

# La prova da sforzo nella stratificazione prognostica

Cristina Opasich, Aurelia Criffo

Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Pavia

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 407-410)

Ricevuto il 30 novembre 1999; accettato il 30 gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Cristina Opasich

Divisione di Cardiologia  
Fondazione Salvatore  
Maugeri, IRCCS  
Centro Medico  
Via Ferrata, 4  
27100 Pavia  
E-mail: copasich@fsm.it

Nello scompenso cardiaco cronico il consumo di ossigeno di picco ( $\text{VO}_2$  picco) è un descrittore ma anche indicatore prognostico e decisionale. Il generico potere prognostico del  $\text{VO}_2$  picco è stato ripetutamente confermato in letteratura (e recentemente è stata pubblicata una revisione completa alla quale si rimanda<sup>1</sup>). Come indicatore decisionale, il  $\text{VO}_2$  picco compare nel primo *statement* della Bethesda Conference<sup>2</sup> e in altri studi, *statements* e linee guida come indicatore di eleggibilità alla lista di trapianto<sup>3-10</sup>.

Sono stati usati di volta in volta diversi punti di cut-off stratificativi: nello studio considerato la pietra miliare della validazione del potere prognostico del  $\text{VO}_2$  picco, Mancini et al.<sup>11</sup> hanno trovato che i pazienti con  $\text{VO}_2 \leq 10$  ml/kg/min avevano la peggiore prognosi. Gli altri strati proposti per la stratificazione del rischio erano  $> 10 \div 14$ ,  $> 14 \div 18$ ,  $> 18$  ml/kg/min. In altri lavori sull'indicazione al trapianto viene suggerito un unico punto di cut-off (14 ml/kg/min) perché i pazienti con un  $\text{VO}_2$  picco più alto mostravano una prognosi assai simile ai pazienti trapiantati<sup>10,12-14</sup>. L'applicazione dell'unico cut-off di 14 ml/kg/min che ben separa i pazienti ad alta o bassa probabilità di sopravvivenza è di utilizzo clinico corrente, perché semplifica le complessità presenti nel processo stratificativo prognostico dello scompenso.

La limitazione metodologica imposta nell'applicazione del valore numerico di  $\text{VO}_2$  picco è che questo possa essere tenuto in considerazione solo se la soglia anaerobica sia stata identificata, a garanzia che sia stato eseguito uno sforzo quasi massimale<sup>11,15</sup>. In realtà da uno studio su oltre 600 pazienti risulta che il  $\text{VO}_2$  picco  $\leq 10$  ml/kg/min è un indicatore di prognosi in-

fausta a breve termine, indipendentemente dalla determinazione, avvenuta o meno, della soglia anaerobica<sup>16</sup>. Questo risultato è importante, perché proprio nei pazienti con  $\text{VO}_2$  picco  $\leq 10$  ml/kg/min è assai difficile riconoscere la soglia anaerobica. Al contrario per tutti gli altri valori di  $\text{VO}_2$  l'identificazione della soglia è requisito fondamentale perché il potere prognostico del  $\text{VO}_2$  sia mantenuto. Se la soglia non si identificasse, a fini stratificativi è necessaria una ripetizione del test.

Un  $\text{VO}_2$  picco  $> 18$  ml/kg/min si è dimostrato in tutti gli studi un indicatore di buona prognosi a breve, medio e lungo termine (2 anni).

Contrariamente all'originale proposta di Mancini et al.<sup>11</sup> però in altri studi<sup>8,16,17</sup> non è emersa alcuna differenza stratificativa per valori di  $\text{VO}_2$  compresi tra  $> 10$  e  $< 18$  ml/kg/min. Sfortunatamente quest'area grigia è molto larga (~60% dell'intera popolazione). In questa fascia, viene così anche a perdersi il potere prognostico e decisionale del "numero magico" 14 ml/kg/min che si mantiene solo in una definizione dicotomica del  $\text{VO}_2$  picco.

