

Insuficiència cardíaca diastòlica: valoració i exercici físic

SARA MALDONADO-MARTÍN

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Universidad del País Vasco (UPV-EHU). Vitòria.

RESUM

Pacients amb insuficiència cardíaca diastòlica (ICD) mostren símptomes d'insuficiència cardíaca clàssica, per bé que tenen una funció sistòlica normal. La intolerància a l'exercici en ICD s'ha d'avaluar amb mesuraments que han demostrat prognosi, com a consum d'oxigen pic (VO_{2pic}), llinar ventilatori (VT) i relació entre ventilació minut i producció de diòxid de carboni (pendent VE/VCO_2). La prova de 6 minuts caminant presenta una gran variabilitat i només una correlació modesta amb VO_{2pic} , i resulta inacceptable quan calen valors exactes per a l'estratificació de pacients. Semblantment, els pacients amb insuficiència cardíaca sistòlica, pacients ICD, presenten valors marcadament reduïts de VO_{2pic} i VT, i elevat pendent VE/VCO_2 . Pacients ICD han mostrat adaptacions a l'entrenament, incloent-hi millores en la tolerància a l'exercici, VO_{2pic} i VT, la qual cosa indica que les teràpies exitoses en insuficiència cardíaca sistòlica podrien tenir el seu paper en ICD.

PARAULES CLAU: Fracció d'ejecció normal. VO_{2pic} . Pendent VE/VCO_2 . Freqüència cardíaca de recuperació.

ABSTRACT

Patients with diastolic heart failure (DHF) show symptoms of classical heart failure but have normal left ventricular systolic function. Exercise intolerance in DHF patients should be evaluated objectively by measurements with proven prognostic value such as peak oxygen consumption (VO_{2peak}), ventilatory threshold (VT), and the ratio between minute ventilation and carbon dioxide production (VE/VCO_2 slope). The six-minute walk test shows wide variability and only a modest correlation with VO_{2peak} . Thus, this test is unacceptable when accurate values are needed for risk stratification. Like patients with systolic heart failure, patients with DHF have markedly reduced values of VO_{2peak} and VT, and elevated VE/VCO_2 slope. DHF patients have shown an improvement in exercise tolerance, measured by VO_{2peak} and VT, following training, suggesting that exercise therapy that has been successful for systolic heart failure may have a role in DHF therapy.

KEY WORDS: Normal ejection fraction. VO_{2peak} . VE/VCO_2 slope. Heart rate recovery.

DEFINICIÓ

La insuficiència cardíaca congestiva (ICC) és un dels problemes més grans de salut als països desenvolupats. Nombrosos informes i publicacions han documentat l'existència d'una alta proporció de pacients (prop del 40-50%) amb ICC que té una funció sistòlica ventricular esquerra normal,¹ condició que comunament es denomina insuficiència cardíaca diastòlica (ICD) o funció sistòlica preservada. Aquesta condició és més comuna en dones d'edat avançada, i particularment en les que presenten hipertensió, hipertròfia ventricular esquerra (VE) o diabetis *mellitus*.²⁻⁶ L'associació entre la conservació de la funció

sistòlica i el sexe femení entre pacients amb ICC s'ha observat en tots els estudis en aquesta àrea. Malgrat que s'han observat diferències entre homes i dones en les respostes a la sobrecàrrega de pressió, calen més recerques per aclarir aquest tema.⁶

Fins a dates recents hi havia molt poques dades en relació amb el pronòstic en pacients diagnosticats amb ICD, i molt menys sobre els que tenien disfunció diastòlica (DD) asimptomàtica. Aquesta situació ha variat en la mesura que tant la DD com la síndrome clínica d'ICD es reconeix d'una manera creixent. Aquest canvi s'ha produït, en gran manera, per un reconeixement clínic més aprofundit dels mecanismes diastòlics

Correspondència: Dra. S. Maldonado-Martín. Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Universidad del País Vasco (UPV-EHU). Portal de Lasarte, s/n. 01007 Vitoria-Gasteiz. Araba. Correu electrònic: sara.maldonado@ehu.es

com una causa per a la insuficiència cardíaca (IC), gràcies en gran part als avenços en l'ecocardiografia.⁷

