumento de la capacidad aeróbica en hombres ancianos que realizan ejercicio físico de alto rendimiento, se debe a adaptaciones mediadas por mecanismos periféricos y cardíacos; en las mujeres éste se produce sólo por un aumento en el  $VO_{2\text{máx}}$ .

El aumento del gasto cardíaco que se produce como resultado del acondicionamiento físico en ancianos, se debe a una mejoría en la contractilidad del VI y del llenado diastólico temprano, lo que incrementa el volumen sistólico y el volumen de fin de diástole, y se refleja en un aumento de la fracción de eyección (62).

El sedentarismo acelera la declinación de la función e incrementa el riesgo de perder la independencia, el descondicionamiento aeróbico junto con la inactividad física llevan a una disminución del  $VO_{2\text{máx}}$ , y del desempeño de las actividades básicas cotidianas como caminar, bañarse o incorporarse de una silla. La realización de estas actividades puede representar hasta el 80% del  $VO_{2\text{máx}}$  en una persona sedentaria.

La tabla 6 muestra los efectos del ejercicio sobre el envejecimiento del sistema cardiovascular.

## Conclusión

Los ancianos son el grupo poblacional que posee la mayor carga de enfermedad a nivel cardiovascular. Los cambios que se presentan a nivel mundial debido al crecimiento de la población geriátrica, tienen un gran impacto en la práctica médica. Sin embargo, la mayoría de los médicos tienen poco entrenamiento formal en

Tabla 6  
EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE EL ENVEJECIMIENTO DEL  
SISTEMA CARDIOVASCULAR

- Incremento del llenado diastólico temprano.
- Incremento de la capacidad aeróbica máxima.
- Incremento de la distensibilidad arterial.
- Disminución de la duración de la relajación cardíaca.
- Disminución de la resistencia vascular periférica.

medicina geriátrica, lo que en algunas ocasiones les hace difícil distinguir entre enfermedad y cambios normales relacionados con el envejecimiento. La mayoría de los componentes del sistema cardiovascular van a presentar algún cambio durante el envejecimiento. Aunque a este proceso se le han atribuido varias modificaciones a nivel morfológico, no todas tienen la misma significancia a nivel clínico. Con frecuencia se observa la pérdida de los miocitos con la hipertrofia posterior de las células restantes. La calcificación del sistema de conducción cardíaco, y del aparato valvular que se presenta con el envejecimiento, puede predisponer a alteraciones del ritmo en los ancianos. La pérdida en la distensibilidad arterial puede contribuir a hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión sistólica aislada. A pesar de los cambios anteriores es posible mantener un adecuado gasto cardíaco gracias al aprovechamiento máximo del mecanismo de Frank-Starling. El tiempo de relajación miocárdica se encuentra aumentado debido a cambios en la bomba ATPasa de calcio en el retículo sarcoplasmático. El incremento en los niveles sanguíneos de catecolaminas contribuye a la desensibilización del estímulo noradrenérgico, el cual se ha asociado con disminución en la capacidad para obtener la frecuencia cardíaca máxima. Los beneficios del ejercicio continúan siendo descubiertos. El entrenamiento físico ha mostrado tener un impacto positivo en los parámetros del envejecimiento cardiovascular. Se han observado efectos favorables en el  $VO_{2\text{ max}}$ , el llenado diastólico, la relajación y la rigidez arterial. Algunos parámetros como la frecuencia cardíaca máxima no parecen modificarse con el acondicionamiento físico. El reconocimiento y tratamiento temprano de enfermedades que se pueden distinguir del envejecimiento normal como hipertensión arterial y aterosclerosis, junto con acciones preventivas, ayudarán a reducir las tendencias esperadas en morbilidad y mortalidad cardiovascular entre la población geriátrica.