L'applicazione di stessi cut-off per tutti i pazienti può peraltro sembrare semplicistica: Opasich et al.<sup>16</sup> hanno fatto un tentativo di individualizzare il contenuto prognostico del  $\text{VO}_2$  picco. Dal loro studio si ricava che per la stratificazione prognostica nei pazienti con scompenso severo è importante la presenza di una controindicazione clinica al test da sforzo (prognostica a breve termine e decisionale per un'eventuale terapia aggiuntiva oltre a quella farmacologica). Il  $\text{VO}_2$  picco invece non aggiunge contenuto prognostico nei pazienti in classe funzionale NYHA avanzata; lo aggiunge in coloro che meno sintomatici,

possono così essere stratificati in alto rischio ( $\text{VO}_2$  picco  $\leq 10$  ml/kg/min), basso rischio ( $\text{VO}_2$  picco  $> 18$  ml/kg/min), a rischio intermedio ( $\text{VO}_2$  picco  $> 10$ - $< 18$  ml/kg/min), ma non ulteriormente differenziabile all'interno della fascia di valori di  $\text{VO}_2$  picco. I pazienti in bassa classe funzionale con un  $\text{VO}_2$  picco  $\leq 10$  ml/kg/min hanno la stessa frequenza di eventi dei pazienti in classe funzionale più avanzata. In questi pazienti quindi la sola interpretazione dei sintomi poteva fuorviare, ritardando un processo decisionale invece attuale. I pazienti con un  $\text{VO}_2$  picco  $> 18$  ml/kg/min hanno una buona prognosi e il risultato è valido per almeno 2 anni, non rendendo necessario (salvo variazioni del quadro clinico) ripetere il test da sforzo con maggiore frequenza.

Questi dati sono applicabili solo ai soggetti di sesso maschile; per le donne infatti non sono state ancora pubblicate curve di sopravvivenza con un adeguato numero di soggetti per i vari strati. Pertanto quando il test da sforzo non è controindicato e il paziente è una donna, il  $\text{VO}_2$  picco ha scarso significato prognostico e decisionale; sono necessari studi più ampi di quelli finora pubblicati sulle donne scompensate per ottenere indicazioni cliniche pratiche.

Inoltre, considerando tutte le analisi di sopravvivenza pubblicate dal 1990 nelle quali sia incluso il  $\text{VO}_2$  picco, l'età media dei pazienti considerati variava da 49 a 59.5 anni<sup>1</sup>. Non vi sono dati relativi a pazienti più anziani o più giovani.

Nel nutrito gruppo di pazienti che mostrano un  $\text{VO}_2$  tra 10 e 18 ml/kg/min, è necessario quindi ricercare eventuali parametri additivi nel tentativo di migliorare la capacità stratificativa.

### Parametri additivi testati

Nel tentativo di offrire un contributo stratificativo al singolo individuo, va ricordata l'osservazione che un picco pressorio  $< 120$  mmHg ha mostrato possedere implicazioni prognostiche negative in pazienti con scompenso cardiaco moderato e ridotta capacità allo sforzo ( $\text{VO}_2$  picco  $< 14$  ml/kg/min)<sup>18</sup>.

La contemporanea misura dei parametri emodinamici durante test cardiopolmonare, e quindi il contemporaneo uso del valore di  $\text{VO}_2$  picco e dell'indice cardiaco al picco ad esempio, dovrebbe intuitivamente aiutare a meglio stratificare il rischio del paziente. Il primo infatti esprimerebbe la disfunzione periferica (vascolare, muscolare), metabolica e la motivazione, mentre il secondo rispecchierebbe la disfunzione cardiaca. In tal senso sono pubblicati fino ad ora risultati contrastanti, negativi nell'esperienza di Mancini et al.<sup>19</sup> nella quale nessun parametro emodinamico da sforzo mostrava potere prognostico additivo; positivi nello studio di Metra et al.<sup>20</sup> nel quale i pazienti con un  $\text{VO}_2$  medio di 15 ml/kg/min venivano ulteriormente significativamente stratificati dalla gettata cardiaca al massi-

mo sforzo, che così separava i pazienti con una solo lieve compromissione emodinamica da sforzo nonostante una ridotta tolleranza allo stesso.

