

Evaluación objetiva de la capacidad funcional: el papel de la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria

Objective assessment of functional capacity: the role of cardiopulmonary exercise testing

Dr. Eduardo Rivas Estany^a✉ y Lic. Norka Gómez López^b

^a Presidente de la Sociedad Cubana de Cardiología. Centro de Rehabilitación. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

^b Instituto Central de Investigación Digital. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras Clave: Capacidad funcional, Prueba cardiorrespiratoria, Consumo de oxígeno, Prueba de esfuerzo, Ejercicio físico, Rehabilitación cardíaca

Key words: Physical capacity, Cardiopulmonary exercise test, Oxygen consumption, Exercise stress test, Physical exercise, Cardiac rehabilitation

En la actualidad se están distribuyendo en nuestro país una cantidad apreciable de equipos de prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria (PECR), también conocida como ergoespirometría (Figura 1), en los principales servicios de Cardiología y Cardiocentros del país, todos de producción nacional (Instituto Central de Investigación Digital – ICID). Para su necesaria explotación y adecuado empleo en nuestra población, se requiere de la preparación y entrenamiento de nuestros especialistas en esta moderna técnica de avanzada en el mundo contemporáneo, pues a pesar de haberse introducido en Cuba hace más de 10 años, es en los

momentos actuales que podemos considerar que su empleo se ha de generalizar en todo el país.

Acaba de realizarse, del 18 al 20 del presente mes de abril, en Roma, la reunión conocida por EuroPREvent 2013, Congreso de Prevención y Rehabilitación de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología, en ella se celebró una sesión dedicada completamente al estudio de las PECR, en particular a su metodología e interpretación.

Es conocido que la actividad física y el entrenamiento con ejercicios físicos juegan un papel fundamental en la prevención y rehabilitación cardiovascular; también que la evaluación de la capacidad funcional significa un componente esencial en los programas de prevención primaria y secundaria, la cual se determina objetivamente mediante la PECR^{1,2}.

Sin embargo, cuando evaluamos la capacidad funcional por métodos como la prueba de esfuerzo convencional, algunos parámetros: tiempo de ejercicio,

✉ E Rivas Estany

Centro de Rehabilitación

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Apartado Postal 4109, Vedado, CP 10400

Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: crehab@informed.sld.cu



Figura 1. Paciente infartado mientras se le efectuaba una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria (ergoespirometría) para precisar signos de isquemia miocárdica y evaluar su función cardíaca como parte de la estratificación de riesgo. Se emplea un equipo de producción nacional como los distribuidos actualmente en nuestro país.

carga de trabajo máxima alcanzada o tolerada o los MET (*metabolic equivalent of task* en su idioma original) asumidos, entre otros, pueden no ser totalmente reproducibles, porque dependen de varios factores que pueden variar desde la temperatura y humedad ambiental hasta la motivación del médico y el paciente para realizar el esfuerzo físico durante la prueba³. Como consecuencia de ello puede producirse una ausencia de exactitud en la precisión de las causas que provocan el deterioro de la capacidad funcional.

En las últimas tres décadas, la PEGR ha demostrado su valor y en consecuencia, ha conseguido una aceptación generalizada en todo el mundo para ser considerada como el “*gold standard*”^{*} para la evaluación de la capacidad funcional en sujetos sanos y enfermos, en deportistas, así como para efectuar la estratificación pronóstica, tanto en pacientes con enfermedades cardiovasculares como con otras afecciones, en condiciones clínicas estables, incluso con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca^{4,5}.

La PEGR añade otros parámetros importantes a las mediciones habituales obtenidas mediante una ergometría simple como la ventilación pulmonar, el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, entre otros. Por tanto, la ergoespirometría facilita una serie de variables cardíacas y respiratorias cuyo análisis integral e interpretación es crucial en la

determinación del desbalance fisiopatológico y los mecanismos intrínsecos que producen la limitación funcional^{1,6-8}.

En un sistema biológico oxígeno-dependiente, como es el cuerpo humano, la PEGR permite la medición del consumo máximo de oxígeno (VO_2), parámetro que resume en una simple cifra la eficiencia general de los sistemas de transporte y la utilización de oxígeno, imprescindible gas en todo el organismo, lo que explica el reconocido valor evaluativo y pronóstico de este parámetro^{6,7,9}. Puede ser determinado además el gasto cardíaco y el volumen sistólico, tanto en reposo como en ejercicio máximo y submáximo, todo ello de una manera incruenta.

