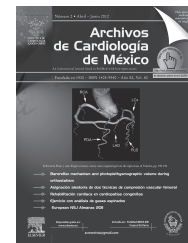




## Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



### ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Prueba de ejercicio con análisis de gases espirados

Hermes Ilarraza-Lomelí

*Departamento de Rehabilitación Cardíaca. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México D.F., México.*

Recibido el 31 de mayo de 2011; aceptado el 20 de octubre de 2011.

#### PALABRAS CLAVE

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar; Insuficiencia cardíaca; Trasplante; Neumopatía; Cardiopatía; Consumo de oxígeno; Atletas; México.

#### Resumen

La prueba de ejercicio con análisis de gases espirados (PEAGE) es una herramienta útil tanto en el proceso diagnóstico como pronóstico de pacientes con enfermedades cardiovasculares, pulmonares, neuromusculares e incluso metabólicas. El análisis de la composición del gas espirado y las características de la dinámica ventilatoria, nos dejan ver la manera en que la energía es transformada incluso a nivel celular (crestas mitocondriales), a través de diferentes procesos metabólicos. Mediante la PEAGE, el médico podrá discernir entre las diversas causas de disnea con origen indeterminado. Por otro lado, esta prueba representa un importante apoyo para indicar la realización de un trasplante (cardíaco, pulmonar o ambos) en pacientes con cardiopatía o neumopatía graves. La utilidad de una prueba *cardiopulmonar*, ha sido también comprobada en deportistas de alto rendimiento y en pacientes con cardiopatías congénitas. En el pasado, el acceso que tenían tanto el médico como el paciente a la realización de una PEAGE era restringido, debido principalmente a la complejidad y altos costos de los equipos. Sin embargo, hoy en día la tecnología se ha simplificado y los costos han disminuido, lo que ha hecho de la PEAGE una alternativa real en el trabajo cotidiano.

#### KEYWORDS

Cardiopulmonary exercise testing; Heart failure; Transplantation; Lung disease; Heart disease; Oxygen uptake; Athletes; Mexico.

#### Cardiopulmonary exercise testing

#### Abstract

*Cardiopulmonary exercise test is a useful tool in the diagnosis and prognosis of patients with cardiovascular, pulmonary, neuromuscular and even metabolic disorders. The composition and the analysis of expired gas, and the characteristics of ventilatory dynamics, let us see how energy is transformed, within the cells (mitochondrial cristae), through several metabolic processes. Using the cardiopulmonary exercise testing, physicians can distinguish among several causes of dyspnea with undetermined origin. On the other hand, this test represents*

**Correspondencia:** Dr. Hermes Ilarraza Lomelí. Juan Badiano No. 1, Colonia sección XVI, Delegación Tlalpan. México D.F., México. Teléfono: (+52) 5573 2911, extensión 1214. Fax: (+52) 5573 0994. Correo electrónico: hermes\_illaraza@yahoo.com

*an important support to indicate the indication of a graft-transplant (heart, lung or both) in patients with severe heart disease, lung disease or both. Cardiopulmonary test has also been used to evaluate high performance athletes and patients with congenital heart disease. In the past, physicians and patients had a restricted access to the performance of a cardiopulmonary exercise testing, mainly due to the complexity and high costs of this technology. Nowadays, this kind of equipment has been simplified and the costs lowered, in consequence this test became a real alternative in daily work.*

## Introducción

La función cardiorrespiratoria durante el ejercicio físico y su recuperación ha sido descrita desde hace más de 50 años.<sup>1</sup> La prueba de ejercicio con análisis de gases espirados (PEAGE) también conocida como prueba de esfuerzo *cardiopulmonar*, es una evaluación global y no invasiva de la respuesta integral al ejercicio. La PEAGE permite un análisis racional de los sistemas respiratorio, cardiovascular, hematopoyético, neuropsicológico y músculoesquelético,<sup>2</sup> y los hallazgos encontrados con esta prueba no pueden ser obtenidos mediante la revisión individual de cada órgano o sistema.<sup>3</sup> Con base en lo anterior, la PEAGE juega un papel crucial en la toma de decisiones clínicas en el manejo del paciente, sobre todo aquellos con insuficiencia cardíaca (IC).<sup>4</sup> En nuestro país, se han reportado diversos artículos sobre la utilidad de la prueba de esfuerzo como herramienta para el diagnóstico cardiovascular,<sup>5</sup> sin embargo la PEAGE es utilizada en muy pocos centros hospitalarios de México.

## Conceptos básicos

La prueba de esfuerzo utiliza el ejercicio físico como un estímulo, que provoca una serie de cambios evidentes, prácticamente en todas las variables corporales. Tradicionalmente, este *reto fisiológico* se aplica mediante algún tipo de actividad física (marcha, carrera, ciclismo, natación, etc.), la cual se estructura en forma de un *protocolo de ejercicio con incremento de carga*, que suele ser regularmente progresivo en búsqueda del máximo rendimiento posible, usualmente limitado por los síntomas del paciente. La PEAGE puede evaluar la respuesta fisiológica al ejercicio máximo o submáximo y requiere de un equipo especial para la medición y el análisis del contenido de los gases espirados, junto con los volúmenes y flujos ventilatorios. Este equipo utiliza en general, dos tipos de dispositivos: el primero mide las características de los volúmenes y flujos durante el ciclo ventilatorio (*neumotacómetro*), y el segundo mide la composición del aire ventilado (concentraciones de oxígeno, bióxido de carbono y el porcentaje de humedad), mediante una celdilla de  $O_2$  y un capnógrafo. Ambos dispositivos están conectados, ya sea a una mascarilla que sella herméticamente la salida de aire por la nariz y la boca, o bien a una boquilla con trampa de saliva y una pinza nasal. El análisis de las variables medidas, requiere que el operador del equipo

registre los valores de la presión barométrica y la temperatura ambiental del lugar donde se realiza la PEAGE. La calibración del sistema debe realizarse periódicamente utilizando una jeringa volumétrica (neumotacografía) y una botella de gas de calibración con una concentración conocida de  $O_2$ ,  $N_2$  y bióxido de carbono ( $CO_2$ ). Las variables medidas pueden ser presentadas en dos sistemas diferentes: *Body Temperature and Pressure, Saturated* (BTPS) o *Standard Temperature and Pressure, Dry* (STPD), con relación a las condiciones teóricas del sistema.