Esprimere il  $\text{VO}_2$  picco come percentuale del  $\text{VO}_2$  normale o atteso dovrebbe migliorare il potere predittivo, perché verrebbero eliminate le possibili interferenze del sesso, del peso corporeo e, soprattutto, dell'età. Peraltro, i risultati pubblicati sono anche in questo caso contrastanti<sup>10,12,13</sup>. Le ragioni potrebbero essere legate alle deboli relazioni fra picco di  $\text{VO}_2$  ed età, le inferenze fra  $\text{VO}_2$  picco e fattori muscolari quali la massa, la forza muscolare, ed infine fattori psicologici.

Altri possibili parametri prognosticamente utili ricavabili durante un test cardiopolmonare, ma raramente immessi nelle analisi di sopravvivenza, sono la soglia anaerobica<sup>17</sup>, la relazione  $\text{VO}_2$ /carico di lavoro e la cinetica del  $\text{VO}_2$  durante sforzo<sup>21</sup>, e durante recupero<sup>22</sup>, lo slope ventilazione/produzione di anidride carbonica<sup>23,24</sup>. Fino ad oggi i dati su questi parametri sono scarsi, ma questi indici sono facilmente determinabili durante test cardiopolmonare e meritevoli di considerazione, specie in quei pazienti appartenenti alla zona grigia.

Infine, è ipotizzabile un buon potere stratificativo a medio termine del valore della modifica di  $\text{VO}_2$  picco nel tempo, in test ripetuti, ma i risultati degli studi finora pubblicati sono ancora contrastanti. Sui sopravvissuti al primo test infatti l'andamento al successivo si è dimostrato utile a fini prognostici e decisionali nel lavoro di Stevenson et al.<sup>4</sup>, inutile nel lavoro di Gullestad et al.<sup>25</sup>. Entrambe le esperienze si riferiscono a pazienti con scompenso severo, considerati per trapianto cardiaco. Nel primo lavoro i pazienti che miglioravano il  $\text{VO}_2$  picco di 2 ml/kg/min avevano una prognosi eccellente. Nel secondo invece non vi erano differenze di sopravvivenza fra coloro che incrementavano o meno il  $\text{VO}_2$  picco tollerato. I risultati opposti tratti da questi due studi suggeriscono la necessità di ulteriori esperienze. È infatti da sottolineare l'interesse di un'analisi che non si limiti alla fotografia statica del paziente in un momento, ma ne consideri l'evoluzione e quindi anche la risposta alla terapia farmacologica e non.

### Potere prognostico della tolleranza all'esercizio

Poiché il  $\text{VO}_2$  picco e il tempo di esercizio dovrebbero correlare linearmente durante sforzo, ci si dovrebbe attendere che queste due variabili possano essere egualmente utilizzate come indicatori prognostici e decisionali, ma così non sembrava confermato da alcuni studi<sup>20,25</sup>. Recentemente, Myers et al.<sup>17</sup> hanno confrontato i watt tollerati durante una prova al cicloergometro e il picco di  $\text{VO}_2$  raggiunto. Entrambi gli indicatori si sono mostrati predittori significativi all'analisi univariata (anche se il picco di  $\text{VO}_2$  era più potente), ma all'analisi multivariata solo il picco di  $\text{VO}_2$  prediceva la morte.

I dati finora pubblicati quindi confermerebbero che la correlazione lavoro esterno/ $\text{VO}_2$  è, nei pazienti con scompenso, imprecisa, influenzata dal protocollo di esercizio e dalle abitudini del paziente ad eseguire il tipo di sforzo utilizzato. La misura diretta del  $\text{VO}_2$  è ancora oggi necessaria a fini stratificativi prognostici; il valore del  $\text{VO}_2$  picco, ben contestualizzato nella situazione clinica, rappresenta una componente essenziale del profilo di rischio del paziente con scompenso.

### Potere prognostico della distanza percorsa durante un test del cammino

Nello studio del SOLVD Registry<sup>26</sup>, che includeva 833 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso lieve-moderato, la performance al test dei 6 min risultava un predittore indipendente di eventi in un'analisi multivariata che non includeva il  $\text{VO}_2$  picco.

