

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Utilidad pronóstica de la prueba de esfuerzo en la estratificación de riesgo de pacientes con insuficiencia cardiaca[☆]



Jorge Lara Vargas*, Hermes Ilarraza-Lomelí,
Marianna García Saldivia y Leopoldo Bueno Ayala

Servicio de Rehabilitación Cardiaca y Medicina Física. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Recibido el 1 de mayo de 2015; aceptado el 18 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia
cardiaca;
Prueba
cardiopulmonar;
Estratificación de
riesgo;
México

Resumen

Objetivo: Comparar la capacidad predictiva de la prueba de ejercicio convencional (PECo) con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP).

Métodos: Se estudió una cohorte de 1,474 pacientes con insuficiencia cardiaca. Se utilizó un equipo Schiller CS200 con protocolo de Balke modificado en rampa y se evaluaron las variables de la PECo y las agregadas por la PECP. Se comparó a ambos grupos mediante correlación y tablas de contingencia, considerando significación estocástica cuando $p < 0.05$.

Resultados: El 80% fueron varones con edad promedio de 53 ± 15 años. Las causas más prevalentes de insuficiencia cardiaca fueron: cardiopatía isquémica (65%) y miocardiopatía dilatada (27%). La FEVI fue de $34 \pm 10\%$, MET-carga de 6.3 ± 2 y el VO₂ pico de 21 ± 7 mlO₂/kg/min. Mediante la PECP se calificó a un 9% más de pacientes en riesgo elevado (87%) en comparación con la (78%), $p < 0.001$. Las variables con mayor peso para presentar elevado riesgo fueron: incompetencia cronotrópica (60%) y mala recuperación de VO₂ (49%). La sensibilidad, especificidad y precisión de la PECo para detectar elevado riesgo, en comparación con PECP fue del 90, 100 y 91% respectivamente. El grado de acuerdo (kappa ponderada) fue de 0.7 ($p < 0.001$).

Conclusión: La PECo tiene adecuada sensibilidad y especificidad para detectar a pacientes con insuficiencia cardiaca de elevado riesgo con relación a la PECP. Su grado de acuerdo es significativo, pero no suficiente para considerarla una prueba subrogada.

© 2015 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

[☆] Ganador del 1er Lugar para Trabajos Libres del 7mo Congreso Iberoamericano de Rehabilitación Cardiaca y Prevención Secundaria. León Gto. México 2013.

* Autor para correspondencia. Juan Badiano 1, Sección XVI, Tlalpan, 14080, Ciudad de México, Distrito Federal.
Correo electrónico: hermes.illaraza@yahoo.com (J. Lara Vargas).

KEYWORDS

Heart failure;
Cardiopulmonary
exercise testing;
Risk stratification;
Mexico

Prognostic value of exercise testing in risk stratification of patients with heart failure**Abstract**

Aim: To compare the predictive power of conventional exercise testing (CVET) vs cardiopulmonary exercise testing (CPET).

Methods: A cohort study of 1,474 patients with heart failure was analyzed. We assessed variables of CVET and CPET. We used Schiller CS200 equipment with modified Balke protocol ramp. The comparison between groups was performed by correlation and contingency tables. It was considered stochastic significance when $P < .05$.

Results: 80% of the patients were male with an average age of 53 ± 15 years. The most prevalent causes of heart failure were 65% for ischemic heart disease and 27% for dilated cardiomyopathy. Left ventricle ejection fraction (LVEF) was $34 \pm 10\%$, the workload were 6.3 ± 2 (87%) METs and VO_2 peak was 21 ± 7 mlO₂/kg/min. CPET qualified 9% more patients at high risk compared to the 78% CVET, $P < .001$. The variables with more percentage at high risk were: 60% chronotropic incompetence and 49% VO_2 recovery. The sensitivity, specificity and accuracy CVET for detecting high-risk subjects, compared to the CPET was 90%, 100% and 91% respectively. Weighted kappa between two tests was 0.7 ($P < .001$).

Conclusion: The CVET has adequate sensitivity and specificity to detect patients with heart failure at high risk relative to the CPET. The degree of agreement is significant, but not enough to consider it as a surrogated test.

