




La integración de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la ecocardiografía en la práctica clínica: artículo de revisión

Carlos Franco-Cruz¹ 
Jessica Mercedes¹ 
Verónica Gómez-Leiva² 

Correspondencia

Carlos Franco Cruz
carlosoenriquefranco@gmail.com

¹Unidad de Cardiología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional El Salvador. San Salvador, El Salvador.

²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. San Salvador, El Salvador.

Recibido: 30/07/2024

Aceptado: 04/11/2024

Publicado: 31/12/2024

Citar como: Franco-Cruz C, Mercedes J, Gómez-Leiva V. La integración de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la ecocardiografía en la práctica clínica: artículo de revisión. Rev Ecocardiogr Pract Otras Tec Imag Card (RETIC). 2024 Dic; 7(3): 8-17. doi: <https://doi.org/10.37615/retic.v7n3a3>.

Cite this as: Franco-Cruz C, Mercedes J, Gómez-Leiva V. *The Integration of Cardiopulmonary Exercise Testing and Echocardiography in Clinical Practice: A Review*. Rev Ecocardiogr Pract Otras Tec Imag Card (RETIC). 2024 Dec; 7(3): 8-17. doi: <https://doi.org/10.37615/retic.v7n3a3>.

Palabras clave

- ▷ Prueba de ejercicio cardiopulmonar.
- ▷ Ecocardiograma de ejercicio.
- ▷ Insuficiencia cardíaca.
- ▷ Disnea.

Keywords

- ▷ *Cardiopulmonary exercise test.*
- ▷ *Exercise echocardiogram.*
- ▷ *Heart failure.*
- ▷ *Dyspnea.*

RESUMEN

La integración de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) con la ecocardiografía de estrés (Echo) aporta una evaluación integral de la función cardiopulmonar, facilitando la comprensión de la fisiopatología de la intolerancia al ejercicio en pacientes con cardiopatías. Este artículo revisa las principales variables pronósticas y diagnósticas obtenidas de la CPET-Echo y destaca su aplicación en la insuficiencia cardíaca, la disnea de origen desconocido y otros trastornos. La combinación de CPET y Echo optimiza la identificación de los mecanismos limitantes del ejercicio, permitiendo una estratificación del riesgo más precisa y la personalización de las estrategias terapéuticas en distintos contextos clínicos.

ABSTRACT

The integration of cardiopulmonary exercise testing (CPET) with stress echocardiography (Echo) provides a comprehensive evaluation of cardiopulmonary function, enhancing understanding of exercise intolerance pathophysiology in patients with cardiac conditions. This review examines the main prognostic and diagnostic variables obtained from CPET-Echo, highlighting their application in heart failure, unexplained dyspnea, and other disorders. Combining CPET and stress echocardiography improves the identification of exercise-limiting mechanisms, allowing for more precise risk stratification and personalized therapeutic strategies across diverse clinical settings.

Introducción

La prueba de ejercicio cardiopulmonar y la ecocardiografía son dos herramientas poderosas de diagnóstico que, cuando se usan en combinación, pueden proporcionar información integral sobre la salud cardiovascular y respiratoria de un individuo.

La prueba de ejercicio cardiopulmonar (*Cardiopulmonary Exercise Test* [CPET]) evalúa la respuesta fisiológica integrada al ejercicio, incluida la capacidad aeróbica, la eficiencia ventilatoria y la respuesta metabólica. Esta técnica permite al médico comprender el mecanismo subyacente de la enfermedad, no solo los límites sino los factores limitantes del sistema de suministro de energía aeróbica¹.

La ecocardiografía, por otro lado, aporta información estructural y funcional detallada sobre el corazón, incluidas las medidas del gasto cardíaco (GC), la función ventricular y la integridad valvular, en reposo y durante el ejercicio. Esto, en particular, es de sumo interés en la evaluación de enfermedades cardíacas, incluidas, entre otras, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca (IC), la miocardiopatía hipertrófica y las valvulopatías.

Las características distintivas de cada técnica permiten que, en combinación, proporcionen información complementaria sobre la fisiopatología de la intolerancia al ejercicio tanto en el paciente cardíaco, en el paciente con padecimientos pulmonares y en el paciente con disnea de origen oscuro.

La combinación de la CPET con el ecocardiograma de ejercicio (CPET-Echo) muestra su versatilidad al aplicarse a múltiples contextos: se emplea en las clínicas de disnea para identificar los mecanismos limitantes del ejercicio en pacientes con IC con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (ICFEP)². Otras variables, como la reserva del GC o la extracción periférica de oxígeno, se pueden evaluar por este método y proporcionar información para la toma de decisión en las clínicas de falla cardíaca.

Su uso también ha clarificado los mecanismos de la enfermedad en pacientes sobrevivientes de COVID-19³ y podría tener utilidad en la valoración de pacientes con encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, síndrome de taquicardia ortostática postural y otros trastornos que se asocian a una precarga baja, trasladando los hallazgos provenientes del cateterismo derecho durante el ejercicio y aplicándolos a esta técnica no invasiva⁴.



En este artículo de revisión presentamos las ventajas diagnóstica de la combinación de estas dos técnicas y su posterior aplicación en diferentes escenarios clínicos.

Fisiopatología de la intolerancia al ejercicio

Los seres humanos somos entes biológicos diseñados para estar en movimiento. El corazón, así como todo el sistema circulatorio, forma parte integral de toda la maquinaria que origina el movimiento humano. El *fitness* cardiorespiratorio (FCR), entendido como la capacidad de transportar el oxígeno desde el ambiente hasta las mitocondrias para lograr el trabajo de la locomoción⁵ requiere de la integración de los sistemas respiratorio, circulatorio, musculoesquelético, endocrino y neurológico para transformar la energía en movimiento y, por lo tanto, para que este sea eficiente requiere que todos estos sistemas se encuentren en condiciones óptimas.

Por ello, el FCR se considera el mejor reflejo de la salud global del individuo. Cuando es adecuado, permite alcanzar altas intensidades de ejercicio, resultando además en un mejor pronóstico de vida a largo plazo. En cambio, un bajo FCR se asocia a una mayor mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y por cáncer, en sujetos aparentemente sanos⁶.

En términos energéticos, la tolerancia al ejercicio depende de la cantidad de oxígeno utilizada para la combustión de sustratos de energía, esto es, el consumo de oxígeno o VO_2 . Toda actividad física puede expresarse como múltiplos o submúltiplos del consumo de oxígeno empleado en reposo, que es 3,5 mL/kg/min o 1 MET.

Así, una persona que realiza una actividad física de 4 MET (por ejemplo, subir un piso de escaleras) ha utilizado 4 veces el consumo energético en reposo. De acuerdo con la fórmula de Fick, los determinantes de la VO_2 son el GC multiplicado por la diferencia entre el contenido arterial y venoso de oxígeno ($DA - VO_2$).

Por lo tanto, el máximo consumo de oxígeno durante el ejercicio o $VO_{2\text{máx}}$. (y, por lo tanto, el mayor FCR) requiere que se alcance el máximo GC posible para un individuo y la máxima extracción periférica de oxígeno para incorporarlo al músculo en movimiento, metabólicamente activo.

El síntoma cardinal del paciente con enfermedad cardiovascular es la intolerancia al ejercicio. Una tolerancia baja al ejercicio implica bien un GC anormal o una $DA-VO_2$ reducida.

Esto último sería consecuencia de una obtención insuficiente del O_2 del ambiente por: algún trastorno en la mecánica respiratoria, un desequilibrio ventilación/perfusión pulmonar o un incremento del espacio muerto (efectos de la congestión o de la hipertensión pulmonar); un transporte de oxígeno inadecuado a través de la sangre (anemia y ferropenia); una utilización inapropiada a nivel muscular por disfunción mitocondrial, una densidad capilar reducida en el músculo esquelético, o menor cantidad de organelos implicados en el metabolismo energético.