Successivamente, Roul et al.<sup>27</sup> hanno effettuato un'analisi di sopravvivenza su 121 pazienti: coloro che mostravano la capacità di percorrere  $\leq 300$  m in 6 min avevano effettivamente una prognosi significativamente peggiore di coloro che camminavano di più senza sintomi. In questo lavoro però il risultato al test dei 6 min non mostrava più alcun potere prognostico indipendente quando veniva testato in un'analisi multivariata insieme con il  $\text{VO}_2$  picco la classe funzionale NYHA e la frazione di eiezione.

In un altro studio condotto su 45 pazienti con scompenso severo il risultato al test dei 6 min non predicava la prognosi, al contrario del  $\text{VO}_2$  picco<sup>28</sup>.

Nell'esperienza di Opasich et al.<sup>29</sup> su 215 pazienti la distanza percorsa durante test dei 6 min all'analisi univariata si è mostrata un significativo predittore di morte cardiaca e trapianto urgente (e non di sola morte cardiaca); quando testata in un'analisi multivariata insieme con il  $\text{VO}_2$  picco o con la classe funzionale NYHA non mostrava più alcun potere prognostico indipendente.

Sembra pertanto che il risultato del test dei 6 min non aggiunga potere prognostico alla più semplice classificazione NYHA o alla più completa misura del  $\text{VO}_2$  picco tollerato.

### Bibliografia

1. Myers J, Gullestad L. The role of exercise testing and gas-exchange measurement in the prognostic assessment of patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 145-55.
2. Hunt SA. Cardiac transplantation: the 24th Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1-64.
3. Stevenson L, Steimle A, Chelimsky-Fallick C, et al. Outcomes predicted by peak oxygen consumption during evaluation of 333 patients with advanced heart failure. (abstr) *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-94.
4. Stevenson LW, Steimle A, Fonarow G, et al. Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 163-70.
5. Singer A, Vagellos R, Wilson K, Nejedly M, Fowler M. Measurement of maximal oxygen consumption is of value in the selection of patients for cardiac transplantation. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (Suppl A): A57.
6. Stevenson LW. Selection and management of candidates for heart transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 166-73.
7. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3593-612.
8. Kao W, Winkel E, Costanzo MR. Candidate evaluation and selection for heart transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 159-68.
9. Miller L, Kuno S, Young J, Stevenson L, Loh E, Costanzo MR. Report of the Consensus Conference on Candidate selection for heart transplantation 1993. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 562-71.
10. Aaronson KD, Mancini DM. Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure? *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 981-9.
11. Mancini DM, Kussmaul W, Edmunds LH, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
12. Roul G, Moulichon ME, Bareiss P, et al. Exercise peak  $\text{VO}_2$  determination in chronic heart failure: is it still of value? *Eur Heart J* 1994; 15: 495-502.
13. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-52.
14. Pina IL. Optimal candidates for heart transplantation: is 14 the magic number? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 436-7.
15. Ramos-Barbon D, Fitchett D, Gibbons WJ, et al. Maximal exercise testing for the selection of heart transplantation candidates: limitation of peak oxygen consumption. *Chest* 1999; 115: 410-7.
16. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 766-75.
17. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 286-93.
18. Osada N, Chaitman B, Miller L, et al. Cardiopulmonary exercise testing identified low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 577-82.
19. Mancini D, Katz S, Donchez L, Aaronson K. Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2492-6.
20. Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, et al. Use of cardiopulmonary monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 943-50.
21. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Schalcher C, et al. Prognostic significance of oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 741-4.
22. De Groote P, Millaire A, Decoulx E, et al. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 168-75.

23. Mc Gowan G, Janosko K, Cecchetti A, et al. Exercise-related ventilatory abnormality and survival in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1264-6.
24. Chua T, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-90.
25. Gullestad L, Myers J, Ross H, et al. Serial exercise testing and prognosis in selected patients considered for cardiac transplantation. *Am Heart J* 1998; 135: 221-9.
26. Bittner V, Weiner D, Yusuf S, et al, for the SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-7.
27. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998; 136: 449-57.
28. Cahalin L, Mathier M, Semigran M, Dec W, Di Salvo T. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-32.
29. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Six-minute walked distance in moderate-to-severe heart failure patients is a descriptor but not a prognostic nor a decisional indicator. (abstr) In: *Proceedings Heart Failure Update*. Goteborg, 1998: 70.