© 2015 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es la mayor manifestación del daño ventricular causado por disfunción sistólica o diastólica¹. Sabemos que ha ido en aumento en los últimos años en México y en el mundo, con su respectiva carga económica. Esta emergente situación epidemiológica ha dado lugar a la preocupación de estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con insuficiencia cardiaca, incluyendo a aquellos que fueron seleccionados para un programa de rehabilitación cardiaca o trasplante cardiaco. En los pacientes con IC el marcador pronóstico más importante es la tolerancia al ejercicio, variable que no siempre tiene relación directa con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

En la prueba de ejercicio convencional (PECo) las 2 formas de medir con mayor precisión esta tolerancia son la carga de trabajo medida por la velocidad-inclinación y el tiempo de ejercicio. Sin embargo, ha sido bien estudiado que el consumo de oxígeno (VO_2) máximo es el predictor pronóstico uni- y multivariado más significativo en pacientes con IC obtenido a través de análisis de gases espirados². Al ser esta variable incluso componente integral para la toma de decisión en las guías para trasplante cardiaco, debe tenerse en cuenta que difiere de lo que logra calcularse por medio de la estimación indirecta de las METs³.

Debido a que en los pacientes con insuficiencia cardiaca resulta difícil alcanzar el VO_2 máximo como parámetro medido a través de la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) para determinar la clase funcional, la variable empleada para este efecto es el VO_2 pico (VO_{2p})^{2,4,5}. Asumiendo así que la PECP pareciera ser la herramienta indispensable en la estratificación de riesgo cardiovascular de los pacientes con insuficiencia cardiaca, debe destacarse que en gran parte de los nosocomios de nuestro país no se dispone de este recurso.

Por ello, nuestro objetivo es evaluar si la PECo es tan útil como la PECP para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca. Por ejemplo, se ha encontrado que lograr en la PECo < 5 MET medidos implica un doble riesgo de mortalidad en comparación a > 8 MET con RR de 4.5 en sanos y 4.1 en pacientes con cardiopatía o PECo anormal; encontrándose incluso así que por cada MET que aumenta en la capacidad funcional del paciente cardiopata existe una disminución de la mortalidad en un 8-14%⁶. El resto de las variables que han tenido impacto en la mortalidad son: puntuación de Veteranos > 2 , la respuesta presora hipotensiva⁷ y la mala recuperación de la frecuencia cardiaca al primer minuto (RFC1) < 12 lpm¹.

De manera similar, se ha investigado el valor pronóstico de las demás variables de la PECP con un peso similar al del VO_{2p} : volumen espirado (VE), cociente respiratorio (RQ), pendiente VE/ VCO_2 , VO_2 al umbral aeróbico-anaeróbico (VO_{2AT}) y el tiempo medio de recuperación del VO_2 (VO_{2k})⁸. Weber ha dado incluso relevancia a la combinación del VO_{2p} y del VO_{2AT} (OR = 5.3; IC: 1.5-19) para determinar el grado de tolerancia al ejercicio de sujetos con insuficiencia cardiaca (< 11 ml/kg/min para un OR: 5.3, mortalidad)^{9,10}. De igual manera, el $VO_{2k} < 200$ seg¹¹ y el poder cardiaco en ejercicio (PCE) $< 5,000$ ¹² han demostrado ser predictores de mortalidad. Se decidió excluir las variables que aún no han demostrado tener repercusión en la mortalidad en esta población de pacientes por ectopia ventricular frecuente y recuperación de la tensión arterial sistólica. En general, este comportamiento es el resultado de la respuesta cardiovascular anormal al ejercicio y una deficiente recuperación de la misma, que bien puede reflejarse en las variables medidas tanto por la PECo como por aquellas agregadas por la PECP.

Nuestra hipótesis es que si la respuesta fisiológica y la recuperación del ejercicio se ve expresada en las variables

de la PECo como en aquellas que agrega la PECP para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con IC, entonces el grado de acuerdo entre ambas pruebas podría ser suficientemente importante para utilizarlas como equivalentes. El objetivo principal es medir el grado de asociación entre la PECo y la PECP.

Métodos

Se trata de un estudio de pruebas diagnósticas. Los criterios de selección fueron pacientes con diagnóstico de IC por cualquier etiología y estratificados por medio de las variables de la PECo y aquellas agregadas por la PECP. Todas las pruebas de ejercicio se realizaron en tapiz deslizante, con protocolo de Balke modificado en rampa y llevando a los pacientes a su máximo esfuerzo. Se utilizó un Equipo Schiller CS200 y se seleccionaron los pacientes bajo el escrutinio de un médico especialista, descartando a quienes tuvieran contraindicaciones para iniciarla. Se realizó el análisis de gases espirados previa calibración del equipo y preparación del paciente con ayuno de más de 4h, sin suspensión de sus fármacos habituales, sin desequilibrio hemodinámico o hidroelectrolítico y sin datos de descompensación cardiovascular. Las pruebas fueron limitadas por síntomas o alguna indicación absoluta.