En aquest sentit, és important distingir entre els termes DD i ICD. El cicle cardíac comprèn sístole i diàstole, tot acceptant que la funció sistòlica es relaciona amb la capacitat del ventricle per contreure's i ejectar, mentre que la funció diastòlica reflecteix la seva capacitat per relaxar-se i omplir-se. La DD, per tant, fa referència a una anormalitat de la distensibilitat, ompliment o relaxació VE. Aquesta anormalitat es pot presentar tant si la fracció d'ejecció (FE) és normal o anormal, i tant si el pacient és simptomàtic o asintomàtic. Aleshores, un pacient asintomàtic amb remodelació hipertensiva del VE, és a dir, un increment anormal del gruix de la paret del VE, i un ecocardiograma que mostra una FE normal (> 50%) i un ompliment VE anormal pot indicar-se com a DD. Si aquest pacient desenvolupa una congestió venosa i edema pulmonar, pel fet que l'elevada pressió auricular esquerra es transmet d'una manera passiva a la xarxa vascular pulmonar, seria més escaient d'utilitzar el terme ICD.^{1,7,9,10}

El Col·legi Americà de Cardiologia i la Guia de l'Associació Americana del Cor estableixen que "el diagnòstic d'ICD es basa, en termes generals, en el fet de trobar símptomes típics i signes d'IC en un pacient que mostra una fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE) normal i sense anormalitats valvulars en l'ecocardiografia".¹¹ En aquest sentit, Vasan i Levy¹² també defineixen ICD com una condició que inclou les troballes clàssiques de la ICC, juntament amb funcions diastòliques anormals i sistòliques normals en repòs. Recentment DD s'ha definit com una alteració de la relaxació isovolumètrica ventricular i un descens de la distensibilitat del ventricle esquerre.¹³

Tot i que, només aparentment, hi ha fàcil accessibilitat, interpretació i valor pronòstic de FEVE, que indiquen que la FEVE preservada mostra una funció sistòlica VE preservada, investigacions recents² i noves tècniques per avaluar el rendiment cardíac han revelat que ICD podrà resultar com a conseqüència d'una disfunció sistòlica de la bomba múscul ventricular en presència d'un rendiment preservat de la bomba hemodinàmica ventricular, i afirmen que IC sistòlica (ICS) i ICD són els extrems d'un espectre de diversos fenotips de la mateixa malaltia. Aquesta nova perspectiva de la malaltia està creant controvèrsies; amb tot, encara hi ha suports molt importants respecte del concepte d'ICD com una entitat independent, pel fet que certes malalties cardiovasculars, com la hipertensió, podrien menar a DD sense una disfunció sistòlica concomitant (DS).¹⁴ De fet, avui dia s'estan duent a terme experiments i assaigs clínics amb teràpies específiques en l'àmbit de la medicació i els marcapassos per a ICD.

El 1998, Paulus¹⁵ va desenvolupar un criteri específic de diagnòstic per a ICD. Així, a més de tots els "signes i símptomes" d'IC anteriorment presentats, va aconsellar d'afegir-hi un mesurament objectiu d'intolerància a l'exercici que incloïa un mesurament de consum d'oxigen (VO_2).

Malgrat que aquest document no es va validar totalment, sí es pot afirmar que a hores d'ara la valoració de la intolerància a l'exercici en pacients amb IC mitjançant una prova d'exercici en ergòmetre (bicicleta o cinta contínua) és un fet habitual i necessari per a una classificació objectiva dels pacients en termes de discapacitat funcional.

VALORACIÓ I RESPOSTES A L'EXERCICI

La intolerància a l'exercici és un dels símptomes principals de la ICC sense tenir-ne en compte l'etiologia. Per això, es pot i s'ha d'avaluar de manera no invasiva i objectivament amb mesuraments del rendiment de l'exercici pic i submàxim, com el consum pic d'oxigen (VO_{2pic}) i el lllindar ventilatori (VT), respectivament.¹⁶ Actualment VO_{2pic} i VT es consideren els mesuraments més objectius de la capacitat funcional en pacients amb IC.¹⁶⁻²² D'altra banda, durant els darrers anys la prova de 6 minuts caminant (P6MC) s'ha utilitzat àmpliament com un indicador segur, ben tolerat i econòmic de la capacitat funcional en pacients amb IC.²³⁻²⁷ Estudis de Gary *et al.*²⁸ que incloïen resultats de P6MC en dones que presentaven ICD i que estaven implicades en un programa d'exercici físic caminant, fet a casa a intensitats d'exercici baixa-mitjana, van mostrar: 1) un increment en el grup experimental de la distància caminada després d'un programa de 12 setmanes d'intervenció en el grup experimental, i 2) cap increment significatiu de P6MC en el grup control. Aquests resultats refermarien la P6MC com un mesurament vàlid i fiable del rendiment funcional, i alhora efectiu en la intervenció de l'exercici en dones amb ICD. Tanmateix, l'absència de relació amb mesuraments objectius de la capacitat funcional com VO_{2pic} i VT qüestiona la validesa de P6MC en la recerca esmentada. En aquest sentit, recentment Maldonado-Martin *et al.*²⁹ han avaluat la relació de P6MC amb el VO_{2pic} i VT en un grup de pacients d'edat avançada