Si bien en el cardiópata predomina una reducción en el GC como factor precipitante de su sintomatología, habitualmente las causas de intolerancia al esfuerzo son multifactoriales⁷. En la **Figura 1** resumimos la fisiopatología de la intolerancia al ejercicio en el paciente con IC.

Si bien existen múltiples métodos para la predicción de la VO_2 en una prueba de esfuerzo estándar, su precisión diagnóstica es, a lo mucho, moderada⁸, por lo que su uso para valorar la tolerancia al esfuerzo es limitado, sobre todo en pacientes con cardiopatía.

El estándar de oro para la valoración del FCR es la CPET, ya que analiza directamente el VO_2 del individuo en diferentes cargas de ejercicio (**Figura 2**).

Existen más de 150 variables distintas que considerar en esta prueba; sin embargo, las mejor validadas y con mayor peso pronóstico son la VO_2 pico, la pendiente VE/VCO_2 y la ventilación oscilatoria en el ejercicio (VOE).

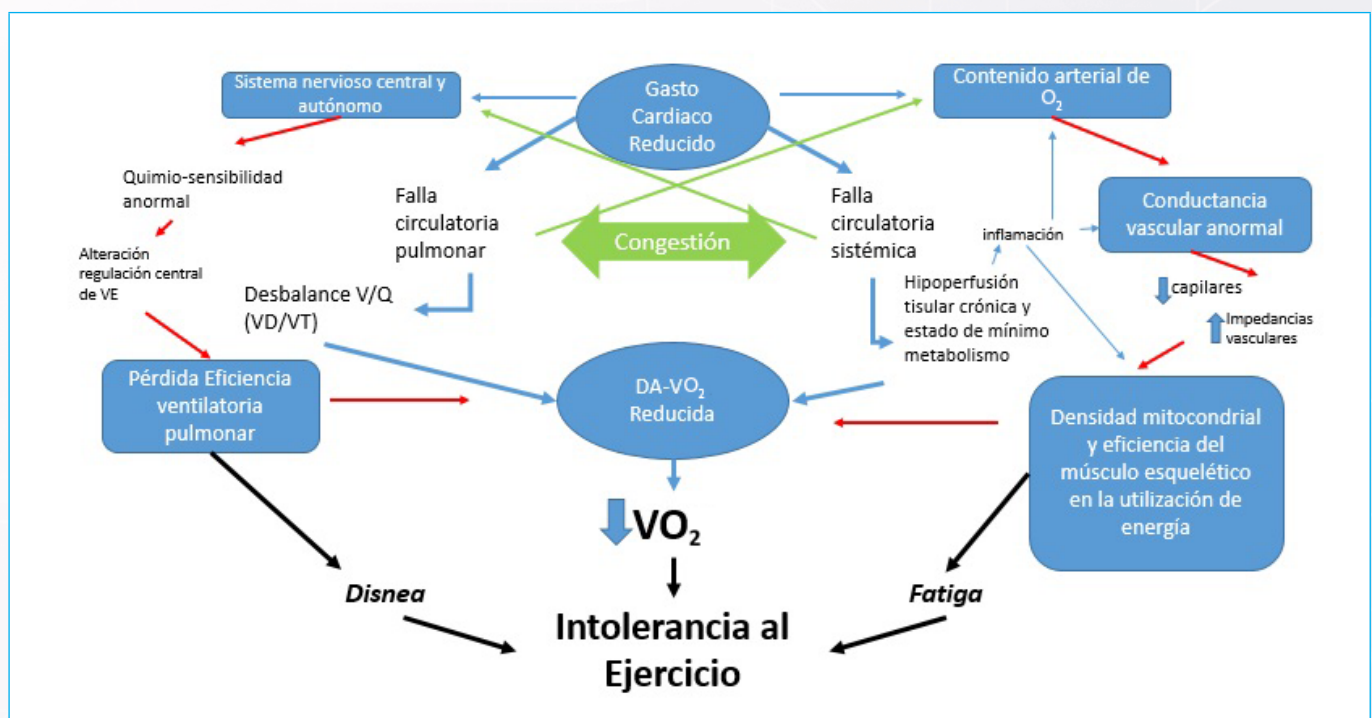


Figura 1. Fisiopatología de la intolerancia al ejercicio en la IC. Un gasto cardíaco insuficiente es causa de falla circulatoria sistémica y pulmonar. VE: ventilación minuto; V/Q: relación ventilación-perfusión pulmonar; VD/VT: relación entre el espacio muerto (VD) y el volumen tidal (VT); $DA-VO_2$: diferencia arteriovenosa de oxígeno

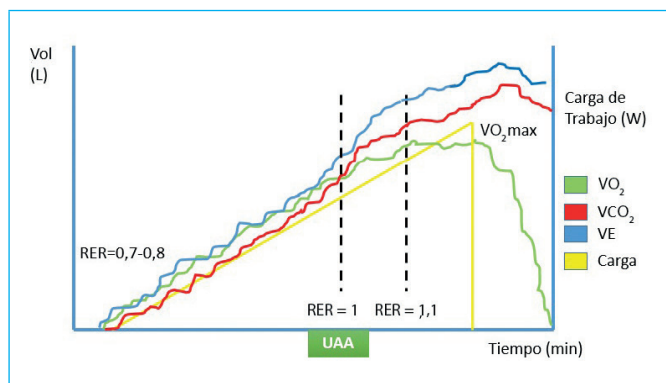


Figura 2. Esquema general del comportamiento de los gases espirados en una prueba de ejercicio cardiopulmonar. RER: tasa de intercambio respiratorio (en inglés, *respiratory exchange ratio*); UAA: umbral (transición) aeróbico-anaeróbico; VO_2 : consumo de oxígeno; VO_{2max} : consumo máximo de oxígeno; VCO_2 : producción de dióxido de carbono

En una prueba de esfuerzo en rampa, con incrementos progresivos de la carga de trabajo, se observará un incremento proporcional de la VO_2 . La VCO_2 al inicio del ejercicio se produce en una tasa inferior al consumo de oxígeno, con una tasa de intercambio respiratorio (RER) cercano a 0,8. Durante la progresión del ejercicio, la VCO_2 incrementa por el amortiguamiento del lactato hasta sobrepasar los valores de VO_2 (RER = 1). Este punto se conoce como el UAA. Cuando la VO_2 deja de subir pese al incremento de las cargas de trabajo, se conoce como VO_{2max} , que típicamente se presenta con un RER mayor de 1,1.

En la **Tabla 1** se resumen las variables más importantes que se han de evaluar en una CPET.

VO_2 máx. y VO_2 pico

El VO_2 máx., también conocido como consumo máximo de oxígeno, mide la cantidad máxima de oxígeno que el cuerpo puede utilizar durante el ejercicio de alta intensidad, lo que refleja la eficiencia del sistema cardiovascular y la capacidad aeróbica general. El VO_2 pico, en cambio, representa el valor de VO_2 más alto alcanzado durante una prueba de ejercicio incremental, independientemente de cumplir con los criterios máximos de la prueba.

En individuos sanos, los valores máximos de VO_2 varían según la edad, el sexo y el nivel de condición física, oscilando típicamente entre 30 y 40 mL/kg/min en adultos no entrenados hasta más de 60 mL/kg/min en atletas de resistencia.

Para evaluar la capacidad funcional en pacientes con enfermedades cardíacas, la clasificación de Weber categoriza cuatro niveles de VO_2 pico, donde un valor menor a 10 mL/kg/min indica limitación severa en la capacidad aeróbica y valores mayores a 20 mL/kg/min corresponden a limitaciones leves^{17,18}.

El VO_2 pico tiene una importancia pronóstica crucial en las enfermedades cardíacas, particularmente en la IC, donde los valores más bajos se correlacionan con una mayor mortalidad y riesgo de resultados adversos. En la IC, un VO_2 pico inferior a 14 mL/kg/min sugiere un pronóstico reservado; valores inferiores a 10 mL/kg/min indican un riesgo alto de eventos graves y deterioro clínico¹⁹.