Durante toda la prueba se registraron las variables cardiovasculares convencionales pronósticas de riesgo como frecuencia cardiaca, tensión arterial, percepción del esfuerzo y la carga de trabajo, junto con las correspondientes a la PECP (VE, VO₂, RQ, VE/VCO₂, VO₂AT medido RQ igual a 1 y el VO₂k). Así, se calificó el riesgo cardiovascular utilizando solamente los parámetros de la PECo y se comparó con el riesgo de los pacientes se calificó de manera dicotómica: «riesgo elevado» y «sin riesgo elevado».

Se utilizaron como puntos de corte para riesgo elevado los siguientes valores: en la PECP para el VO₂ < 10 ml/kg/min², pendiente VE/VCO₂ > 34¹³, VO₂k > 200 seg^{11,14-17} y PCE < 5,000^{12,18}. En la PECo para tolerancia al ejercicio (MET carga) < 5 MET², la puntuación de Veteranos > 20, la respuesta hipotensiva^{1,7,19,20}, incompetencia con índice cronotrópico (ICr) < 8^{21,22} y la recuperación de la frecuencia cardiaca al primer minuto (RFC1) si no supera los 12 lpm^{23,24}. La ectopia ventricular frecuente como variable de riesgo se excluyó del estudio por carecer de evidencia sobre mortalidad y riesgo cardiovascular en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca; pues aunque Frolkis et al. demostraron que la ectopia ventricular frecuente durante la recuperación después del ejercicio es un mejor predictor de muerte que aquella ocurrida solo durante el ejercicio, en su estudio excluyeron a pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática o que se encontraran bajo tratamiento con digoxina²⁵.

Los resultados se presentaron como media y desviación estándar o frecuencias y porcentajes. La asociación entre ambos grupos de variables se realizó mediante la prueba de correlación (Pearson) y tablas de contingencia, por medio de las cuales se calculó la kappa ponderada para analizar el grado de acuerdo, sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva ROC. Se consideró una asociación estocásticamente significativa cuando $p < 0.05$.

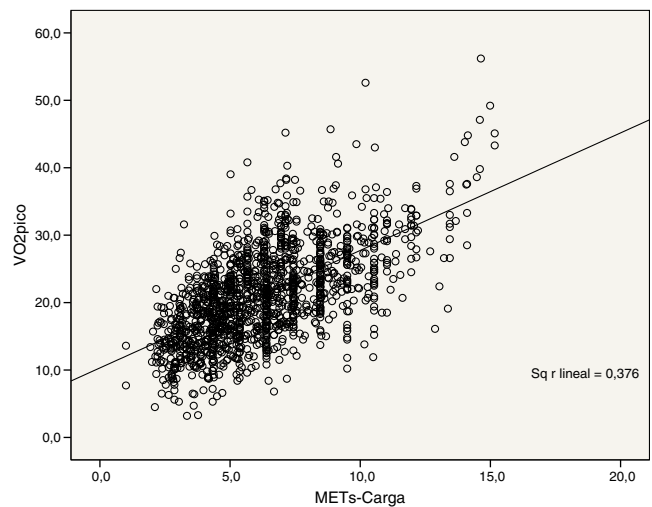


Figura 1 Correlación entre los MET inferidos por carga e inclinación y el VO₂ pico. MET: equivalentes metabólicos.

Resultados

Se estudiaron 1,474 pacientes con IC mediante PECP, 80% fueron varones y la edad promedio fue 53 ± 15 años. Las causas más prevalentes de IC fueron la cardiopatía isquémica (65%) y la miocardiopatía dilatada (27%). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de $34 \pm 10\%$, los MET-carga fueron de 6.3 ± 2 y el VO₂p fue de 21 ± 7 mlO₂/kg/min. En la [tabla 1](#) se muestran las características de los pacientes.

Mediante la PECP se calificó a un 9% más de pacientes en riesgo elevado (87%) en comparación con la PECo (78%), con valor de $p < 0.001$. El porcentaje de pacientes en riesgo elevado con relación a cada variable fue: MET-carga, 34%; respuesta cronotrópica, 60%; recuperación de la FC, 37%; respuesta presora, 14%; puntaje de Duke, 2%; puntuación de Veteranos, 36%; PCE, 13%; VO₂p, 15%; pendiente VE/VCO₂, 17%; VO₂k, 49%; y el VO₂AT, 14% ([tabla 2](#)). La correlación entre las METs reales medidas (VO₂) y las METs-carga inferidas por el trabajo de la banda sin fin, fué de 0.38 ($p < 0.001$) ([tabla 3](#); [fig. 1](#)).