Otros parámetros que reflejan la ventilación pulmonar, la función alveolar, la interacción metabólica-ventilatoria o el umbral anaeróbico, desempeñan un papel esencial en la prescripción de ejercicios físicos, no solamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares, respiratorias u otras, sino también en sujetos sanos no entrenados y en atletas^{10,11}.

En los tiempos actuales, donde predomina la tendencia al empleo en las investigaciones científicas o en las publicaciones médicas, incluso en la práctica clínica, de las intervenciones percutáneas, o de técnicas de imagen cardíaca de alta resolución o de terapia génica, podría percibirse que las pruebas de esfuerzo han perdido vigencia¹². Sin embargo, el papel del ejercicio físico es cada día más prominente en el campo de la medicina si tenemos en cuenta sus efectos en la prevención y rehabilitación cardiovasculares, y de otras enfermedades, así como su asociación con mayor cantidad y calidad de vida cuando se practica regularmente. La PEGR nos permite, mediante el análisis de los gases respiratorios espirados durante la aplicación de un estrés fisiológico, como es el ejercicio físico, determinar con exactitud y reproducibilidad la capacidad funcional del sujeto evaluado, así como identificar una probable isquemia miocárdica latente u otras condiciones patológicas existentes¹³⁻¹⁵, además de prescribir con exactitud y certeza un programa de ejercicios físicos donde se cumplan con rigor los principios fisiológicos fundamentales que lo han de hacer efectivo y libre de riesgos.

Una vez familiarizados con esta técnica e incorporada a nuestro arsenal diagnóstico y evaluativo, la ergoespirometría constituirá un elemento esencial en el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica, en sus diferentes modalidades incluso después de la

revascularización coronaria por métodos intervencionistas o quirúrgicos; también en enfermos con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular, valvulopatías, cardiopatías congénitas, arritmias con o sin marcapasos implantados u otros métodos de estimulación cardíaca, donde se incluye la terapia de resincronización. También en la hipertensión pulmonar, enfermedades respiratorias, así como en la diferenciación de la causa pulmonar o cardíaca de una disnea de causa no bien definida. De particular empleo es en la valoración de pacientes en programas para trasplante cardíaco y para su evaluación posterior.



Figura 2. Evaluación mediante ergoespirometría del grado de entrenamiento físico y capacidad funcional aeróbica de un atleta de alto rendimiento en etapa previa a una competición internacional. Se trata de un integrante del equipo nacional de remos que obtuvo una presea importante en un torneo mundial en Europa unas semanas después. En la foto se observa que es evaluado mediante un simulador de remos y participan el entrenador del equipo y una especialista de nuestro centro.

La PECR es un instrumento indispensable en los sistemas avanzados de rehabilitación cardíaca, así como para la evaluación de atletas en su preparación para competiciones deportivas (Figura 2). Libros de texto^{16,17} y variadas guías han sido publicadas en los últimos años por prestigiosas organizaciones científicas internacionales, principalmente de Estados Unidos y Europa, donde se expresan y resumen aspectos fundamentales de esta técnica, especialmente relacionados con sus indicaciones y utilidad, así como la interpretación precisa de sus resultados en las diferen-

tes enfermedades^{1,18-23}.

La PECR será por tanto, imprescindible en la práctica clínica e investigativa de cardiólogos, neumólogos, fisiólogos del ejercicio, fisiatras, fisioterapeutas, médicos deportivos y otros especialistas relacionados con la medicina cardiovascular, quienes desde este momento tenemos el reto de profundizar en esta novedosa tecnología para su eficiente generalización y empleo en todos los pacientes que la necesiten en nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, *et al.* EACPR/AHA Joint Scientific Statement: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012;3 (23):2917-27.
2. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, *et al.* Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740.
3. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, *et al.* Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009; 119(24):3144-61.
4. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corra` U, Jegier A, Kouidi E, *et al.* Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3):249-67.
5. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, *et al.* Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;116:329-43.
6. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, *et al.* Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest.* 2009;135(5):1260-7.

7. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*. 2010;160(6):1004-14.
8. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DC, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, *et al*. VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(4):420-7.
9. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, *et al*. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):113-20.
10. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, *et al*. The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(5):982-8.
11. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Fujii M, Saito M. Exercise at ventilator threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147:113-20.
12. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgrad Med*. 2010;122(6):68-86.
13. Pinkstaff S, Peberdy MA, Fabiato A, Finucane S, Arena R. The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing in suspected or confirmed myocardial ischemia. *Am J Lifestyle Med*. 2010;4(4):327-48.
14. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, *et al*. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-13.
15. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Avanzas P, Gómez MA, Padrón AL, Kaski JC. Cardiopulmonary exercise testing for the assessment of exercise capacity in patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol*. 2012;154(1):85-7.
16. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 2005.
17. Cohen-Solal A, Carré F. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing. Issy-les-Moulineaux Cedex: Elsevier: Masson SAS; 2012.
18. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, *et al*. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
19. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, *et al*. 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. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(2):150-64.
20. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, *et al*. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(3):300-11.
21. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (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 III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):485-94.
22. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):211-77.

Nota del Editor

* *Gold standard*: este término, en idioma inglés, designa el mejor

de los métodos diagnósticos disponibles o el mejor tratamiento. Es preferible su traducción por método, tratamiento, criterio de referencia o patrón/prueba de referencia, punto de referencia principal.

Se mantiene en su idioma original debido a la alta frecuencia de uso por parte de los especialistas a quienes se dirige esta revista.

Objective assessment of functional capacity: the role of cardiopulmonary exercise testing

Evaluación objetiva de la capacidad funcional: el papel de la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria

Eduardo Rivas Estany^a✉, MD; and Norka Gómez López^b, BN

^a President of the Cuban Society of Cardiology. Rehabilitation Center. Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery. Havana, Cuba.

^b Central Institute of Digital Research. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Key words: Physical capacity, Cardiopulmonary exercise test, Oxygen consumption, Exercise stress test, Physical exercise, Cardiac rehabilitation

Palabras Clave: Capacidad funcional, Prueba cardiorrespiratoria, Consumo de oxígeno, Prueba de esfuerzo, Ejercicio físico, Rehabilitación cardíaca

A significant amount of equipment for cardiopulmonary exercise testing (CPX testing), also known as ergo-spirometry (Figure 1), is currently being distributed in major cardiology services and cardiac centers in the country. These equipments are produced in Cuba at the Central Institute of Digital Research (ICID, for its acronym in Spanish). For its necessary operation and proper employment in our population, our specialists need to be trained in this modern and advanced technology in today's world. Although this technology

was introduced in Cuba more than 10 years ago, it is now that we consider that its use can be generalized across the country.

The meeting known as EuroPREvent-2013, Conference on Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology, has just taken place in Rome from April 18 to 20. A session entirely devoted to study CPX testing, particularly its methodology and interpretation, was held in such meeting.

It is known that physical activity and physical exercise training play a key role in cardiovascular prevention and rehabilitation, and also that functional capacity assessment is an essential component in the primary and secondary prevention programs, and it is determined objectively by CPX testing^{1,2}.

However, when functional capacity is assessed by means such as exercise stress testing, some parame-

✉ E Rivas Estany
Centro de Rehabilitación
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Apartado Postal 4109, Vedado, CP 10400
Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.
E-mail address: crehab@infomed.sld.cu



Figure 1. Infarcted patient while a cardio-respiratory stress test (ergospirometry) was performed to him to determine signs of myocardial ischemia and assess his heart function as part of risk stratification. An equipment of national production such as those currently distributed in our country is used.

ters: exercise time, maximum workload achieved or tolerated or assumed metabolic equivalent of task (MET), among others, can not be fully reproducible, because they depend on several factors that vary from temperature and humidity to the motivation of the physician and that of the patient to perform physical exertion during the test³. As a result there may be inaccuracy in the determination of the causes for functional capacity deterioration.

In the last three decades, CPX testing has proven its value and therefore has gained widespread acceptance throughout the world and is considered the "gold standard" for assessing functional capacity in healthy and sick subjects, in athletes and for prognostic stratification in patients with cardiovascular disease and with other disorders, in stable clinical conditions, even in patients with left ventricular dysfunction or heart failure^{4,5}.

CPX testing adds other important parameters to the usual measurements obtained by a simple exercise test, such as lung ventilation, oxygen consumption and carbon dioxide production, among others. Therefore, ergospirometry facilitates a series of cardiac and res-

piratory variables whose comprehensive analysis and interpretation are crucial in determining the pathophysiological imbalance and the intrinsic mechanisms which produce functional limitation^{1,6-8}.

In an oxygen-dependent biological system, such as the human body, CPX testing allows the measurement of peak oxygen consumption (VO₂ max), a parameter that summarizes in a simple figure the overall efficiency of transport systems and the use of oxygen, essential gas throughout the body, which explains the recognized assessing and prognostic value of this parameter^{6,7,9}. The cardiac output and stroke volume both at rest and during maximal and submaximal exercise can also be determined, and all this in a non-invasive manner.