Tradicionalmente, la medición y el análisis de gases espirados se realizan a la par del control electrocardiográfico continuo, de la tensión arterial y de la oximetría de pulso, entre otras variables. La diferencia entre el contenido de  $O_2$  inspirado y espirado por unidad de tiempo, se conoce como la *tasa de consumo de oxígeno* ( $VO_2$ ). Análogamente, la *delta* del  $CO_2$  medido (inspiración-espiración) por unidad de tiempo, se conoce como *tasa de producción de bióxido de carbono* ( $VCO_2$ ). En principio, los valores de  $VO_2$  y  $VCO_2$  medidos a nivel de la boca-nariz son equivalentes al  $VO_2$  y  $VCO_2$  corporal total, si el sujeto de estudio se encuentra en condiciones de equilibrio (estado estable).<sup>6</sup>

La PEAGE se utiliza cada día más, sus principales aplicaciones son en la investigación de la causa de intolerancia al ejercicio no determinada, la evaluación de la capacidad funcional (tolerancia máxima al ejercicio), el cálculo del riesgo del paciente y finalmente, la fisiología del ejercicio. Esta prueba cobra especial utilidad cuando los estudios convencionales de evaluación respiratoria y/o cardiovascular, aportan información ambigua o contradictoria durante el reposo.<sup>3</sup>

Un ser vivo, finalmente es el conjunto de procesos de transformación de la *energía*. En el cuerpo humano, los diferentes tejidos "producen" y "consumen" *energía biológica*, echando mano de diversas vías metabólicas. Aquellas vías que utilizan el oxígeno como *comburente*, llegan a producir una mayor cantidad de energía que las llamadas vías metabólicas anaeróbicas o no dependientes de oxígeno. La vía final común de las vías metabólicas aeróbicas es la *cadena respiratoria* a nivel mitocondrial. Es aquí donde realmente tiene lugar la *respiración celular*. En el momento en que el cuerpo incrementa sus requerimientos energéticos, como consecuencia de diferentes estados fisiológicos o patológicos (embarazo, digestión, ejercicio físico, fiebre o el hipertiroidismo, entre otros), la producción de energía también se eleva, y para que

esto suceda es necesario que los diversos órganos y sistemas funcionen adecuadamente. En otras palabras, se requiere que el cuerpo extraiga el oxígeno de la atmósfera y lo transporte a la sangre (ventilación y hematoxis), que los eritrocitos sean eficientes acarreadores de  $O_2$  a través de un adecuado sistema de bombeo y distribución (hemoglobina, corazón y vasos sanguíneos), que el oxígeno permee la membrana celular y acceda a los citocromos que integran la cadena respiratoria (crestas mitocondriales), para que pueda funcionar como comburente. Por otro lado, el proceso análogo se da con la digestión, el transporte y las reacciones de óxido-reducción de los diversos biocombustibles (hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos). Los mecanismos antes descritos deben estar coordinados por sistemas de control, que son principalmente el nervioso y endocrino. En síntesis, la capacidad que tiene una persona para realizar un ejercicio intenso es resultado del adecuado funcionamiento de todos los órganos y sistemas, y la presencia de alguna alteración en su función, se expresará como *intolerancia al ejercicio*. A la par de la transformación energética, por un lado, los procesos anaeróbicos generan un incremento en las concentraciones de lactato-piruvato y por el otro, las vías metabólicas dependientes de oxígeno producen ciertos metabolitos como es el  $CO_2$ , directamente de la respiración celular y agua metabólica. Existe otra manera en que se produce  $CO_2$ , y es a través de los sistemas de amortiguación de pH (anhidrasa carbónica al nivel pulmonar), principalmente como consecuencia de la acumulación de ácido láctico.

En estos momentos nos llega la siguiente pregunta: ¿cómo puedo medir la capacidad corporal para transformar energía? Inicialmente se utilizaron calorímetros, los cuales medían la diferencia de temperatura que provocaba la presencia de un sujeto dentro de una cámara térmica, y así se calculaba la cantidad de energía producida.<sup>7</sup> Otros investigadores, reportaron la presencia de una correlación directamente proporcional entre la calorimetría corporal tanto con el trabajo realizado (Joules), como con la  $VO_2$ , siendo esta última la variable subrogada con mejor correlación con la energía transformada. Antaño, era prácticamente imposible acceder a un equipo con analizador de gases, así que tradicionalmente, la manera de calcular la  $VO_2$  era indirecta, utilizando la cantidad de trabajo realizado por el instrumento de reto ergométrico (tapete deslizante o cicloergómetro entre otros), generalmente en términos de velocidad, inclinación, cadencia de pedaleo y potencia de frenado de la rueda (Watts).<sup>8</sup> Así, tenemos una aproximación a la  $VO_2$  real, sin embargo, los coeficientes de correlación no son óptimos (r de 0.6 a 0.9).<sup>6</sup> Actualmente, la manera más precisa para medir la  $VO_2$  y en consecuencia la tolerancia máxima al ejercicio es la PEAGE.

La  $VO_2$  puede también estimarse a nivel de órganos específicos, y para ello se requiere medir la diferencia entre el aporte de oxígeno (contenido arterial de oxígeno) y la extracción de oxígeno (contenido venoso de oxígeno) en el mismo.

#### *Tasa de consumo de oxígeno*

El volumen de oxígeno extraído del aire inspirado por unidad de tiempo, se conoce como consumo de oxígeno y es

una *tasa*, la que puede ser expresada en volumen por minuto ( $mLO_2/min$ ) o corregida por el peso corporal del sujeto ( $mLO_2/kg/min$ ), en sistema STPD. En la literatura médica se ha convenido presentar la  $VO_2$  como múltiplos del oxígeno consumido a nivel del metabolismo basal (MET), teniendo una equivalencia de 1 MET por cada 3.5  $mLO_2/Kg/min$ . Así, si un sujeto incrementa al doble su tasa metabólica basal (2 METs), está consumiendo alrededor de 7  $mLO_2$  en cada kilogramo de su peso por cada minuto.

La *tasa de consumo máximo de oxígeno* ( $VO_{2max}$ ) es un fenómeno clave en la fisiología cardiopulmonar, representa el estado en el cual la capacidad corporal para utilizar el oxígeno en los procesos de producción energética ha alcanzado su límite superior. La  $VO_{2max}$  es una medida objetiva de la capacidad de ejercicio.<sup>6</sup> En un protocolo de ejercicio, se incrementa la carga de trabajo con el tiempo y la  $VO_2$  va aumentando en proporción directa, hasta que llega un momento en el que la carga sigue subiendo, pero la  $VO_2$  lo deja de hacer, presentándose una meseta (Figura 1). En estos momentos se dice que el sujeto llegó al nivel de la  $VO_{2max}$ , en otras palabras: el límite de la *potencia aeróbica*.<sup>9</sup> No obstante, el número de sujetos que alcanzan la meseta de la  $VO_{2max}$  durante una prueba de esfuerzo es reducido,<sup>6,9</sup> así que la tolerancia máxima al ejercicio (TME) prefiere expresarse en términos de la tasa de consumo de oxígeno pico. La  $VO_{2pico}$  es sencillamente el valor más alto de  $VO_2$  alcanzado durante la prueba de ejercicio.