Las tablas de contingencia para el cálculo del acuerdo entre los diferentes grupos de riesgo y el índice de Kappa se presentan en la [tabla 4](#).

Así, la sensibilidad, especificidad y precisión de la PECo para detectar sujetos en riesgo elevado, en comparación con la PECP fue del 90, 100 y 91% respectivamente (ABC 95). El grado de acuerdo (kappa ponderada) entre ambas pruebas fue de 0.7 ($p < 0.001$). El área bajo la curva ROC fue de 0.95.

Discusión

La medición del VO₂p mediante el análisis directo de los gases espirados tiene un lugar establecido en el cálculo el pronóstico y riesgo cardiovascular en pacientes con IC. El VO₂p ha demostrado en numerosos estudios ser un indicador independiente de riesgo para letalidad y otros puntos finales en pacientes con IC y es un criterio reconocido para seleccionar a pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de un programa de trasplante cardiaco²⁵. Por tanto,

Tabla 1 Características de los pacientes

	Varón	Mujer	Total (%)
<i>Características generales</i>			
Género, N (%)	1,175 (79.7)	299 (20.3)	100%
Edad (años)	54 ± 13	49 ± 18	53.2 ± 15
Perímetro abdominal (cm)	96 ± 11	84 ± 14	93 ± 12
Peso (kg)	73 ± 13	59 ± 14	72 ± 14
Talla (m)	1.7 ± 1	1.54 ± 1	1.65 ± 1
IMC (kg/m ²)	27 ± 4	25 ± 5	26 ± 4
MET-carga	6.4 ± 2.4	5.5 ± 2.5	6.5 ± 2.5
VO2p (ml/kg/min)	22 ± 7	18 ± 7	21 ± 7
FEVI (%)	34 ± 10	34 ± 12	34 ± 10
<i>Diagnósticos, N (%)</i>			
Cardiopatía isquémica	864 (74)	97 (32)	961 (65)
Valvulopatías	41 (3.5)	15 (5)	56 (3.8)
Miocardiopatías	232 (20)	165 (55)	397 (27)
Congénitos	29 (2.5)	20 (7)	49 (3.3)
Arritmias	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.1)
Disautonomía	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Trasplante cardíaco	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)
Otros	6 (0.5)	1 (0.3)	7 (0.5)

FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; MET: equivalentes metabólicos; VO2: consumo de oxígeno; VO2p: VO2 pico.

el VO2p es el parámetro de referencia para la estratificación de riesgo en pacientes con IC. En nuestro estudio solo el 15% de los pacientes fueron estratificados en riesgo elevado por disminución de la tolerancia al ejercicio medida por esta variable, mientras que en su variable análoga en la PECO, a saber la de MET-carga, sobrestimó la letalidad con un 34%. Se puede observar en la [figura 1](#) el grado de correlación entre MET-carga y VO2p, misma que, dista mucho de ser perfecta, básicamente por que la primera es un cálculo

de la tolerancia al ejercicio a través de la pendiente y la velocidad del tapiz rodante².

También se ha estudiado ya que la combinación de dos variables como el VO2AT y la pendiente VE/VCO2 es el mejor predictor de mortalidad a 6 meses en el análisis multivariado (incluyendo edad, género y clase funcional NYHA). En nuestro estudio, el 14% de los pacientes fueron estratificados en riesgo elevado mediante VO2AT, apenas 1% menor que el VO2p, quizás por se observa un bajo porcentaje de pruebas

Tabla 2 Variables obtenidas de la PECO y PECP según el riesgo de los pacientes

	Riesgo alto, n (%)	No riesgo alto, n (%)	Valor p
<i>PECo</i>	1153 (78)	321 (22)	
Puntaje de Veteranos	532 (36.1)	942 (63.9)	< 0.001
Puntaje de Duke	26 (1.8)	1448 (98.2)	< 0.001
MET carga	507 (34.4)	967 (65.6)	< 0.001
RC	885 (60)	589 (40)	< 0.001
RFC1	551 (37.4)	923 (62.6)	< 0.001
RP	201 (13.6)	1273 (86.4)	< 0.001
<i>PECP</i>	1282 (87)	192 (13)	
VO2p	224 (15.2)	1250 (84.8)	< 0.001
Pendiente VE/VCO2	248 (16.8)	1226 (83.2)	< 0.001
PCE	188 (12.8)	1286 (87.2)	< 0.001
VO2k	719 (67)	358 (33)	< 0.001
VO2AT	204 (15)	1155 (85)	< 0.001