Variable	Descripción	Límites normales	Utilidad diagnóstica/pronóstica
VO_2 pico	Consumo pico de oxígeno durante la prueba. Refleja la capacidad aeróbica del paciente y la reserva biológica global	> 20 mL/kg/min bajo riesgo. Valores mayores al 80% del predicho para la edad y el sexo ¹⁰	Indicador clave de capacidad funcional y pronóstico en insuficiencia cardíaca. Un valor menor de 14 mL/kg/min en pacientes sin betabloqueadores o menor de 10 mL/kg/min son marcadores de alta mortalidad a 1 año ¹¹
RER*	Tasa de intercambio respiratorio. Es la relación entre el consumo de oxígeno y la producción de CO_2	Un valor > 1,1 refleja ejercicio máximo	
Pendiente VE/ VCO_2	Relación entre la ventilación y la producción de CO_2 . Mide la eficiencia ventilatoria y refleja el equilibrio ventilación/perfusión	< 30-34	Un valor elevado se asocia con una mayor mortalidad y más riesgo de hospitalizaciones a 1 año ¹²
Pulso O_2	Cantidad de oxígeno extraído por el organismo en cada latido. Evaluación indirecta del volumen latido en el ejercicio	Mayor del 80% del predicho	Se relaciona con la función cardíaca. Un valor menor indica un peor pronóstico
VOE*	Presencia de oscilaciones irregulares en el patrón ventilatorio durante el ejercicio. Comúnmente definido como variaciones mayores del 15% de la ventilación en reposo por más del 60% de la prueba	Ausencia de oscilaciones	Indicador de insuficiencia cardíaca grave y riesgo de muerte súbita ¹³
PETCO ₂ *	Presión parcial de CO_2 al final de la espiración. Refleja la ventilación alveolar efectiva	> 36 mmHg en reposo	Un valor menor de 33 mmHg o un incremento menor de 3 mmHg antes del segundo umbral ventilatorio sugieren un peor pronóstico y más riesgo de eventos adversos
OUES*	Eficiencia de la captación de oxígeno en relación con la ventilación. Permite la evaluación de la capacidad aeróbica aún en esfuerzos submáximos ¹⁴	> 1,4 en adultos. Se prefieren valores predichos para edad, género y características antropométricas ¹⁵	Es útil para evaluar la capacidad funcional y el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca ¹⁵
DA - VO_2	Diferencia entre el contenido arterial y venoso de oxígeno. Además de la medición gasométrica directa, se puede calcular de forma indirecta al dividir la VO_2/GC	16 mL/100 mL	Un valor reducido refleja una menor utilización periférica/muscular de oxígeno y permite caracterizar los diferentes fenotipos de insuficiencia cardíaca ¹⁶

VOE: ventilación oscilatoria en el ejercicio (en inglés, *exercise oscillatory ventilation* [EOV]); PETCO₂: Partial Pressure End Tidal CO₂; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; DA- VO_2 : diferencia arteriovenosa de oxígeno; GC: gasto cardíaco.

Tabla 1. Variables importantes en la evaluación de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar⁹.

Esta métrica es esencial para guiar decisiones clínicas importantes, como priorizar el trasplante de corazón para pacientes con IC avanzada¹⁸.

Pendiente VE/VCO₂

La pendiente VE/VCO₂ representa la relación entre la ventilación y la producción de dióxido de carbono durante el ejercicio. Es una métrica crucial de la eficiencia ventilatoria, que refleja tanto la respuesta ventilatoria como la capacidad del sistema cardiorrespiratorio para eliminar el dióxido de carbono.

Fisiológicamente, este parámetro depende de un sistema circulatorio que pueda transportar adecuadamente CO₂ desde las células a la circulación pulmonar, una perfusión adecuada de las unidades alveolares y el número y función de las unidades alveolares involucradas en el intercambio de gases.

En individuos sanos, la pendiente VE/VCO₂ normalmente oscila entre 25 y 30, pero aumenta significativamente en condiciones que afectan la función cardiopulmonar. En la IC, una pendiente VE/VCO₂ elevada > 34 se ha relacionado con un riesgo mayor de mortalidad y peores desenlaces clínicos, probablemente por una mayor carga ventilatoria y una menor eficiencia cardiovascular¹².

Esta variable también se correlaciona con la gravedad de la hipertensión pulmonar, pudiendo ayudar a predecir su curso clínico. De manera similar, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la pendiente VE/VCO₂ refleja limitaciones en el intercambio gaseoso y la capacidad ventilatoria. Su capacidad predictiva pronóstica complementa a la clasificación de Weber, identificando a los pacientes con riesgo alto de mortalidad²⁰.

Ventilación oscilatoria en el ejercicio

La ventilación oscilatoria inducida por el ejercicio (VOE) es un patrón de respiración anormal que se observa durante el esfuerzo físico en personas con IC. Se caracteriza por fluctuaciones cíclicas en la ventilación, con aumentos y disminuciones regulares en el volumen y la frecuencia respiratoria. Este fenómeno es atribuible a alteraciones en la perfusión pulmonar, reducción de la capacidad de respuesta ventilatoria y mayor sensibilidad de los quimiorreceptores, que en conjunto contribuyen a un ciclo respiratorio anormal y a una mayor carga ventilatoria.

La VOE está estrechamente relacionada con la presencia de congestión pulmonar. En el contexto de la IC, la aparición de VOE tiene un valor pronóstico

significativo, ya que se asocia con un riesgo elevado de mortalidad y hospitalización, lo que refleja un estadio avanzado de la enfermedad. Además, la VOE ejerce un efecto multiplicador sobre el VO₂ pico y la pendiente VE/VCO₂, lo que aumenta aún más el riesgo de resultados clínicos adversos para estos pacientes^{13,21}.

Relevancia de la prueba de ejercicio cardiopulmonar

Hasta la fecha, el ejercicio se ha utilizado como un apremio para la ecocardiografía de estrés, con una finalidad similar al empleo de otros agentes farmacológicos como la dobutamina, incrementando el consumo miocárdico de oxígeno para desenmascarar una patología cardiovascular, habitualmente isquémica, que no es evidente en las condiciones de reposo. Esta postura, que contempla al ejercicio como un mero estímulo, desprezica la multitud de variables fisiológicas, clínicas y pronósticas que proporciona la prueba de ejercicio y que permitiría identificar pacientes de riesgo alto aún en condiciones donde la imagen cardiovascular es no concluyente.

Algunas escalas pronósticas, como la propuesta por la EACPR y la AHA, contemplan las variables pronósticas descritas en los párrafos anteriores, a través de un simple sistema de semáforo para discriminar a los pacientes de mayor riesgo¹.

Descripción de la técnica

Para realizar la CPET-Echo es necesario cumplir con algunos requisitos técnicos, así como contar personal debidamente entrenado en ambas técnicas. Además, hay que tener un sistema de prueba de ejercicio cardiopulmonar, certificado y adecuadamente calibrado para tal fin²². Recordemos que la información que se obtenga es importante para la integración fisiopatológica en el paciente.

De acuerdo con la experiencia clínica de cada centro, la prueba de ejercicio puede realizarse en caminadora o en cicloergómetro (Figura 3). Cada método presenta ventajas y desventajas; sin embargo, para la adquisición de la ecocardiografía, consideramos que la prueba en cicloergómetro permite una mejor evaluación con mayor reproducibilidad y menores dificultades técnicas.

Es importante aclarar que, para realizar esta prueba, son necesarios dos operadores, uno que adquiera las imágenes y otro que ejecute la prueba de esfuerzo, para cumplir los estándares de seguridad esenciales.