#### *Tasa de producción de $CO_2$*

Análogamente, la  $VCO_2$  se obtiene midiendo la diferencia entre el volumen de  $CO_2$  que ingresa y el que se expulsa del organismo, a nivel de las vías aéreas por unidad de tiempo.

Estos conceptos pueden ser expresados mediante diversas fórmulas matemáticas, dependiendo de la perspectiva fisiológica que sea abordada. Así tenemos que:<sup>6</sup>

$$VO_2 = (\text{gasto cardiaco}) \times (\text{diferencia arterio-venosa de } O_2)$$

En esta fórmula, el primer componente expresa el aporte de oxígeno y el segundo la extracción tisular del mismo. En todo análisis de una PEAGE, se deben comparar los resultados de las mediciones obtenidas en la prueba con los parámetros normales poblacionales.<sup>2</sup>

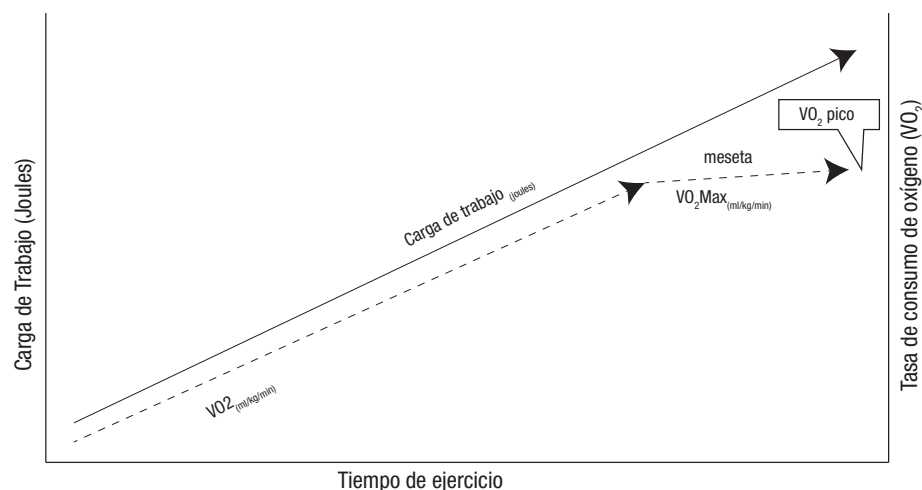
La PEAGE nos brinda un grupo de nuevas variables fisiológicas que tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas, mismas que pueden agruparse en: generales, ventilatorias y cardiovasculares (Tabla 1).

Un método que ha resultado sumamente útil en la PEAGE para incrementar su potencia diagnóstica y pronóstica es elaborar variables compuestas, llamadas también índices de desempeño.<sup>2</sup> Estos índices agrupados a más variables para el cálculo de una tercera (la variable compuesta propiamente dicha), que tenga mayor potencia ya sea diagnóstica o pronóstica.

#### *Utilidad diagnóstica de la PEAGE*

##### *Evaluación de la tolerancia al ejercicio máximo*

La TME ha sido considerada por algunos grupos como el mejor predictor de supervivencia,<sup>10</sup> y no puede ser predicha



**Figura 1.** La tasa de consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$  max) es un fenómeno clave en la fisiología cardiopulmonar, representando el estado en el cual la capacidad corporal para utilizar el oxígeno en los procesos de producción energética ha alcanzado su límite superior. Al incrementar la carga de trabajo, la  $VO_2$  aumenta también hasta el momento en el que la carga sigue subiendo hasta llegar a la  $VO_2$  max. La  $VO_2$  pico es sencillamente el valor más alto de  $VO_2$  alcanzado durante la prueba de ejercicio.

con precisión mediante las pruebas de función cardíaca o pulmonar realizadas en reposo. Por ejemplo, si bien la disnea en esfuerzo es un dato común en pacientes con bronquitis crónica secundaria a historia de tabaquismo, los síntomas que pueden limitar su capacidad de ejercicio pueden ser otros, como la claudicación, precordialgia, isquemia o la fatiga muscular. La PEAGE permite al clínico evaluar si la alteración en la TME tiene un componente predominantemente a nivel pulmonar o cardiovascular.<sup>3</sup> En un sentido práctico, la TME tiene una buena asociación con la calidad de vida.<sup>11,12</sup> La TME puede ser evaluada por otros métodos como cuestionarios,<sup>13</sup> o la caminata de seis minutos. Aún así, la precisión y la capacidad de la PEAGE para evaluar a los pacientes con falla cardíaca, la convierten en el estándar de oro.<sup>3</sup>

En la evaluación del paciente con disnea de origen oscuro (sin causa explicable), la PEAGE ha mostrado ser útil, logrando discernir entre aquellos pacientes limitados por alguna causa cardiovascular, de otras como pulmonar, miopatía mitocondrial o factores psicológicos (hiperventilación o ansiedad).<sup>3</sup>

En sujetos aparentemente sanos, la limitación fisiológica de la TME ( $VO_2$  max) está determinada por alguno de los tres mecanismos principales: cardiovascular, respiratorio y periférico,<sup>3</sup> o bien una combinación de ellos.

Inicialmente, en pacientes con IC no-isquémica, la TME está limitada por un componente cardiovascular, sin embargo después de algún tiempo, la causa es mixta (cardiovascular y músculo periférico). En el paciente con neumopatía son un sinnúmero de factores, los que condicionan la pérdida de capacidad de ejercicio.<sup>3</sup>

En el algoritmo presentado en la **Figura 2**, se aprecia la ruta diagnóstica recomendada por la Asociación Americana del Tórax y el Colegio Americano de Médicos del Tórax,<sup>3</sup> para encontrar la explicación a la presencia de

intolerancia al ejercicio en un paciente, siendo este algoritmo un clásico ejemplo de probabilidad condicionada.