MET: equivalentes metabólicos; PCE: poder cardíaco en esfuerzo; PECO: prueba de esfuerzo convencional; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; RC: respuesta cronotrópica; RFC1: recuperación de la frecuencia cardíaca al primer minuto; RP: respuesta presora; VE: volumen espirado; VE/VCO2: eficiencia respiratoria; VO2: consumo de oxígeno; VO2AT: VO2 al umbral aeróbico-anaeróbico; VO2k: tiempo de recuperación en la cinética del VO2; VO2p: VO2 pico.

Distribución de las diferentes variables correspondientes a la prueba de ejercicio convencional y cardiopulmonar acorde al grado de riesgo.

Tabla 3 Tabla de Contingencia entre la carga de trabajo (METs-carga) y el VO2 pico

		VO2 pico		Total
		Riesgo alto	No riesgo alto	
METs-Carga	Riesgo alto	167	340	507
	No riesgo alto	57	910	967
	Total	224	1250	1474

MET: equivalentes metabólicos.

Se muestra la tabla de contingencia en la clasificación dicotómica de los pacientes de riesgo alto vs. riesgo no alto, donde se observa que la tolerancia al ejercicio medida a través del VO2 pico en comparación con aquella inferida por MET carga-inclinación, tienen un grado de acuerdo bajo para calificar el riesgo de pacientes con IC. El índice de Kappa ponderada fue de 0.31 y una $p < 0.001$.

suficientemente intensas en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En cuanto a la pendiente VE/VCO₂, a pesar de que en los estudios de Corrá et al. la tasa de mortalidad total en pacientes con VE/VCO₂ ≥ 35 fue del 30% vs. 10% en pacientes con VE/VCO₂ < 35 ¹³, en nuestro estudio solo el 17% de los pacientes con insuficiencia cardíaca fueron estratificados en riesgo elevado por esta variable. En anteriores investigaciones, esta variable fue altamente predictiva para mortalidad y hospitalizaciones. En la muestra estudiada en este trabajo, se observó que el VO₂p agregó valor adicional a la pendiente VE/VCO₂ respecto a la tasa de hospitalización pero no así para la mortalidad cardíaca²⁶.

Es de notar que el mayor peso de una variable dentro de la en la estratificación de riesgo de estos pacientes resultó ser el VO₂k > 200 segundos, al calificar el 49% de los casos en riesgo elevado. Quizás el mecanismo más importante involucrado en la prolongación de la recuperación del VO₂ en la insuficiencia cardíaca es la reposición tardía de las reservas energéticas en los músculos esqueléticos periféricos. Hayashida et al. demostraron que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una cinética del VO₂ post-ejercicio prolongada²⁷.

En cuanto a las variables analizadas por medio de la PECo también hay aspectos interesantes que señalar. Se ha demostrado ya en las últimas 3 décadas que la hipotensión asociada al ejercicio se encuentra relacionada con un peor pronóstico; particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria trivascular, enfermedad valvular cardíaca e insuficiencia cardíaca. Esta última ha sido relacionada con eventos cardiovasculares mayores²⁰. En nuestro estudio, el 14% de los pacientes tuvieron hipotensión asociada al

ejercicio como predictor de riesgo cardiovascular elevado, considerando que la media de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de $34 \pm 10\%$.

Sin embargo, son la RFC1 y en la ICr las que tienen un mayor poder pronóstico para estratificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca en riesgo elevado^{21,22,24}. En nuestro estudio el 60% de los pacientes fueron estratificados en riesgo elevado por ICr y el 37% de ellos por una mala RFC1. Podría discutirse el hecho de que los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con medicación antiisquémica (incluyendo aquella con efecto cronotrópico negativo) y que lo anterior podría generar falsos positivos al atenuar la recuperación del sistema parasimpático después de concluido el ejercicio. El aumento de la frecuencia cardíaca correlaciona con aumento del VO₂, en cuyo caso, podríamos comparar el comportamiento de ambas variables en sus respectivas pruebas: la frecuencia cardíaca por medio de las variables de la PECo (ICr y RFC1) y la tasa de VO₂p a través de la PECP.