Figura 3. La combinación de la prueba de ejercicio cardiopulmonar con la ecocardiografía, realizada en caminadora, con toma de imágenes en el posejercicio inmediato (A), y con toma simultánea de imágenes en cicloergómetro (B).

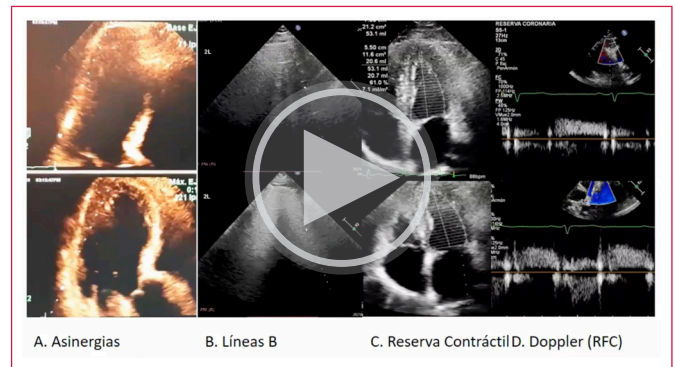
El protocolo de ejercicio ha de estar en función de la tolerancia de esfuerzo de cada paciente, tratando de lograr un tiempo máximo de ejercicio de 10 ± 2 minutos. Una prueba con una duración menor de 8 minutos puede dar resultados equívocos, ya que depende excesivamente del metabolismo anaeróbico, mientras que una prueba de más de 12 minutos puede causar fatiga por caída de las reservas de glucógeno muscular y, por tanto, no evaluar apropiadamente la reserva cardiopulmonar.

Para elegir la mejor prueba para cada paciente, recomendamos utilizar la “regla de los pisos”: si un paciente refiere que es capaz de subir un piso de escaleras sin hacer una pausa, se espera que alcance una carga máxima de 50 watts. Por lo tanto, una prueba con incrementos de 5 watts/minuto sería apropiada. Por cada piso adicional que el paciente nos diga que es capaz de subir sin realizar una pausa, se agregarán 50 watts a la carga máxima. Así, si una persona puede subir 4 pisos de escalera, tendría que ser capaz de lograr 200 watts en 10 minutos, en la que han hecho incrementos de 20 watts/minutO₂³.

Es importante realizar inicialmente una espirometría forzada e, idealmente, una prueba de ventilación máxima voluntaria (VMV) con el fin de conocer los límites estáticos de la función pulmonar. La metodología de estos estudios y su interpretación están más allá de los objetivos del presente artículo, por lo que remitimos al lector a la literatura especializada²⁴.

Se debe realizar un ecocardiograma basal completo, que incluya: una valoración de la movilidad parietal, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, la función diastólica y relación E/e’ promedio en reposo, gradientes transvalvulares, el volumen latido *doppler* del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), la presencia de regurgitación valvular mitral, la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mediante la evaluación de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (*tricuspid annular plane systolic excursion* [TAPSE]).

También se debe valorar la presencia de líneas B pulmonares antes del ejercicio y en el posejercicio inmediato, así como un *doppler* de la arteria descendente anterior distal para la valoración de la reserva de flujo coronario (RFC) (protocolo ABCD)²⁵ (Figura 4 y Video 1).



Video 1. Protocolo ABCD (modificado de Picano *et al.*²⁵).

En el cicloergómetro se inicia pedaleando a una mínima carga (0-5 watts) por un período de 3 a 5 minutos. Esta fase es importante para establecer los valores basales del análisis de gases y para la adquisición de imágenes a bajas cargas, las cuales pueden diferir significativamente de las imágenes en reposo, con un cambio en los gradientes basales, la presencia de regurgitación valvular, disfunción diastólica o del ventrículo derecho. Puede ser necesario utilizar burbujas con solución salina agitada para optimizar el espectro *doppler*, principalmente de la regurgitación tricuspídea, para la valoración de la PSAP.

Se inicia la fase del ejercicio incremental con escalones de 1 minuto cuya intensidad establecida se pauta según la carga máxima que se ha de alcanzar en 10 minutos. Hemos diseñado un protocolo de ejercicio que permite mantener el comportamiento fisiológico de la prueba, sin sacrificar la calidad del estudio (Figura 5). Se le indica al paciente que mantenga una cadencia de pedaleo cercana a 60 revoluciones por minuto.

Se adquieren imágenes a lo largo de la prueba, en particular en dos momentos significativos: al alcanzar un RER de 1 (lo cual corresponde a un valor cercano al umbral anaeróbico y corresponde a un ejercicio submáximo) y al alcanzar un RER de 1,1 (ejercicio máximo) o el pico del esfuerzo logrado por el paciente.

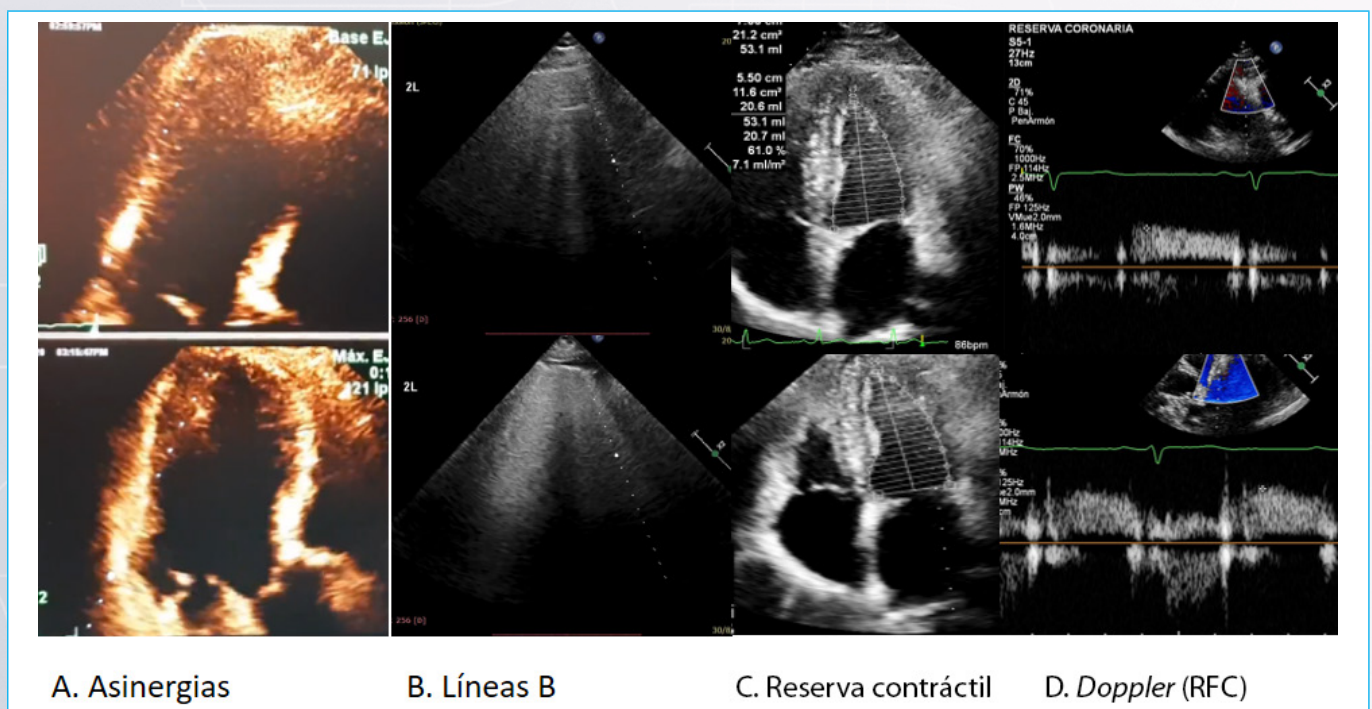


Figura 4. Protocolo ABCD (modificado de Picano *et al.*²⁵). RFC: reserva de flujo coronario.