### Utilidad pronóstica de la PEAGE

Desde hace varias décadas, existe sólida evidencia sobre la utilidad de los resultados de una PEAGE en la evaluación de la TME y la respuesta al tratamiento en pacientes con falla cardíaca,<sup>14</sup> considerados candidatos a trasplante cardíaco (TxCx). Algunos estudios más recientes, nos hablan de la utilidad de esta prueba en la predicción de la sobrevida de aquellos pacientes con cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada.<sup>3</sup> Un estudio clásico sobre la utilidad pronóstica de la PEAGE en pacientes con IC es el realizado por Mancini y colaboradores,<sup>15</sup> realizado a finales de los años 80's, quienes asignaron 116 hombres con falla cardíaca en tres grupos con relación a su tolerancia al ejercicio ( $VO_2$  pico): grupo uno ( $VO_2$  pico <14mL $O_2$ /Kg/min y dentro de un programa de trasplante cardíaco), grupo dos ( $VO_2$  pico  $\geq$ 14mL $O_2$ /Kg/min y fuera de un programa de TxCx) y el tercer grupo ( $VO_2$  pico <14mL $O_2$ /Kg/min, y fuera de un programa de TxCx, debido a la presencia de grave comorbilidad que contraindicaba la realización del mismo). Los autores mostraron que los grupos con baja tolerancia al ejercicio presentaron una letalidad similar (52% vs 53%), independientemente de la grave comorbilidad observada en el grupo tres. En contraparte, el grupo con una mejor tolerancia al ejercicio mostró una clara reducción de la mortalidad a mediano plazo (6%). Así, AHA/ACC recomiendan que aquellos pacientes con IC que tuvieran un tratamiento convencional, sostenido y una tolerancia al ejercicio menor de <14mL $O_2$ /Kg/min durante una PEAGE máxima (con un umbral aeróbico-anaeróbico, UAA, al menos entre 50% y 70% del  $VO_2$  pico), fueran incluidos para recibir un injerto cardíaco.<sup>16</sup>

Tabla 1. Variables de estudio obtenidas de una prueba de ejercicio, con análisis de gases espirados.

	Grupo	Variable
Variables sencillas	Generales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomatología.</li> <li>Carga de trabajo o tiempo de ejercicio.</li> <li>Tasa de consumo de oxígeno (<math>\text{VO}_2</math>), basal, máximo y pico.</li> <li>Tasa de producción bióxido de carbono (<math>\text{VCO}_2</math>).</li> <li>Cinética de recuperación del <math>\text{VO}_2</math> (<math>T_{1/2}\text{VO}_2</math>).</li> </ul>
	Ventilatorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ventilación por minuto (VE).</li> <li>Volumen corriente (VT).</li> <li>Frecuencia respiratoria (FR).</li> <li>Tiempo inspiratorio (<math>T_i</math>).</li> <li>Tiempo espiratorio (<math>T_e</math>).</li> <li>Tiempo total (<math>T_{\text{tot}}</math>).</li> <li>Capacidad inspiratoria (CI).</li> </ul>
	Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frecuencia cardíaca (FC), basal, pico y de reserva (FCR).</li> <li>Tensión arterial (TA).</li> <li>Trazo electrocardiográfico (ECG).</li> <li>Ectopia ventricular frecuente (EVF).</li> <li>Recuperación de la frecuencia cardíaca (RFC).</li> </ul>
Variables compuestas	Generales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consumo de oxígeno y carga de trabajo (<math>\text{VO}_2/\text{WR}</math>).</li> <li>Cociente respiratorio (<math>\text{VO}_2/\text{VCO}_2</math>, RQ o RER).</li> <li>Umbral aeróbico anaeróbico (UAA).</li> <li>Volumen espiratorio y consumo de oxígeno (<math>\text{VE}/\text{VO}_2</math>).</li> <li>Pendiente de equivalente ventilatorios para bióxido de carbono (<math>\text{VE}/\text{VCO}_2</math>).</li> <li>Presión de oxígeno al final de la espiración (<math>P_{\text{Et}}\text{O}_2</math>).</li> <li>Presión de bióxido de carbono al final de la espiración (<math>P_{\text{Et}}\text{CO}_2</math>).</li> <li>Pendiente <math>V</math> de la <math>\text{VCO}_2</math>.</li> </ul>
	Ventilatorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Máxima ventilación voluntaria (MVV).</li> <li>Relación ventilación-minuto al máximo ejercicio (<math>V_e/\text{MWpico}</math>).</li> <li>Capacidad de difusión pulmonar.</li> <li>Resistencia a la difusión pulmonar.</li> <li>Perfusión pulmonar.</li> <li>Ventilación del espacio muerto.</li> </ul>
	Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relación frecuencia cardíaca-consumo de oxígeno (<math>\text{FC}/\text{VO}_2</math>).</li> <li>Respuesta presora (RP).</li> <li>Recuperación de la tensión arterial sistólica (RecTAS).</li> <li>Índice cronotrópico (InCr).</li> <li>Respuesta cronotrópica (RC).</li> <li>Poder cardíaco en ejercicio (PCE).</li> <li>Pulso de oxígeno (<math>\text{PO}_2</math>).</li> </ul>

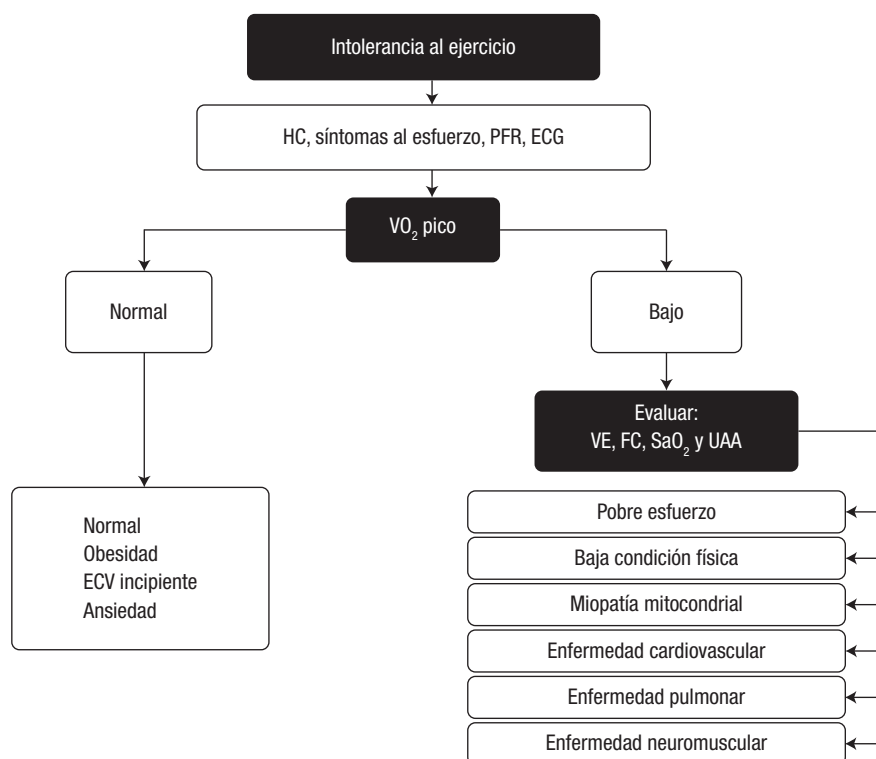
La determinación del  $\text{VO}_2$  pico en pacientes con falla cardíaca ha mostrado ser una variable altamente predictiva de riesgo de mortalidad, incluso por arriba de otras variables tanto clínicas como hemodinámicas.<sup>17,18</sup> Al respecto, algunos grupos de trabajo recomiendan que todo paciente con falla cardíaca sea evaluado mediante una PEAGE.