^aDD: incapacitat de les miofibril·les per tornar ràpidament o completa a la seva longitud de repòs, el ventricle no pot acceptar sang a baixes pressions i l'ompliment ventricular és lent o incomplet, llevat que la pressió augmenti.⁸

^bRelaxació isovolumètrica ventricular: en aquesta fase del cicle cardíac les vàlvules del cor estan tancades. Aquesta fase dura fins que la pressió als ventricles cau per sota de la pressió a les aurícules (hi ha un canvi de pressió sense canvi de volum).

(≥ 65 anys), incloent-hi igual nombre de pacients amb ICS i ICD. Els resultats d'aquest estudi van mostrar correlacions significatives però moderades entre P6MC amb les variables considerades "estrella" en la valoració de la capacitat funcional, $r = 0,54$ i $r = 0,23$ per al VO_{2pic} i VT, respectivament. De la mateixa manera, s'hi van observar alts valors d'error estàndard d'estimació (SEE) en les equacions de regressió, i que expliquen el rendiment de P6MC amb percentatges molt baixos de la variança del VO_{2pic} en aquests pacients. Aquests autors²⁹ van determinar que la gran variabilitat present en la predicció del VO_{2pic} per mitjà de P6MC resultava inacceptable quan es consideraven pacients en llista per a trasplantaments de cor i/o canvis en la teràpia mèdica. En aquest sentit, tots aquests descobriments demostren que els mesuraments fiables i vàlids de la capacitat d'exercici submàxim (VT) i pic (VO_{2pic}) es poden relacionar positivament en aquesta població, i qüestionar la validesa de la utilització de P6MC per avaluar la intolerància a l'exercici en pacients amb IC d'edat avançada.

Estudis de Kitzman *et al.*⁴ i de Brubaker *et al.*¹⁶ van examinar variables pic i submàximes mitjançant anàlisi de gasos i lactat en plasma durant un exercici gradual amb bicicleta. Aquestes investigacions es van fer amb pacients diagnosticats amb ICD i ICS d'edat avançada, i es va observar que els pacients diagnosticats amb ICD tenien rendiments en l'exercici, tant pics com submàxims, molt reduïts, igual que els subjectes amb ICS en comparació amb subjectes sans. Centrant-nos en els pacients amb DD, s'han presentat estudis que indiquen que aquests pacients en comparació amb subjectes sans presenten una intolerància severa a l'exercici amb valors molt reduïts de VO_{2pic} ($11,6 \pm 4,0$ respecte de $22,7 \pm 6,1$ ml/kg-1/min-1), índex de volum d'ejecció VE pic (34 ± 9 respecte de 46 ± 7 ml/m²) i índex de volum diastòlic (56 ± 14 respecte de 68 ± 12 ml/m²).³⁰ En aquest sentit, l'increment de la pressió d'ompliment VE durant l'exercici no va anar acompanyat d'increments en el volum diastòlic final (VDF), tot indicant una limitació de l'ompliment VE. Estudis de Brubaker³⁰ afirmen que les anormalitats en la funció diastòlica VE van limitar la capacitat dels pacients per augmentar el volum d'ejecció per mitjà del mecanisme de Frank-Starling⁶, i que al final van resultar en una intolerància a l'exercici severa.