Se verifica la presencia de alteraciones de la movilidad parietal, relación E/e', *doppler* del TSVI, PSAP y TAPSE. En los pacientes con las condiciones técnicas que lo permitan, se debe valorar el flujo *doppler* de la arteria descendente anterior. En la recuperación, se evalúa nuevamente la función diastólica y la presencia de líneas B en el posesfuerzo.

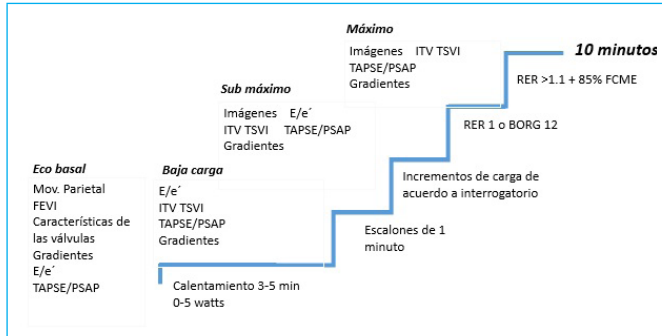


Figura 5. Protocolo de prueba de estrés con ejercicio. Se establece una carga máxima para lograr en 10 minutos, de acuerdo con la tolerancia predicha. Se inicia un calentamiento a mínimas cargas por 3 a 5 minutos. Posteriormente se incrementa la carga cada minuto hasta lograr el esfuerzo máximo. Se toman imágenes en el calentamiento, en el ejercicio submáximo (RER de 1) y en el ejercicio máximo (RER $\geq 1,1$).

Variables combinadas de la eco-ergo-espirometría

La CPET-Echo tiene como ventaja la posibilidad de obtener variables que, de otra forma, requerirían la realización de un estudio invasivo. Estas variables brindan información importante sobre la fisiopatología de las enfermedades y permiten establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas en diferentes escenarios. A continuación, mencionamos algunas de ellas.

Diferencia arteriovenosa de oxígeno

De acuerdo con la fórmula de Fick, el VO_2 es igual al producto del GC multiplicado por la diferencia entre el contenido arterial (CaO_2) y el contenido venoso (CvO_2) de oxígeno. Esta diferencia arteriovenosa de oxígeno ($DA - VO_2$) muestra el impacto de los componentes periféricos (en contraposición a los centrales, el GC) que interfieren en la tolerancia al ejercicio.

En sujetos sin anemia y con una saturación arterial de oxígeno normal, suele representar la distribución capilar, la captación celular de oxígeno y el metabolismo muscular²⁶.

Su cálculo puede realizarse a partir de la fórmula:

$$DA - VO_2 = \frac{VO_2}{GC}$$

Antes de obtener la diferencia entre DA y VO_2 , se necesita saber cuánta sangre arterial y sangre venosa central provienen de un catéter de flotación, además de la medición del GC a través de este método. Si bien esta técnica se sigue empleando en casos de incertidumbre diagnóstica²⁷, la obtención del GC por ecocardiografía confiere grandes ventajas sobre la valoración invasiva, en cuanto a términos de conveniencia, disponibilidad y seguridad.

El GC se obtiene a partir del cálculo del volumen latido por *doppler*, multiplicado por la frecuencia cardíaca. El volumen latido se calcula mediante la integral tiempo-velocidad (ITV) del TSVI, multiplicado por el área transversal del TSVI. Como el área del TSVI sufre pocos cambios durante el ejercicio, podemos mo-

nitorizar los cambios del GC siguiendo el ITV del TSVI durante las diferentes etapas de la prueba de esfuerzo.

El límite menor de la normalidad de la $DA - VO_2$ es cercano al valor de la hemoglobina del paciente. Un valor menor al 80% traduce una reserva periférica reducida y la intolerancia al ejercicio puede atribuirse a una utilización energética anormal del músculo esquelético²⁸.

Pendiente GC/ VO_2

Existe una relación relativamente lineal entre el incremento del GC y el aumento de la VO_2 . Faulkner *et al.*²⁹ describen una relación en sujetos sanos entre 5 y 5,9. Varios autores han demostrado, tanto por métodos invasivos como no invasivos, que esta relación es significativamente menor en sujetos con cardiopatía (particularmente con función sistólica reducida), sobre todo tras sobrepasar el umbral anaeróbico, lo que puede ser una muestra de claudicación ventricular o isquemia³⁰.

Una relación GC/VO_2 menor de 5 identifica a pacientes con un compromiso predominantemente cardiovascular, mientras que un valor mayor a 7 identifica a pacientes con una reserva periférica reducida. Se han propuesto estos valores para la identificación de la causa etiológica de la disnea de origen oscuro y en la caracterización fenotípica de los pacientes con IC con FEVI preservada^{2,28}.

Reserva de GC

Durante el ejercicio se espera un incremento gradual del GC que acompañe a las demandas metabólicas del esfuerzo físico. No alcanzar el GC esperado a las demandas metabólicas es, según la definición clásica, definitorio de IC. Por lo mismo, identificar una reducción de la reserva del GC sería una evidencia objetiva del compromiso cardiovascular como causa de la intolerancia al ejercicio.

Tomando como referencia los resultados de estudios invasivos, se espera un incremento del GC de 6 mL por cada mL de incremento en la VO_2 . Por lo tanto, el valor del GC se puede calcular mediante la fórmula³¹:

$$\text{Reserva GC} = \Delta GC / (\Delta VO_2 * 6), \text{ calculado en mL}$$

Se han propuesto otras fórmulas con un rendimiento diagnóstico similar:

$$\text{Reserva GC} = 140 [\text{GC pico (L/min)}] / VO_2$$

Un valor menor del 80% identifica a pacientes con una reserva del GC reducida²⁸.

Aplicaciones clínicas

La CPET-Echo cobra especial interés en la evaluación diagnóstica de pacientes con IC, particularmente en pacientes con FEVI levemente reducida y preservada. En pacientes con IC-FEP, Verwerf *et al.*³ encontraron en una muestra de 297 pacientes que los principales determinantes de una baja tolerancia al esfuerzo fueron:

1. Una pobre reserva del volumen latido, definida como un incremento menor del 20% con relación con el reposo, o un valor menor de 42 mL/m².
2. La hipertensión pulmonar inducida durante el ejercicio.
3. Una pobre reserva cronotrópica (72, 65 y 64%, respectivamente).

Otros factores periféricos, como una extracción periférica de oxígeno alterada, participaron en la fisiopatología de los síntomas en un 40% de los pacientes.

En otro estudio³², en el cual se evaluó un grupo de pacientes con ICFEP y levemente reducida (ICFELR), se identificaron la respuesta de la frecuencia cardíaca ($p = 0,007$) y la $DA - VO_2$ ($p < 0,001$) como los principales determinantes de la intolerancia al ejercicio. Sin embargo, cabe destacar que la muestra de este estudio fue significativamente menor. No obstante, sí puede representar la existencia de fenotipos distintos de IC con diversos factores limitantes a la tolerancia aeróbica, aún en presencia de fracciones de expulsión similares.

Pugliese *et al.*, en un grupo de pacientes en riesgo de IC (estadios A y B) y con IC manifiesta (estadio C, 41% de pacientes con ICFEP), identificaron alteraciones en la función sistólica (velocidad de onda S anular del VI), el acoplamiento ventriculoarterial derecho (relación TAPSE/PSAP en el pico del ejercicio), la complacencia auricular (*strain* longitudinal de la fase de reservorio la aurícula izquierda/relación E/e') como predictores independientes de una VO_2 reducida³³.

Este mismo grupo de investigadores mostraron, en pacientes con ICFEP, ICFELR y FEVI reducida (ICFER), que no había diferencias significativas en el VO_2 alcanzado, independientemente de la FEVI, siendo significativamente menor al de los controles sanos. Los pacientes con ICFEP e ICFELR presentaron una reserva de GC relativamente preservada, acompañada de una $DA - VO_2$ más baja en comparación a los controles.