Un factor que influye directamente en el valor predictivo de la PEAGE, es la intensidad alcanzada al final de la fase de ejercicio. La prueba debe ser suficientemente intensa para alcanzar un adecuado valor predictivo negativo. Existen varias formas para evaluar la intensidad de la prueba, tales como: una prueba limitada por síntomas, una frecuencia cardíaca (FC) en el máximo ejercicio por arriba del 85%, de la FC máxima predicha con relación a la edad del sujeto, un valor del cociente respiratorio (RQ,

RER) superior a 1.10 y un valor de  $\text{VO}_2$  pico superior al UAA, siendo esta última una variable independiente de la motivación del paciente durante la prueba. Si el paciente no alcanza el UAA durante la PEAGE, es muy probablemente que sea secundario a una causa extra cardiovascular, frecuentemente por falta de motivación.<sup>4</sup>

Si el UAA fue alcanzado durante la PEAGE, la incidencia de eventos cardiovasculares futuros varía con relación al valor del  $\text{VO}_2$  pico. Así, la probabilidad de presentar desenlaces cardiovasculares adversos con relación a los diversos puntos de corte para la  $\text{VO}_2$  pico son:  $\leq 10 \text{ mL O}_2/\text{Kg}/\text{min}$  (59%),  $>10 \text{ y } \leq 14$  (32%),  $>14 \text{ y } \leq 18$  (32%) y  $> 18 \text{ mL O}_2/\text{Kg}/\text{min}$  (15%). Por otro lado, si el UAA no fue alcanzado, la incidencia de mortalidad fue de: 46%, 29%, 23% y 22%, respectivamente. De tal manera, en el primer caso la capacidad para discernir entre los pacientes de bajo y





PFR: pruebas de función respiratoria; ECG: electrocardiografía;  $\text{VO}_2$  pico: tasa de consumo de oxígeno pico; VE: volumen espiratorio; FC: frecuencia cardíaca;  $\text{SaO}_2$ : saturación arterial de oxígeno; UAA: umbral aeróbico-anaeróbico.

**Figura 2.** El médico requiere inicialmente realizar una historia clínica completa para abordar el caso de un paciente con intolerancia al ejercicio. Sin embargo, en ocasiones se necesitará la realización de una prueba cardiopulmonar para determinar la etiología de esta intolerancia o bien la presencia de disnea de origen oscuro. Aquí se muestra el algoritmo simplificado propuesto por la Asociación Americana del Tórax y el Colegio Americano de Médicos del Tórax.

de alto riesgo es buena, sin embargo, al no alcanzar el UAA, el  $\text{VO}_2$  pico no es capaz, por sí mismo, de hacer la diferencia entre los grupos.<sup>19</sup>

Los factores determinantes del  $\text{VO}_2$  pico son: la edad, el género, el peso corporal, la masa muscular y la condición física.<sup>4</sup> Por lo tanto, al realizar un ajuste por confusores, el  $\text{VO}_2$  pico tiene una mayor capacidad predictiva, como fue publicado por Stelken y colaboradores.<sup>20</sup> Este grupo de investigadores, después de evaluar 181 pacientes con falla cardíaca, comparó los valores absolutos de  $\text{VO}_2$  pico contra el porcentaje alcanzado del  $\text{VO}_2$  pico estimado en base a la edad (teórico), género y peso. El resultado mostró una mayor mortalidad en aquellos pacientes que no alcanzaron ni el 50% del  $\text{VO}_2$  pico estimado. En contraparte, Aaronson y colaboradores<sup>21</sup> mostraron que el porcentaje alcanzado de  $\text{VO}_2$  pico (ajustado mediante las ecuaciones propuestas por Wassermann y Åstrand)<sup>9</sup> no fue mejor predictor que su valor absoluto. Por otro lado, Osman y colaboradores encontraron una mayor potencia pronóstica al ajustar los valores del  $\text{VO}_2$  pico con la masa magra corporal (punto de corte  $\text{VO}_2$  pico  $\leq 19 \text{ mL O}_2/\text{Kg}/\text{min}$ ), argumentando que la grasa corporal es *metabólicamente inactiva*. La mejor forma de ajustar los valores de  $\text{VO}_2$

pico y de establecer el mejor nivel de corte para el pronóstico en pacientes con IC, continúa en controversia.

Utilizar un sólo parámetro como lo es el  $\text{VO}_2$  pico, con un punto de corte entre 10 y 18  $\text{mL O}_2/\text{Kg}/\text{min}$  es una limitante, debido a que la mayoría de los pacientes en lista de trasplante cardíaco caen en este grupo de probabilidad intermedia. En este tipo de pacientes se observó que una pendiente de equivalentes ventilatorios para bióxido de carbono (pendiente  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ )<sup>4,22</sup> mayor a 34, indica un mayor riesgo de mortalidad.

La falta de motivación en sujetos con muy pobre capacidad de ejercicio, puede estratificarlos falsamente en un grupo de alto riesgo. Para evitar este problema, se ha propuesto al RER como un indicador de intensidad del esfuerzo. Así, el grupo con mayor riesgo es aquel que realiza una prueba de esfuerzo suficientemente intensa ( $\text{RER} \geq 1.15$ ), pero con una pobre tolerancia al esfuerzo ( $\text{VO}_2 \leq 10 \text{ mL O}_2/\text{Kg}/\text{min}$ ).