La PECP estratificó a 9% más de los pacientes con IC en alto riesgo que con la PECo. Estos valores son una buena aproximación predictiva que muestran la fisiología incremental durante el ejercicio en la PE y su recuperación.

Una limitación del estudio sería que faltó incluir variables como la recuperación de la tensión arterial sistólica al tercer minuto, la cual, al medir un retraso en la recuperación de la tensión arterial sistólica después del pico de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida, pudiera tener utilidad para demostrar la disminución a la tolerancia al ejercicio al reflejar la hiperactividad simpática de la enfermedad.

Tabla 4 Tabla de Contingencia entre PECo y PECP

		PECP		Total
		Riesgo elevado	Riesgo no elevado	
PECo	Riesgo elevado	1153	0	1,153
	Riesgo no elevado	129	192	321
Total		1282	192	1474

PECo: prueba de esfuerzo convencional; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Aquí se presenta el grado de acuerdo entre la prueba de ejercicio convencional (PECo) y cardiopulmonar (PECP) para calificar en riesgo elevado y sin riesgo elevado a los pacientes con insuficiencia cardíaca. El índice de Kappa fue de 0.7 ($p < 0.001$). PECo: prueba de esfuerzo convencional; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Conclusiones

La PECo tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para detectar a los pacientes de riesgo elevado en relación con la PECP. El grado de acuerdo entre las pruebas es significativo; sin embargo, no lo suficiente para que la PECo sea una prueba subrogada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Ninguno

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Froelicher V, Myers J. Exercise testing of patients with left ventricular dysfunction. En: Froelicher y Myers., editor. *Manual of exercise testing*. 3rd ed Palo Alto, California: Elsevier; 2006.
2. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 ml/kg/min revisited. *Am Heart J*. 2000;139:78–84.
3. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J of Sports Med*. 2005;26 Suppl 1:49–55.
4. Chomsky D, Lang C, Rayos G, et al. Hemodynamic exercise testing: A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*. 1996;94:3176–83.
5. Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:943–50.
6. 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.
7. Kallistratos M, Poulimenos L, Pavlidis A, et al. Prognostic significance of blood pressure response to exercise in patients with systolic heart failure. *Heart Vessels*. 2012;27:46–52.
8. Myers J, Oliveira R, Dewey F, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:211–8.
9. Soumagne D. Weber classification in cardiac rehabilitation. *Acta Cardiol*. 2012;67:285–90.
10. Gitt A, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilator efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106:3079–84.
11. Ribeiro J, Stein R, Chiappa R. Beyond peak oxygen uptake: New prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:63–71.
12. Scharf C, Merz T, Kiowski W, et al. Noninvasive assessment of cardiac pumping capacity during exercise predicts prognosis in patients with congestive heart failure. *Chest*. 2002;122:1333–9.
13. Corrá U, Mezzani A, Bosimini E, et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002;143:418–26.
14. Brunner-La-Rocca H, Weilenmann D, Schalcher C, et al. Prognostic significance of oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:741–4.
15. Rickli H, Kiowski W, Brehm M, et al. Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:116–22.
16. Chalcher C, Rickli H, Brehm M, et al. Prolonged oxygen uptake kinetics during low-intensity exercise are related to poorer prognosis in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. 2003;124:580–6.
17. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, et al. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1998;64:117–24.
18. Cohen-Solal A, Tabet J, Logeart D. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:806–14.
19. Irving J, Bruce R, DeRouen T, et al. Variations in and significance of systolic pressure during maximal exercise (treadmill) testing. *Am J Cardiol*. 1977;39:841–8.
20. Dubach P, Myers J, Bonetti P, et al. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J*. 2002;143:676–83.
21. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic Issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1980–7.
22. Yilmaz A, Erdem A, Kucuzdurmaz Z, et al. Abnormal heart rate recovery in stable heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:591–5.
23. Cole C, Blackstone E, Pashkow F, et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341:1351–7.
24. Cahalin L, Arena R, Labate V, et al. Heart rate recovery after the 6 in walk test rather than distance ambulated is a powerful prognostic indicator in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: A comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:519–27.
25. Frolkis J, Pothier C, Blackstone E, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med*. 2003;348:781–90.
26. Arena R, Myers J, Aslam S, et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004;147:354–60.
27. Hayashida W, Kumada T, Kohno F. Post-exercise oxygen uptake kinetics in patients with left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 1993;38:63–72.