En cambio, los pacientes con ICFER presentaron una $DA - VO_2$ normal o alta, excepto en aquellos pacientes con ICFER avanzada, que presentaron tanto un GC reducido como una reducción en la $DA - VO_2$.

Todos estos hallazgos permiten caracterizar mejor a los pacientes en diferentes fenotipos de respuesta aeróbica¹⁶.

En un estudio con 307 pacientes con disnea inexplicada, 116 (38%) presentaron una VO_2 reducida ($VO_2 < 80\%$ y $RER > 1,05$). Las causas de disnea fueron multifactoriales, destacando una baja reserva de frecuencia cardíaca, calculada $FC \text{ máxima} - FC \text{ reposo} / FC \text{ máxima predicha} - FC \text{ reposo}$. Un valor menor del 80% identifica a los pacientes con una pobre reserva cronotrópica, estando presente en el 51% de los pacientes.

El resto de los determinantes, en orden de frecuencia, fueron: la hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio (42%), la baja reserva de volumen latido (38%), la baja reserva diastólica (18%) y la limitación muscular periférica (17%)³⁴.

En pacientes con encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC), Joseph *et al.*⁴, a través de técnicas invasivas, mostraron dos fenómenos de desregulación neurovascular como contribuyentes a la intolerancia al esfuerzo en estos pacientes. El grupo con una pendiente GC/VO_2 más baja se acompañó de una elevación menor de la presión auricular derecha en comparación con el grupo control (fallo de la precarga), mientras que el grupo con una pendiente GC/VO_2 más elevada presentó criterios de una extracción periférica de oxígeno alterada.

Bajo una óptica similar, los pacientes con síndromes caracterizados por una baja precarga, tales como el síndrome de taquicardia ortostática postural (*Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome* [POTS]) se podrían beneficiar de evaluaciones similares³¹. La CPET-Echo podría ser una alternativa atractiva para este grupo de pacientes.

En el contexto de pacientes recuperados de COVID-19, un estudio pequeño, con protocolo CPET-Echo, mostró que estos pacientes presentaban una menor tolerancia al ejercicio e hiperventilación, probablemente relacionada con alteraciones en la sensibilidad de quimiorreceptores. Los principales determinantes de la intolerancia al esfuerzo fueron de índole periférico, tales como la anemia y una reducción en la extracción muscular de oxígeno³⁵.

Finalmente, precisar la causa determinante de la tolerancia al ejercicio podría permitir diseñar estrategias de rehabilitación cardíaca dirigidas hacia sistemas específicos, bien orientados hacia la mejora de la respuesta hemodinámica, bien para potenciar los componentes periféricos, mejorando la mecánica ventilatoria con ejercicios de músculos inspiratorios, ejercicios de fuerza para robustecer el músculo esquelético o un apoyo nutricional óptimo.

Los hallazgos en la CPET-Echo pueden orientar en la toma de decisiones, refiriendo a los pacientes de forma oportuna a estudios complementarios o a tratamientos quirúrgicos o intervencionistas.

Las Figuras 6, 7 y 8 presentan ejemplos del uso de la CPET-Echo en la práctica clínica.

La Figura 6 corresponde a un varón de 17 años con una enfermedad renal crónica en hemodiálisis. **A.** El ecocardiograma de ejercicio muestra una FEVI en reposo del 36%, al esfuerzo, del 48% y un índice de elastancia de 2,2 (adecuada reserva contráctil); una relación E/e' septal en reposo y en el estrés de 13, y una PSAP en el esfuerzo de 48 mmHg. **B.** La pendiente PMAP/GC presenta un valor mayor a 3 unidades Wood (hipertensión pulmonar), mientras que la pendiente GC/VO_2 (**C.**) muestra un valor menor de 5 (compromiso cardiovascular como causa de intolerancia aeróbica). **D** y **E** muestran resultados de la prueba cardiopulmonar, donde se observa que, pese a los hallazgos ecocardiográficos, no presenta signos de mal pronóstico. Con los valores de la CPET se decide un trasplante renal, evolucionando el paciente sin complicaciones.

La Figura 7 corresponde a un varón de 36 años, conocido por POTS y usuario de betabloqueadores, que acude a una evaluación por disnea persistente posterior a una infección por COVID-19 leve. **A.** Ecocardiograma de ejercicio normal, con función sistólica y diastólica normales; sin embargo, se registra una pobre reserva cronotrópica en el esfuerzo. **B.** Pendiente GC/VO_2 severamente aplanada lo que traduce un predominio del compromiso cardiovascular como causa de la intolerancia aeróbica. **C.** Valores de la CPET, gravemente anormales, incluyendo alteración en la captación periférica de oxígeno ($DA - VO_2$). Por estos hallazgos, se suspenden los betabloqueadores y se le pauta rehabilitación cardiovascular con entrenamiento aeróbico y de fuerza. En el estudio de control presenta una recuperación de todas las variables con valores normales.

La Figura 8 corresponde a un paciente de 41 años, exartista marcial, con una aorta bicúspide. Acude a evaluación por disnea de esfuerzo. **A.** Ecocardiograma basal que muestra una fracción de expulsión normal, gradientes transvalvulares normales y un área valvular limítrofe al indexarse por la superficie corporal. **B.** Ecocardiograma de ejercicio que muestra un incremento significativo de la velocidad pico y gradientes transvalvulares con criterios de estenosis valvular severa. **C.** Valores de la prueba cardiopulmonar que muestran un deterioro importante de la tolerancia aeróbica. Con estos hallazgos se decide remitir al paciente para una sustitución valvular aórtica.

Conclusión

La combinación de la prueba de ejercicio cardiopulmonar con la ecocardiografía de estrés representa un reto para el cardiólogo ecocardiografista por su complejidad y cantidad de variables que ha de considerar para su adecuada interpretación.

Sin embargo, con el advenimiento de la cardiología deportiva y las clínicas especializadas en falla cardíaca, cada vez es más evidente la necesidad de la integración fisiológica del ejercicio físico para fortalecer la relevancia diagnóstica y pronóstica del ecocardiograma de estrés.