Corrá y colaboradores<sup>4</sup> propusieron un algoritmo para calcular el riesgo de mortalidad de un paciente con IC, en relación a la información obtenida de la PEAGE. Basados en un concepto de probabilidad condicionada, podemos estimar el riesgo de mortalidad de un paciente con falla

cardiaca al evaluar tres variables: la  $\text{VO}_2$  pico, el RQ y la pendiente  $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ . Este algoritmo fue retomado por Ribeiro y colaboradores (Figura 3), y enriquecido con otras variables como son: la presencia o no de respiración periódica, la razón entre la delta del consumo de oxígeno y la delta del trabajo realizado ( $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ ), y la cinética de recuperación del oxígeno.<sup>22</sup>

En otro contexto, la PEAGE es útil para evaluar el impacto de los programas de entrenamiento tanto en pacientes con IC como aquellos iniciados tempranamente en el paciente receptor de un injerto cardiaco, lo que se ha asociado con una mejoría en la calidad de vida y en la progresión de la tolerancia al ejercicio.<sup>23</sup> La PEAGE supera a la prueba de caminata de seis minutos, ya que es más precisa al medir determinantes importantes del riesgo cardiovascular como es el  $\text{VO}_2$ , para ajustar prescripciones y analizar la capacidad para la realización de trabajo físico.<sup>24</sup>

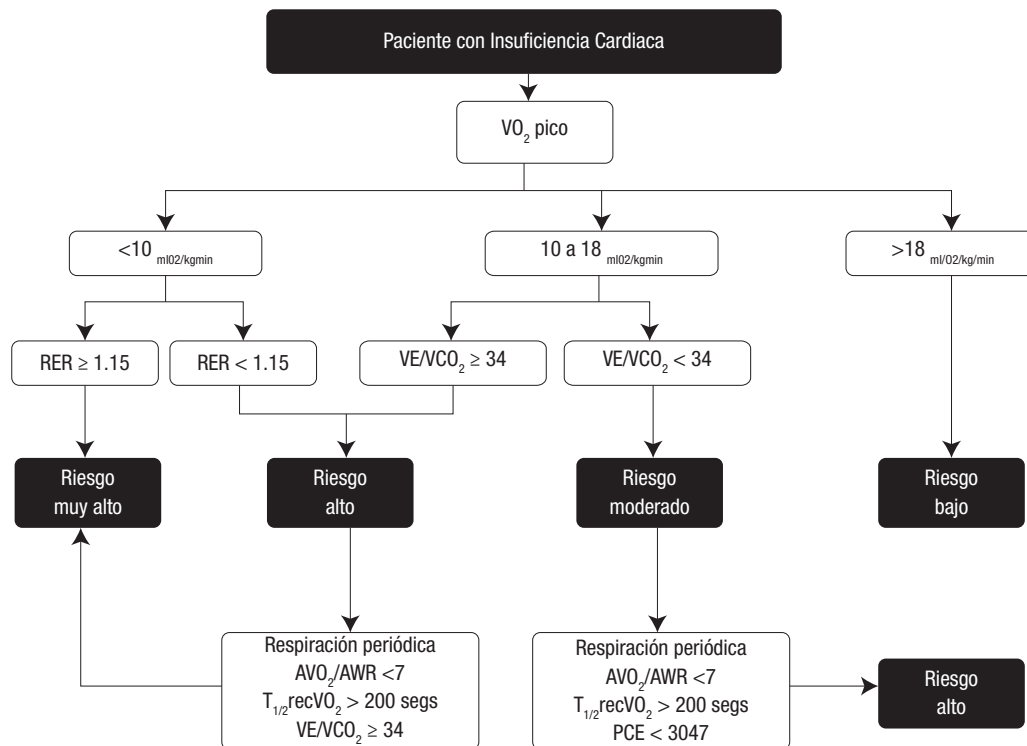
En situaciones especiales, como es el caso de pacientes portadores de un marcapaso definitivo, la PEAGE es aconsejable para la prescripción del entrenamiento físico en programas de rehabilitación cardiaca.

### Indicaciones para realizar una PEAGE

La información obtenida de la PEAGE es útil en cualquier estadio clínico del paciente, desde la elaboración del diagnóstico y la evaluación del estado de gravedad, hasta la predicción del pronóstico y la respuesta al manejo médico o quirúrgico. La PEAGE incrementa su valor predictivo al estar apoyada en el análisis de pruebas diagnósticas previas como: la historia clínica, radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria, y la electrocardiografía de reposo. Las indicaciones más comunes de la PEAGE<sup>3</sup> están descritas en la Tabla 2.

### Interpretación de una PEAGE

Inicialmente, el médico debe tomar en cuenta la información obtenida del expediente clínico, lo que le permitirá establecer la *probabilidad previa* a la PEAGE, lo que le servirá para calcular los valores predictivos, tanto positivo como negativo (*probabilidad posprueba*). Acto seguido, el médico interpretará los hallazgos comunes a la prueba de ejercicio cardiovascular convencional (síntomatología, comportamiento de la FC y la tensión arterial, evaluación



**Figura 3.** El riesgo de mortalidad para un paciente con insuficiencia cardiaca puede ser calculado, mediante este algoritmo propuesto por Ribeiro y colaboradores. En este árbol de decisiones el riesgo del paciente dependerá de las siguientes variables: consumo de oxígeno pico ( $\text{VO}_2$  pico), cociente respiratorio (RER), pendiente de equivalente ventilatorio para bióxido de carbono ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ), la razón entre la delta del consumo de oxígeno y la delta del trabajo realizado ( $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ ), cinética de recuperación del consumo de oxígeno ( $T_{1/2}\text{VO}_2$ ) y del poder cardiaco en ejercicio (PCE).

del trazo electrocardiográfico, etc.), antes de analizar los datos obtenidos de la medición de gases espirados.

**Pacientes con IC**

Este grupo de pacientes presentan intolerancia al ejercicio y varios son los factores que la determinan. Por un lado, estos sujetos experimentan un bajo aporte de oxígeno, secundario a diversas condiciones: incompetencia cronotrópica, disfunción ventricular (sistólica y/o diastólica), las alteraciones en el flujo sanguíneo a través de los vasos (pulmonares o del músculo sistémico) o anomalías ventilatorias.<sup>3</sup> En estos pacientes, es usual observar una marcada disminución en la carga máxima de trabajo (WR) y en la  $VO_2$  pico, así como en la relación entre ambas ( $\Delta VO_2$  pico/ $\Delta WR$ ).<sup>25</sup> Los pacientes con IC presentan una disminución del UAA, secundario a la instalación temprana de acidosis metabólica. Es frecuente observar una disminución del pulso de oxígeno (variable subrogada del volumen latido), con una curva plana a lo largo de la prueba.<sup>3</sup> La FC responde de manera exagerada durante niveles submáximos de  $VO_2$ , fenómeno observado también en pacientes con valvulopatía mitral, cardiopatía isquémica,

miopatía metabólica y pobre acondicionamiento muscular.<sup>3</sup> Como consecuencia de que los pacientes con IC, presentan un elevado índice  $\Delta VO_2$  pico/ $\Delta WR$ , además de incompetencia cronotrópica, es común observar que la FC de reserva (FCR: diferencia entre la FC en reposo y la FC máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo), sea muy baja. La prueba de ejercicio nos puede mostrar otra variable predictiva de mortalidad a mediano y largo plazo como es la mala recuperación de la FC, que se observa con frecuencia en sujetos con enfermedad cardiovascular,<sup>26</sup> atribuida a una deuda de oxígeno elevada.<sup>1</sup>

En pacientes con IC es común encontrar una respuesta ventilatoria al ejercicio anormal, incluyendo un aumento del VE a una tasa de  $VO_2$  submáxima ( $VE/VO_2$ ), y en general esto es debido al inicio temprano de acidosis metabólica durante el ejercicio, alteraciones en la relación ventilación-perfusión (V/Q) (debida a bajo gasto cardiaco), edema pulmonar subclínico, disfunción diastólica, aumento en la resistencia al flujo aéreo y la estimulación de mecano-receptores a nivel de la pared torácica y pulmonar.