A més dels factors centrals, també es presenten canvis perifèrics relacionats amb la IC, incloent-hi, entre d'altres, massa muscular reduïda, més fatigabilitat dels músculs esquelètics, un descens en l'àrea de les fibres tipus 2 i pitjor proveïment sanguini al múscul. A més, l'activitat ergoreceptora s'incrementa, amb resultats de més activitat nerviosa simpàtica i, en conseqüència, una inapropiada ventilació minut alta per a un deter-

minat nivell d'esforç. Aquests factors afegits als prèviament esmentats causen al pacient fatiga i dispnea a nivells baixos d'activitat física.³¹

Malgrat que VO_{2pic} és el primer paràmetre emprat en la valoració funcional clínica, com també en la prognosi en IC, depèn de factors com l'esforç específic del subjecte i la dependència de la funció perifèrica, tot afeblint l'exactitud del pronòstic. Per això els darrers anys altres paràmetres de gasos ventilatoris expirats han confirmat un valor pronòstic o de diagnòstic en IC. La relació entre la ventilació minut (VE) i la producció de diòxid de carboni (VCO_2) s'ha expressat com el pendent VE/VCO_2 durant l'exercici i ha resultat un mesurament independent de l'esforç del subjecte i funció perifèrica en IC.^{32,33} Aquests pacients presenten un pendent elevat VE/VCO_2 inversament relacionat amb la despesa cardíaca en l'exercici pic, la qual cosa explica un descens de la perfusió pulmonar.^{34,35} En aquest sentit, estudis d'Arena *et al.*³⁴ han refermat el concepte de pendent VE/VCO_2 amb un valor pronòstic superior a VO_{2pic} en pacients IC.

Una de les causes patofisiològiques importants de l'alta mortalitat en ICC és la desregulació neuroendocrina, que es manifesta principalment per un desequilibri del control autònom, i es caracteritza per una activació simpàtica incrementada, caiguda parasimpàtica i descens de la variabilitat de la freqüència cardíaca (FC). Una FC de recuperació (FCR) atenuada després de l'exercici és un marcador clar d'un descens de l'activitat parasimpàtica, i aquesta atenuació està pronunciada en la ICC.^{36,37} En aquest sentit, atesa la magnitud del problema de la IC actualment, és important identificar marcadors clínics que prediguin de manera exacta esdeveniments adversos, com ara mortalitat i hospitalització. Així, variables abans esmentades (VO_{2pic} , VT i pendent VE/VCO_2) derivades de la valoració de l'exercici cardiopulmonar, han demostrat amb consistència un valor pronòstic en la població amb IC. Ara bé, malgrat que la proporció en què l'FC es recupera després d'una càrrega d'exercici aeròbic màxim ha mostrat predir de manera significativa la mortalitat cardiovascular,³⁸ pocs estudis han observat el valor pronòstic d'aquesta variable en pacients amb IC. Estudis recents han valorat subjectes amb ICS en cinta contínua.^{39,40} Els resultats d'aquestes investigacions van indicar que FCR_1 (FC màxima durant la prova menys FC en el minut posterior a la prova d'esforç) era un predictor important d'esdeveniments adversos i es relacionava amb variables cardiovasculars d'importància (VO_{2pic} i el pendent VE/VCO_2). Aquests estudis van establir que un descens no abrupte en l'FC després de cessar l'exercici era indicatiu d'un equilibri autònom anormal que afavoria el sistema simpàtic. De fet, s'ha observat

que un to simpàtic més alt, mesurat per un valor elevat de neurohormones simpàtiques, és un marcador pronòstic important en subjectes amb IC,^{36,39,41} tot resultant FCR un mesurament relativament simple i no invasiu que podria millorar l'estratificació de pacients amb una capacitat d'exercici intermèdia (VO_{2pic} : 10-18 ml/kg-1/min-1).³⁶

Tots els estudis esmentats anteriorment en relació amb l'FCR s'han fet en pacients amb ICS i de mitjana edat. No obstant això, hi ha absència d'estudis referits a FCR en pacients diagnosticats amb ICD i ancians. Darrerament Maldonado-Martín *et al.*⁴² han presentat resultats comparatius entre pacients ICD (síntomes d'IC, FE $\geq$ 50% i sense presència de malaltia pulmonar, coronària o valvular), ICS (FE $\leq$ 35%) i subjectes sans, i han observat que ambdós grups amb IC mostren valors FCR semblants, i molt reduïts en comparació amb els subjectes sans ($24 \pm 1,78$ i $22 \pm 2,61$ lpm respecte de $35 \pm 2,87$ lpm, per a ICD i ICS respecte de subjectes sans, respectivament). Per tant, el valor pronòstic i terapèutic d'aquesta variable també es podria aplicar a pacients amb ICD.