### Bibliografía

1. Foot DK, Lewis RP, Pearson TA. Demographics and cardiology, 1950-2050. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1067-1081.
2. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 968-974.
3. Cassel CK. In defense of a department of geriatrics. *Ann Intern Med* 2000; 4: 297-301.
4. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; 78: 890-900.
5. Taffet GE, Lakatta EG. Aging of the cardiovascular system. In: Hazzard W, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 5<sup>th</sup>. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 403-421.
6. Isaacs B. *The challenge of geriatric medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
7. Lakatta EG. Cardiovascular aging research: the next horizons. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 613-625.
8. Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med* 2000; 16: 419-444.
9. Montoya M. Repaso de la anatomía y de la fisiología cardíacas. En: Montoya M ed. *Fundamentos de Medicina*. Cardiología. 6<sup>ed</sup>. Bogotá: Quebecor World Bogotá; 2002. p. 1-25.
10. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM. Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68: 1560-1568.
11. Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1735-1739.
12. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Meggs LG, Capasso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990; 67: 871-885.
13. Olivetti G, Cigola E, Maestri R. Recent advances in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 68-75.
14. Pugh KG, Wei JY. Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs & Aging* 2001; 18: 263-276.
15. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The role of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 28-49.
16. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1066-1068.
17. Goor D, Lillehei CW, Edwards JE. The sigmoid septum: variation in the contour of the left ventricular outlet. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969; 107: 366-376.
18. Rehman HU. Age and the cardiovascular system. *Hosp Med* 1999; 60: 645-650.
19. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 552-564.
20. Gómez JF, Curcio CL. Valoración Integral de la salud del anciano. Manizales: Artes Gráficas Tizan; 2002. p. 32-39.
21. Roffe C. Ageing of the heart. *Br J Biomed Sci* 1998; 55: 136-148.
22. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993; 73: 413-67.
23. Roberts WC, Shirani J. Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *Am J Cardiol* 1998; 82: 627-631.
24. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999; 17: 1-4.
25. Robert L. Aging of the vascular-wall and atherosclerosis. *Exp Gerontol* 1999; 34: 491-501.
26. Lakatta E. Do hypertension and aging have a similar effect on the myocardium?. *Circulation* 1987; 75: 1-69.
27. Marin J. Age-related changes in vascular responses: a review. *Mech Ageing Dev* 1995; 79: 71-114.
28. López JH. Fisiología del envejecimiento. 1<sup>ed</sup> Bogotá: Impreandes Presencia S.A.; 1998. p. 42-58.
29. Matz RL, Schott C, Stoclet JC. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res* 2000; 49: 11-18.
30. Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J* 1990; 11: 22-29.
31. Lompre A. The sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> -ATPases in the cardiovascular system during growth and proliferation. *Trends Cardiovasc Med* 1998; 8: 75-82.
32. Bak MI, Wei JY, Ingwall JS. Interaction of hypoxia and aging in the heart: analysis of high energy phosphate content. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 661-672.
33. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth* 2000; 85: 763-778.
34. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 813-825.
35. Vasan R, Larson M, Benjamin E, Evans J, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in patients with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
36. Schulman SP. Cardiovascular consequences of the aging process. *Cardiol Clin* 1999; 17: 35-49.
37. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1407-1413.
38. Blacher J, Staessen JA, Girerd X. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1805-1809.
39. Van Bortel LM, Kool MJ, Spek JJ. Disparate effects of antihypertensive drugs on large artery distensibility and compliance in hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 76: 46E-49E.
40. Spina RJ, Ogawa T, Kohrt WM, Martin WHd, Holloszy JO, Ehsani AA. Differences in cardiovascular adaptations to endurance exercise training between older men and women. *J Appl Physiol* 1993; 75: 849-855.

41. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2591-2597.
42. Lakatta EG, Gerstenblith G, Angelil CS, Shock NW, Weisfeldt ML. Prolonged contraction duration in aged myocardium. *J Clin Invest* 1975; 55: 6-68.
43. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetis BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1221-1227.
44. Nishimura RA, Gibbons RJ, Glockner JF, Tajik AJ. Noninvasive cardiac imaging: echocardiography, nuclear cardiology and MRI/CT imaging. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup>. New York: McGraw-Hill; 2005. p.1320-1327.
45. Timiras PS. Cardiovascular Alterations with Aging: Atherosclerosis and Coronary heart disease. In: Timiras P, ed. *Physiological Basis of Aging Geriatrics*. 3<sup>rd</sup> Florida: CRC Press LLC; 2003. p. 285-304.
46. Czernin J, Muller P, Chan S. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993; 88: 62-69.
47. Amrani M, Goodwin AT, Gray CC, Yacoub MH. Ageing is associated with reduced basal and stimulated release of nitric oxide by the coronary endothelium. *Acta Physiol Scand* 1996; 157: 79-84.
48. Goodwin AT, Amrani M, Marchbank AJ, Gray CC, Jayakumar J, Yacoub MH. Coronary vasoconstriction to endothelin-1 increases with age before and after ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 554-562.
49. Taffet GE, Michael LA, Tate CA. Exercise training improves lusitropy by isoproterenol in papillary muscles from aged rats. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1488 -1494.
50. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV. Subtype specific regulation of human vascular  $\alpha_1$ -adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* 1999; 100: 2336-2343.
51. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 632-641.
52. Malbut-Shennan K, Young A. The physiology of physical performance and training in old age. *Cor Art Disease* 1999; 10: 37-42.
53. Green JS, Crouse SF. Endurance training, cardiovascular function and the aged. *Sports Med* 1993; 16: 331-341.
54. Julius S, Antoon A, Witlock LS, Conway J. Influence of age on the hemodynamic response to exercise. *Circulation* 1976; 36: 222-230.
55. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994; 89: 1648-1655.
56. Nussbacher A, Gerstenblith G, O'Connor FC. Hemodynamic effects of unloading the old heart. *Am J Physiol* 1999; 277: H1863 -H1871.
57. Murray JF. Aging. In: Murray JF, ed. *The Normal Lung*. Philadelphia: PA WB Saunders; 1986. p. 339-360.
58. McClaran SR, Babcock MA, Pegelow DF. Longitudinal effects of aging on lung function at rest and exercise in healthy active fit elderly adults. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1957-1968.
59. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 231-243.
60. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Garry PJ. Crosssectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M307-316.
61. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001; 26: 78-89.
62. Schulman SP, Fleg JL, Goldberg AP. Continuum of cardiovascular performance across a broad range of fitness levels in healthy older men. *Circulation* 1996; 94: 359-367.