Por otro lado, la frecuencia ventilatoria está incrementada y el UAA se ve disminuido. La baja TME y la consecuente reducción de la  $VO_2$  pico, tienen una buena

**Tabla 2.** Indicaciones para realizar una prueba de esfuerzo con análisis de gases espirados.

<p><b>Evaluación de la tolerancia máxima al ejercicio (TME)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Determinación de la <math>VO_2</math> pico y de los factores que limitan el ejercicio.</li><li>• Evaluación de la asociación que el sistema cardiovascular o el sistema respiratorio tienen con los síntomas.</li><li>• Aclarar el desacuerdo entre los síntomas y la evaluación cardiopulmonar en reposo.</li><li>• Investigar la presencia de disnea sin causa explicable y con pruebas iniciales no diagnósticas o contradictorias.</li></ul> <p><b>Pacientes con enfermedad cardiovascular</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación funcional y pronóstica de pacientes con insuficiencia cardíaca.</li><li>• Selección de aquellos pacientes que podrían beneficiarse con un programa de trasplante cardíaco.</li><li>• Prescripción del ejercicio y evaluación de la respuesta al entrenamiento físico en pacientes sometidos a programas de rehabilitación cardíaca.</li><li>• Evaluación de pacientes con cardiopatías congénitas.</li></ul> <p><b>Pacientes con enfermedad respiratoria</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación de intolerancia al ejercicio intenso.</li><li>• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o intersticial.</li><li>• Determinación de la magnitud de la hipoxemia asociada al ejercicio o para la prescripción de oxigenoterapia.</li><li>• Presencia de pruebas convencionales de función respiratoria no concluyentes para la prescripción de alguna intervención.</li><li>• Detección temprana de anomalías en el intercambio gaseoso.</li><li>• Determinación de la magnitud de la hipoxemia o de factores limitantes de la capacidad funcional.</li><li>• Documentación de la respuesta terapéutica para regímenes potencialmente tóxicos.</li><li>• Enfermedad vascular pulmonar (requiere evaluar primero el riesgo-beneficio de la prueba).</li><li>• Fibrosis quística.</li><li>• Pacientes con bronco-espasmo inducido por el ejercicio.</li></ul> <p><b>Otras aplicaciones específicas de la PEAGE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación preoperatoria.<ul style="list-style-type: none"><li>• Resección pulmonar quirúrgica.</li><li>• Ancianos que serán sometidos a cirugía mayor abdominal.</li><li>• Cirugía de reducción de volumen en pacientes con enfisema pulmonar.</li></ul></li><li>• Prescripción de ejercicio y evaluación de la respuesta al entrenamiento físico en pacientes sometidos a programas de rehabilitación pulmonar.</li><li>• Evaluación de inhabilitación (medicina del trabajo).</li><li>• Evaluación para trasplante pulmonar o cardiopulmonar.</li></ul>
---



correlación con la disminución del  $V_E$  pico, aunque con una considerable reserva ventilatoria ( $V_{E\text{pico}}/\text{MVV}$ ).<sup>3</sup> En pacientes con falla cardíaca, también se observa un aumento en la resistencia de la vía aérea.<sup>27</sup> La ventilación en reposo está cerca del volumen residual, lo que puede provocar la compresión dinámica de la vía aérea y esto contribuir a la sensación de disnea durante el ejercicio. En pacientes con IC el flujo aéreo está limitado, desde las cargas submáximas de trabajo.<sup>3</sup>

Los pacientes con IC no suelen presentar desaturación arterial, caída de la presión parcial de oxígeno arterial ( $\text{PaO}_2$ ) o cambios importantes en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ( $P_{(A-a)}\text{O}_2$ ),<sup>28</sup> sin embargo, estos valores pueden alterarse en presencia de neumopatía concomitante.<sup>29</sup> Los sujetos con falla cardíaca presentan un incremento de la relación entre la ventilación del espacio muerto y el volumen corriente ( $V_D/V_T$ ), y la relación entre el volumen ventilatorio y la producción de  $\text{CO}_2$  ( $V_E/\text{VCO}_2$ ), debido a una disminución del gasto cardíaco con relación a la demanda metabólica, junto con anomalías de la  $V/Q$ .<sup>28</sup> El encontrar anomalías en la pendiente de la relación  $V_E/\text{VCO}_2$  ( $>34$ ) se considera un factor predictor de mortalidad en pacientes con IC, correlacionándose también con la gravedad de la enfermedad.<sup>4</sup> La mayoría de las anomalías antes mencionadas revierten paulatinamente después de un trasplante cardíaco.<sup>30</sup>

En pacientes con IC, la razón entre el volumen corriente ( $V_T$ ) al máximo ejercicio y la capacidad vital es usualmente normal.<sup>3</sup> En estos pacientes se ha documentado la presencia de ventilación periódica durante el ejercicio. En general, las anomalías ventilatorias en el paciente con IC no suelen limitar el ejercicio.<sup>31</sup> Al observar que el comportamiento de la relación  $V_E/\text{MVV}$  se acerca o excede al 100% de la predicha (disminución de la reserva ventilatoria), sugiere la coexistencia de neumopatía.

### Enfermedad vascular pulmonar (EVP)

En pacientes con EVP (hipertensión arterial pulmonar primaria, embolia pulmonar, tromboembolia pulmonar crónica, vasculitis pulmonar, etc.), se presenta una pobre tolerancia al ejercicio manifiesta como una baja carga máxima de trabajo ( $\text{WR}_{\text{pico}}$ ) y una disminución de la  $\text{VO}_2$  pico. La limitación de la TME en estos pacientes es predominantemente cardiovascular y los factores involucrados son: la extensión del daño vascular pulmonar, la gravedad de la vasculopatía vascular subyacente, la duración de la enfermedad y en última instancia, la incapacidad del corazón para mantener un adecuado gasto cardíaco por la gravemente alta poscarga del ventrículo derecho.<sup>3</sup> En otras palabras, estos pacientes presentan datos compatibles con una baja precarga del ventrículo izquierdo. Por otro lado, se observa que en estos pacientes existe una instalación temprana de acidosis metabólica durante el ejercicio. La relación entre la FC y la tasa de consumo de oxígeno ( $\text{FC}/\text{VO}_2$ ) está desviada hacia la izquierda, con valores elevados de la FC a cargas submáximas. Estos pacientes no suelen presentar incompetencia cronotrópica y el pulso de oxígeno está disminuido.<sup>3</sup> La relación  $V_E/\text{VO}_2$  es elevada a niveles submáximos de ventilación. La pendiente  $V_E/\text{VCO}_2$  es francamente anormal. Al evaluar el patrón ventilatorio encontramos inicialmente una disminución del  $V_T$ .