ENTRENAMENT FÍSIC

Actualment no hi ha guies disponibles per a la prescripció de l'exercici i l'entrenament en pacients amb DD. Estudis anteriors han mostrat clarament que l'entrenament físic resulta en nombroses adaptacions beneficioses en pacients amb ICS, incloent-hi millores en la tolerància a l'exercici, capacitat aeròbica i VT.^{18,43-52} A més, s'ha observat que l'entrenament té un impacte en mecanismes patofisiològics de la ICC, incloent-hi

millores en la funció endotelial i activitat autònoma, tot reduint l'activació simpàtica i valors de norepinefrina, i també millores en la variabilitat de l'FC.³¹ Igualment, es presenten millores de la funció respiratòria, tant d'una manera directa per mitjà de l'entrenament selectiu dels músculs respiratoris o bé indirectament amb l'entrenament aeròbic que redueix la ventilació minut en una càrrega de treball submàxima determinada.³¹ En aquest sentit, s'ha observat que canvis en el pendent VE/VCO_2 durant l'exercici es mostren paral·lels a la severitat d'ICC.^{52,53} Així, s'han presentat reduccions importants de la proporció VE/VCO_2 en l'exercici submàxim després de l'entrenament. Aquests canvis observats en el control ventilatori resulten en un ús més eficient dels músculs respiratoris, amb una disponibilitat més gran d'oxigen per als músculs que s'exerceixen.⁵²

Amb tot, són poques les recerques que han avaluat el potencial de l'entrenament físic en pacients ancians amb ICD. Resultats presentats per Maldonado-Martín *et al.*⁵⁴ amb pacients DD indiquen que després de 16 setmanes d'entrenament, amb una intensitat d'exercici caminant o amb bicicleta entre el 50-70% del VO_{2pic} , durant 3 dies a la setmana, els pacients van incrementar un 24% el seu VO_{2pic} (de 12,5 a 15,6 ml/kg-1/min-1). Però aquest increment de VO_{2pic} no es va associar amb canvis en el volum d'ejecció o VDF. En conseqüència, aquests resultats preliminars indicarien que les millores induïdes per l'exercici en la capacitat funcional en pacients DD no vénen per canvis hemodinàmics centrals (no s'hi va observar una millora en l'ompliment diastòlic), sinó que podrien ser adaptacions perifèriques. Estan clarament garantides contínues investigacions en aquesta àrea i amb pacients ICD.

⁴Mecanisme Frank-Starling: segons la llei postulada per Starling, l'energia alliberada en cada contracció és proporcional a l'estirament de la fibra muscular cardíaca durant la diàstole i, per tant, depèn fonamentalment del volum telediastòlic. En aquestes circumstàncies, un augment de la precàrrega (força que provoca distensió del múscul relaxat i condiciona el grau d'elongació de la fibra miocàrdica abans de la seva contracció) condueix a un allargament dels sarcòmers amb superposició dels miofilaments gruixuts i primers, tot incrementant la contracció i el treball cardíacs. El desenvolupament primari o secundari de dany miocàrdic determina una alteració de la capacitat de buidatge del ventricle durant la sistole, i augmentant per tant el volum de sang al final de la diàstole amb augment de la tensió de les fibres miocàrdiques. El ventricle respon a aquest increment de la tensió diastòlica o precàrrega potenciant la seva contracció. Els mecanismes compensadors neurohormonals que es descriuen posteriorment actuen en part, sinèrgicament, augmentant la precàrrega i en

conseqüència activant el mecanisme de Frank Starling, amb una finalitat compensadora. En la insuficiència cardíaca, de forma gradual, augments importants del volum d'ompliment se segueixen d'increments menors del volum d'ejecció, fins a arribar a un límit, en què el múscul cardíac claudica i apareixen signes de congestió vascular i el volum d'ejecció comença a minvar. En aquest moment, el cor dilatat i insuficient és molt més dependent de la postcàrrega (força contra la qual es contrau el múscul cardíac; és a dir, la força que s'oposa al buidatge del ventricle) que de la precàrrega, la qual cosa determina que petits increments en la postcàrrega provoquin un descens substancial de la despesa cardíaca. El mecanisme d'Starling té, a la llarga, altres efectes que resultaran adversos. La distensió crònica de la fibra miocàrdica promou hipertròfia i un remodelatge de la paret ventricular. Per tant, malgrat que el mecanisme compensador d'Starling és útil a curt termini, en situació de cronicitat és capaç de facilitar la progressió de la IC.