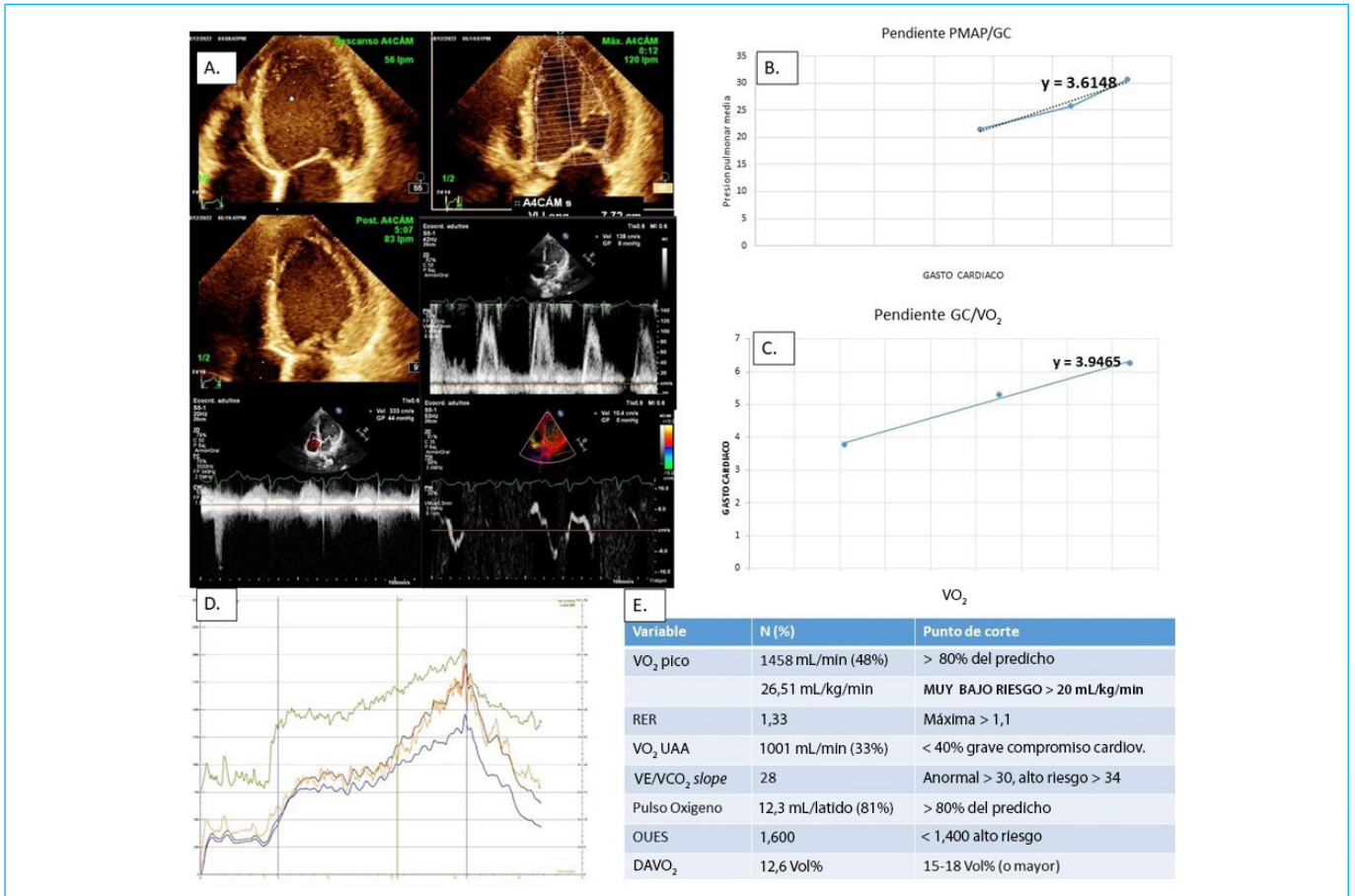


Figura 6. Ejemplo 1.

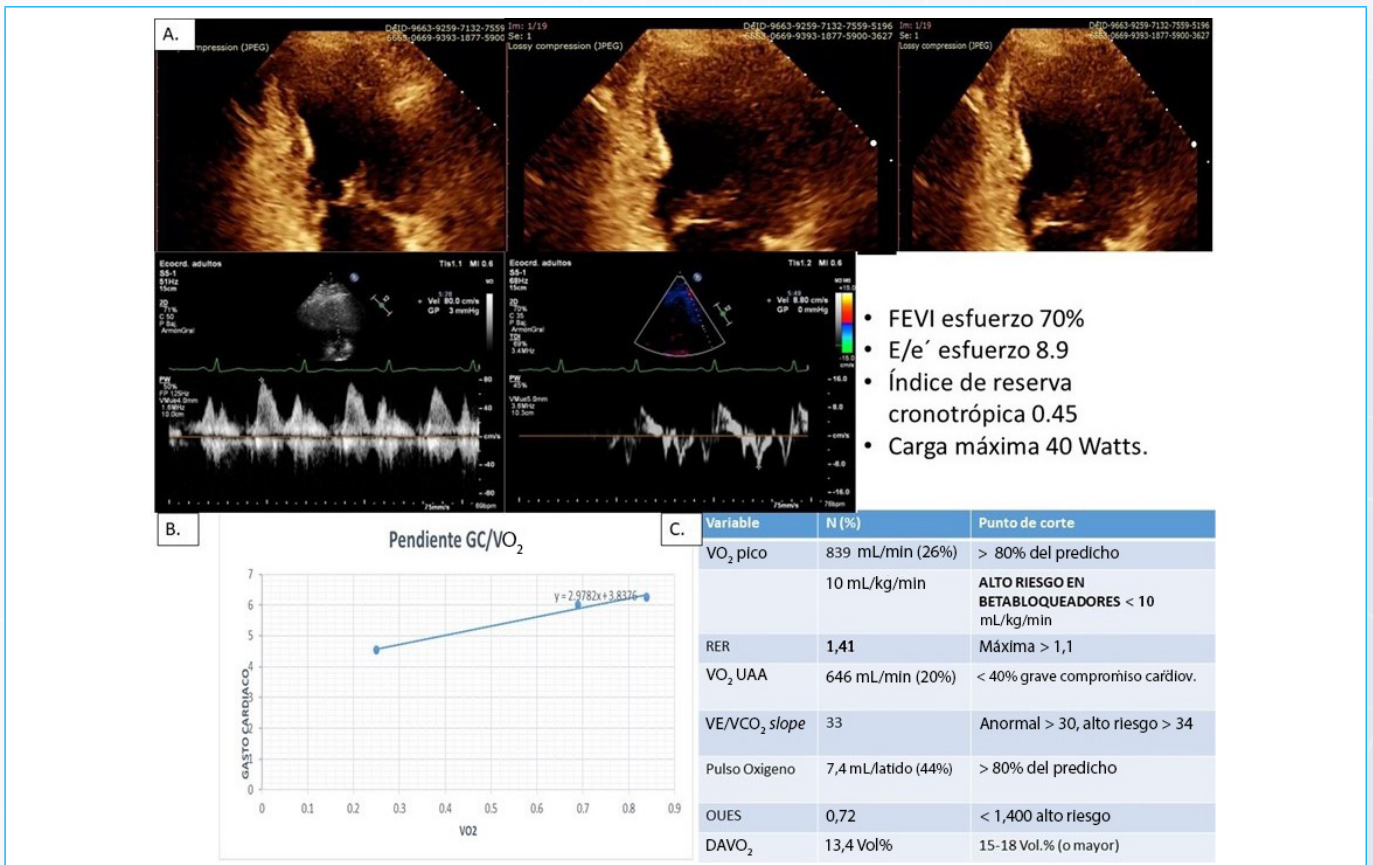


Figura 7. Ejemplo 2.