Agregado a esto, se observa un aumento de la frecuencia ventilatoria en respuesta a las anomalías observadas en el intercambio gaseoso, como son: una ventilación ineficaz (aumento de la  $V_E/\text{VCO}_2$ ) secundaria a un aumento en la ventilación del espacio muerto ( $V_D/V_T$ ), hipoxemia arterial (disminución de la  $\text{PaO}_2$ ) y un incremento de la  $P_{(A-a)}\text{O}_2$ , por la estimulación mecánica de los receptores  $J$ . Aquellos pacientes con EVP y altas presiones en las cavidades derechas del corazón, pueden presentar hipoxemia secundaria a cortocircuitos derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable.<sup>3</sup>

### Pacientes con pobre acondicionamiento físico

Los sujetos aparentemente sanos, sedentarios, pero que realizan sus actividades físicas cotidianas (caminar, etcétera) deberán alcanzar los valores normales de referencia de para la  $\text{VO}_2$  pico y UAA, mientras que los individuos entrenados presentarán valores por arriba de estos. Entre las personas *desacondicionadas*, estos valores estarán discretamente disminuidos y la relación  $\text{FC}/\text{VO}_2$  estará desviada hacia la izquierda, con una pendiente de ascenso normal, una frecuencia cardíaca pico normal y una disminución en la frecuencia cardíaca de reserva. El pulso de oxígeno estará disminuido y la respuesta ventilatoria a niveles submáximos de ejercicio será normal. Los niveles submáximos de VE estarán discretamente elevados a cualquier nivel de  $\text{VO}_2$  por arriba del UAA (niveles de acidosis metabólica discretamente mayores). Las respuestas de  $\text{PaO}_2$  y de la  $V_D/V_T$  suelen ser normales. La relación  $V_E/\text{VCO}_2$  suele estar elevada a cualquier nivel de  $\text{VO}_2$  por arriba del UAA (hiperventilación alveolar), aunque el nivel máximo de  $V_E/\text{VCO}_2$  y su pendiente suelen ser normales.<sup>3</sup>

El desempeño en la PEAGE en pacientes *desacondicionados* difícilmente se puede distinguir de aquellos pacientes con cardiopatía leve o moderada. Aquí la herramienta diagnóstica más útil para hacer la diferencia, es la historia clínica. Además, es importante puntualizar que el *desacondicionamiento* físico está frecuentemente asociado con enfermedades crónicas o miopatía mitocondrial. Las anomalías observadas en la PEAGE en pacientes *desacondicionados*, suelen revertir después de un periodo de entrenamiento físico.<sup>3</sup>

### Conclusiones

La PEAGE es una herramienta útil en diversos escenarios clínicos como: el estudio de la intolerancia al ejercicio y la disnea de origen oscuro, la evaluación pronóstica de aquellos pacientes con IC crónica que se encuentran en la lista de trasplante cardíaco, pacientes con neumopatía grave o con enfermedad vascular pulmonar y también en atletas de alto rendimiento. La PEAGE está cada día más al alcance del médico especialista en cardiología, medicina interna, neumología o medicina del deporte. Finalmente, antes de utilizar las herramientas predictivas como la PEAGE, hay que recordar las palabras del físico danés Niels Bohr (1885-1962): "La predicción es muy difícil, sobre todo la del futuro".

### Conflicto de interés

Ninguno.

## Referencias

- De Micheli A. Contribution à l'étude de la fonction cardio-respiratoire au cours de l'exercice musculaire et de la phase de récupération chez les sujets normaux. *Rev Franç Études Clin et Biol* 1957;II :251-261.
- Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione GICR. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology\* Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part I: Definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:150-164.
- ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary exercise testing. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
- Corrà U, Mezan A, Bosimini A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004;126:942-950.
- Llamas G, Férrez S. Criterios de diagnóstico de la isquemia miocárdica mediante la prueba de esfuerzo físico. *Arch Inst Cardiol Méx* 1985;55:357-370.
- Froelicher V, Myers J. *Exercise and the Heart*. 5th edition. Philadelphia. Ed. Saunders. 2006. 456.
- McArdle W, Katch F, Katch V. *Exercise Physiology, energy, nutrition and human performance*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. 1158.
- American College of Sports Medicine. *Guidelines for Exercise testing and Exercise Prescription*. 5th edition. Philadelphia. Lea & Febiger. 1995. 269-287.
- Wasserman K, Hansen J, Sue D, et al. *Principles of Exercise testing and interpretation*. 4th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. 585.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
- Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:1-12.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure: Effects on Functional Capacity, Quality of Life, and Clinical Outcome. *Circulation* 1999;99:1173-1182.
- Hltaky MA, Boineau RE. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am J Cardio* 1989;64:651-654.
- Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:345-352.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-786.
- Costanzo MR, Augustine S, Bourge R. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995;92:3595-3612.
- Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998;129:286-293.
- Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1585-1590.
- Opasich C, Pinna GD, Bobbio M. Peak oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-775.
- Stelken AM, Younis LT, Jennison SH. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:345-352.
- Aaronson KD, Mancini DM. Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:981-989.
- Ribeiro J, Stein R, Chiappa G. Beyond peak oxygen uptake new prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardio Rehab* 2006;26:63-71.
- Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:272-277.
- Nohria A, Eldrin L, Warner SL. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002;287:628-639.
- Jones S, Elliott PM, Sharma S, et al. Cardiopulmonary responses to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1998;80:60-67.
- Cole CH, Blakstone E, Pashkow F et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1357.
- Mancini D, Donchez L, Levine S. Acute unloading of the work of breathing extends exercise duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:590-596.
- Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991;115:377-386.
- Weisman IM, Connery SM, Belbel RJ, et al. The role of cardiopulmonary exercise testing in the selection of patients for cardiac transplantation. *Chest* 1992;102:1871-1874.
- Theodore J, Robin ED, Morris AJ, et al. Augmented ventilatory response to exercise in pulmonary hypertension. *Chest* 1986;89:39-44.
- Chauhan A, Sridhar G, Clemens R, et al. Role of respiratory function in exercise limitation in chronic heart failure. *Chest* 2000;118:53-60.