Bibliografia

1. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1565-74.
2. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:240-8.
3. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-9.
4. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-50.
5. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:217-23.
6. Varela-Román A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, De la Pena MG, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2005;91:489-94.
7. Franklin KM, Aurigemma GP. Prognosis in diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:333-9.
8. Zile MR, Baicu CF, Bonema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:307-13.
9. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92:712-8.
10. Yturralde FR, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:314-9.
11. Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure in the adult. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 38, 2101-2113. 2001. *J Am Coll Cardiol*. Ref Type: Report
12. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118-21.
13. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician*. 2006;73:841-6.
14. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction - Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
15. Paulus WJ. European study group on diastolic heart failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
16. Brubaker PH, Marburger CT, Morgan TM, Fray B, Kitzman DW. Exercise responses of elderly patients with diastolic versus systolic heart failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1477-85.
17. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 66-9.
18. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:1051-7.
19. Marburger CT, Brubaker PH, Pollock WE, Morgan TM, Kitzman DW. Reproducibility of cardiopulmonary exercise testing in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;82:905-9.
20. Meyer T, Kindermann M, Kindermann W. Exercise programmes for patients with chronic heart failure. *Sports Med*. 2004;34:939-54.
21. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med*. 1998;129:286-93.
22. Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, Procopio R, Trussardi E, D'Aloia A, et al. Prognostic evaluation in patients with heart failure. *Ital Heart J Suppl*. 2003;4:720-6.
23. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270:1702-7.
24. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*. 1996;110:325-32.
25. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2001;142:698-703.
26. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132:919-23.
27. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:247-52.
28. Gary RA, Sueta CA, Rosenberg B, Cheek D. Use of the 6-minute walk test for women with diastolic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil*. 2004;24:264-8.

29. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Kaminsky LA, Moore JB, Stewart KP, Kitzman DW. The relationship of a 6-min walk to VO₂ peak and VT in older heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1047-53.
30. Brubaker PH. Clinical considerations and exercise responses of patients with primary left ventricular diastolic dysfunction. *Human Kinetics, Clinical Exercise Physiology.* 1999;1:5-12.
31. Resnick B. Encourage exercise in older adults with congestive heart failure. *Geriatric Nursing.* 2004;25:204-11.
32. Arena R, Humphrey R. Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:427-32.
33. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J.* 2000;21:154-61.
34. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147:354-60.
35. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, Wensel R, König D, Dengler T, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J.* 1998;136:778-85.
36. Nanas S, Anastasiou-Nana M, Dimopoulos S, Sakellariou D, Alexopoulos G, Kapsimalakou S, et al. Early heart rate recovery after exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;110:393-400.
37. Pierpont GL, Stolpman DR, Gornick CC. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. *J Auton Nerv Syst.* 2000;80:169-74.
38. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-7.
39. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151:851.e7-13.
40. Bilsel T, Terzi S, Akbulut T, Sayar N, Hobikoglu G, Yesilcimen K. Abnormal heart rate recovery immediately after cardiopulmonary exercise testing in heart failure patients. *Int Heart J.* 2006;47:431-40.
41. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25:292-9.
42. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Moore B, Kitzman DW. Heart rate recovery in elderly patients with diastolic vs systolic heart failure and healthy normal subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:477. Ref Type: Abstract
43. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:791-7.
44. Belardinelli R, Scocco V, Mazzanti M, Purcaro A. Effects of aerobic training in patients with moderate chronic heart failure. *G Ital Cardiol.* 1992;22:919-30.
45. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:975-82.
46. Daskapan A, Arikan H, Caglar N, Tunalı N, Ataman S. Comparison of supervised exercise training and home-based exercise training in chronic heart failure. *Saudi Med J.* 2005;26:842-7.
47. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:336-44.
48. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1239-49.
49. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 2000;283:3095-101.
50. Larsen AI, Aarsland T, Kristiansen M, Haugland A, Dickstein K. Assessing the effect of exercise training in men with heart failure; comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols. *Eur Heart J.* 2001;22:684-92.
51. Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML, Hulzebos EH, Bol E, Mosterd WL. The effect of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;100:293-300.
52. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Erdman RA, Baselier MR, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). *Eur Heart J.* 1999;20:872-9.
53. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* 1992;85:2119-31.
54. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Moore B, Stewart KP, Kitzman DW. The relationship of six-minute walk distance to VO₂ peak and VT after exercise training in elderly diastolic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:91. Ref Type: Abstract