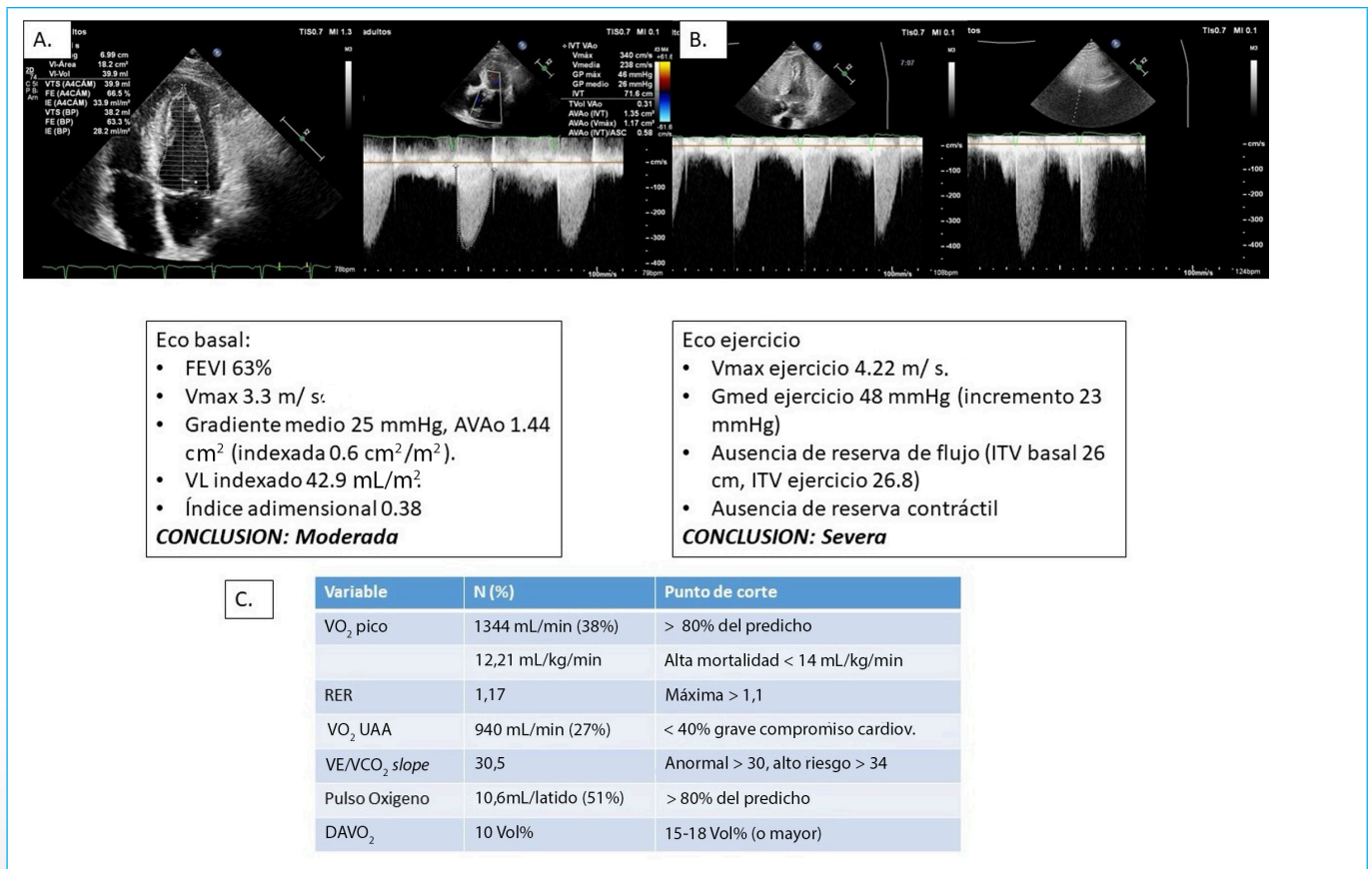


Figura 8. Ejemplo 3.

Las variables provenientes de su interpretación combinada permiten caracterizar mejor a los pacientes con IC, establecer los mecanismos de la intolerancia al ejercicio, precisar el diagnóstico de las causas de disnea de origen incierto, y optimizar las estrategias de tratamiento en pacientes en programa de rehabilitación cardiovascular.

Ideas para recordar

- La prueba de ejercicio cardiopulmonar brinda variables pronósticas muy sólidas en la evaluación de pacientes con enfermedad cardiovascular.
- La ecocardiografía de estrés suministra información sobre las características morfológicas, estructurales y funcionales cardíacas que interfieren en las manifestaciones clínicas de los pacientes.
- La integración de la prueba de ejercicio cardiopulmonar con la ecocardiografía de estrés proporciona una visión completa de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y permite la toma de decisión oportuna en diferentes escenarios.

Fuente de financiación

Los autores declaran que no existió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del artículo.

Bibliografía

1. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, *et al.*; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826fb946>
2. Verwerf J, Soens L, Wynants J, Meysman M, Jogani S, Plein D, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: relevance of a dedicated dyspnoea clinic. *Eur Heart J*. 2023 May 1;44(17):1544-1556. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad141>
3. Vannini L, Quijada-Fumero A, Martín MPR, Pina NC, Afonso JSH. Cardiopulmonary exercise test with stress echocardiography in COVID-19 survivors at 6 months follow-up. *Eur J Intern Med*. 2021;94:101-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.004>
4. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, Faria-Urbina M, Felsenstein D, Oaklander AL, *et al.* Insights from Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest*. 2021;160(2):642-651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.082with>
5. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, *et al.*; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e699. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>

6. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Healthy Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2283-2292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2166>
7. Franco C. Rol de las imágenes cardíacas en la indicación, seguimiento y resultado de la rehabilitación cardiovascular. En Wolf, Venegas, Franco, Peidro. *Imágenes Cardíacas en Cardiología del Ejercicio*. Distribuna 2024. p. 541-560
8. Wiecha S, Kasiak PS, Cieśliński I, Takken T, Palka T, Knechtle B, et al. External validation of VO₂max prediction models based on recreational and elite endurance athletes. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280897. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280897>
9. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. 23, 9 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01895-6>
10. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2Pt2):S49-55. doi: <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.129.2P2.S49>
11. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005;111(18):2313-8. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000164270.72123.18>
12. 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(2):354-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.014>
13. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):299-308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.042>
14. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00691-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00691-4)
15. Chiang WJ, Lee JT, Hung SY, Hsu PC, Chou CL. Prognostic Value of Body Surface Area-Adjusted Oxygen Uptake Efficiency Slope in Heart Failure Patients. *Acta Cardiol Sin*. 2024;40(3):322-330. doi: [https://doi.org/10.6515/ACS.202405_40\(3\).20240105A](https://doi.org/10.6515/ACS.202405_40(3).20240105A)
16. Pugliese NR, Fabiani I, Santini C, Rovai I, Pedrinelli R, Natali A, et al. (2019). Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the haemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez014>
17. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al.; American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. 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(3):329-43. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.184461>
18. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J*. 2000;139(1Pt1):78-84. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(00\)90312-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(00)90312-0)
19. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005;111(18):2313-8. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000164270.72123.18>
20. Guazzi M, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2008;129(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.05.028>
21. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1814-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.075>
22. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
23. Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest*. 1993 Nov;104(5):1378-83. doi: 10.1378/chest.104.5.1378. PMID: 8222791.) (Glaab, T., Taube, C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. 23, 9 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01895-6>
24. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
25. Picano E, Ciampi Q, Wierzbowska-Drabik K, Urluescu ML, Morrone D, Carpeggiani C. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0141-z>
26. Vignati C, Cattadori G. Measuring Cardiac Output during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_1):S48-S52. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-852FR>
27. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation*. 2013;127(10):1157-64. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463>
28. Verwerft J, Bertrand PB, Claessen G, Herbots L, Verbrugge FH. Cardiopulmonary Exercise Testing with Simultaneous Echocardiography: Blueprints of a Dyspnea Clinic for Suspected HFpEF. *JACC Heart Fail*. 2023;11(2):243-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.11.004>
29. Faulkner JA, Heigenhauser GF, Schork MA. The cardiac out-put-oxygen uptake relationship of men during graded bicycleergometry. *Med Sci Sports Exerc* 1977;9:148-154.
30. Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Itoh H, Takamoto T, et al. Cardiac out-put-O₂ uptake relation during incremental exercise in patients with previous myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(5):1713-9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.5.1713>
31. Jain CC, Borlaug BA. Performance and Interpretation of Invasive Hemodynamic Exercise Testing. *Chest*. 2020;158(5):2119-2129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.552>
32. Shimaie J, Sherez J, Aviram G, Megidish R, Viskin S, Halkin A, et al. Determinants of Effort Intolerance in Patients with Heart Failure: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. *JACC Heart Fail*. 2015;3(10):803-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.05.010>
33. Pugliese NR, De Biase N, Conte L, Gargani L, Mazzola M, Fabiani I, et al. Cardiac Reserve and Exercise Capacity: Insights from Combined Cardiopulmonary and Exercise Echocardiography Stress Testing. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(1):38-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.08.015>
34. Martens P, Herbots L, Timmermans P, Verbrugge FH, Dendale P, Borlaug BA, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing with Echocardiography to Identify Mechanisms of Unexplained Dyspnea. *J Cardiovasc Transl Res*. 2022;15(1):116-130. doi: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10142-8>
35. Baratto C, Caravita S, Faini A, Perego GB, Senni M, Badano LP, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol*. 2021;130(5):1470-1478. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00710.2020>