Other parameters reflecting pulmonary ventilation, alveolar function, metabolic-ventilatory interaction or anaerobic threshold, play an essential role in prescribing physical exercise, not only in patients with cardiovascular, respiratory or other diseases, but also in healthy untrained subjects and in athletes^{10,11}.

In current times, where there is a tendency to use percutaneous interventions, or high-resolution cardiac imaging or gene therapy in scientific research or in medical publications, and even in clinical practice, stress tests could be seen as no longer applicable¹². However, the role of physical exercise is becoming more prominent in the medical field, if its effects on cardiovascular prevention and rehabilitation, and on other diseases are considered, as well as its association with greater quantity and quality of life when practiced regularly. The CPX testing allows us, through the analysis of exhaled respiratory gases during application of physiological stress, such as physical exercise, to identify with accuracy and reproducibility the functional capacity of the assessed subject and to identify a probable latent myocardial ischemia or other existing pathological conditions¹³⁻¹⁵, as well as to prescribe with accuracy and certainty a program of physical exercises which meet rigorous fundamental physiological principles that are to make it effective and risk free.

Once we are familiar with this technique and it is incorporated into our diagnosis and assessment ar-

senal, ergospirometry will be an essential element in the treatment of patients with ischemic heart disease, in its various forms, even after coronary revascularization through either interventional or surgical methods, but also in patients with heart failure or ventricular dysfunction, valvular diseases, congenital heart diseases, arrhythmias with or without implanted pacemakers or other pacing methods, where resynchronization therapy is included. Also in patients with pulmonary hypertension, respiratory diseases, and in the differentiation of causes (cardiac or pulmonary) of a dyspnea of poorly defined causes. It is also used in the assessment of patients for heart transplantation programs and their subsequent assessment.

CPX testing is an indispensable tool in cardiac rehabilitation advanced systems as well as in the assessment of athletes in their preparation for sporting events (Figure 2). Textbooks^{16,17} and various guidelines have been published in recent years by prestigious international scientific organizations, mainly from the U.S. and Europe, where key aspects of this technique,

especially regarding its indications and usefulness, and the precise interpretation of the results in different diseases^{1,18-23} are expressed and summarized.

Therefore, CPX testing is essential in clinical and research practice of cardiologists, pulmonologists, exercise physiologists, physiatrists, physiotherapists, sports physicians and other specialists related to cardiovascular medicine, who from now on are challenged to explore this new technology for its efficient widespread use and employment in all patients who need it in our country.

REFERENCES

1. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, *et al.* EACPR/AHA Joint Scientific Statement: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012;3 (23):2917-27.
2. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, *et al.* Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740.
3. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, *et al.* Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009; 119(24):3144-61.
4. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corra` U, Jegier A, Kouidi E, *et al.* Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3):249-67.
5. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, *et al.* Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;116:329-43.



Figure 2. Assessment using ergospirometry for determining fitness degree and aerobic functional capacity of a high performance athlete prior to an international competition. He is a member of the national rowing team that won an important medal in a world tournament in Europe a few weeks later. In the picture we see that he is being assessed using a rowing simulator. A team coach and a specialist from our Center take part in the assessment.

6. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, *et al.* Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest*. 2009;135(5):1260-7.
7. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*. 2010;160(6):1004-14.
8. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DC, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, *et al.* VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(4):420-7.
9. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, *et al.* Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):113-20.
10. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, *et al.* The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(5):982-8.
11. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Fujii M, Saito M. Exercise at ventilator threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147:113-20.
12. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgrad Med*. 2010;122(6):68-86.
13. Pinkstaff S, Peberdy MA, Fabiato A, Finucane S, Arena R. The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing in suspected or confirmed myocardial ischemia. *Am J Lifestyle Med*. 2010;4(4):327-48.
14. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, *et al.* Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-13.
15. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Avanzas P, Gómez MA, Padrón AL, Kaski JC. Cardiopulmonary exercise testing for the assessment of exercise capacity in patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol*. 2012;154(1):85-7.
16. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 2005.
17. Cohen-Solal A, Carré F. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing. Issy-les-Moulineaux Cedex: Elsevier: Masson SAS; 2012.
18. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, *et al.* Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
19. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, *et al.* 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. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(2):150-64.
20. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, *et al.* Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(3):300-11.
21. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (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 III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev*

Rehabil. 2006;13(4):485-94.

22. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(10):211-77.