

# Ruolo della valutazione clinica e dei test funzionali per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco cronico

Antonello Gavazzi<sup>1</sup>, Maria Antonietta Cicoira<sup>2</sup>, Massimo Piepoli<sup>3</sup>, Giovanni Pulignano<sup>4</sup>, Angela Beatrice Scardovi<sup>5</sup>, Maurizio Volterrani<sup>6</sup>, Michele Senni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare Clinico e di Ricerca, Ospedali Riuniti, Bergamo, <sup>2</sup>S.C. di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Verona, <sup>3</sup>S.C. di Cardiologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, <sup>4</sup>U.O. di Cardiologia-UTIC, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma, <sup>5</sup>S.C. di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma, <sup>6</sup>U.O. di Riabilitazione Cardiologica, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

## Key words:

Cardiopulmonary exercise test;  
Frailty;  
6-Minute walking test;  
Prognostic scores.

Clinical assessment is crucial to monitor chronic heart failure (HF) patients. It allows to tailor follow-up based on clinical severity, symptoms, quality of life and life expectancy. Risk scores, a useful tool for synthetic assessment of patients and intercenter standardization, should be easy to calculate and consider both cardiac conditions and comorbidities. In the elderly, clinical assessment should include indexes of disability and frailty, mandatory to tailor follow-up appropriately. Clinical data should be complemented by objective measures of functional capacity using exercise testing. Exercise tolerance, a comprehensive index of body function, is a pivotal prognostic predictor. The 6-min walking test is simple, well accepted by patients, and provides an objective documentation of exercise tolerance in subjects who cannot perform a maximal stress test. However, there is no evidence to support its role for risk stratification. While the cardiopulmonary exercise test has a definite role in the selection of heart transplant candidates, it also provides important information for risk stratification of the general HF population, the main prognostic predictors being maximal oxygen consumption, periodic breathing, and an enhanced ventilatory response to exercise.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 2): 85-165)

© 2010 AIM Publishing Srl

## Per la corrispondenza:

Dr. Antonello Gavazzi

Dipartimento  
Cardiovascolare Clinico  
e di Ricerca  
Ospedali Riuniti  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo  
E-mail: agavazzi@  
ospedaliriuniti.bergamo.it

La valutazione clinica rappresenta un aspetto fondamentale del follow-up del paziente affetto da scompenso cardiaco (SC) cronico e permette di personalizzarne le modalità di esecuzione in base alla gravità del quadro clinico, alla sintomatologia, alla qualità e all'aspettativa di vita in modo da ottimizzare i risultati. I dati clinici che devono essere presi in considerazione riguardano l'età, l'eziologia e la severità della cardiopatia, le patologie extracardiache concomitanti, la storia di instabilizzazioni dello SC, quali per esempio il numero di ricoveri per SC, la classe funzionale NYHA e la capacità funzionale, obbiettata mediante test di laboratorio, quali il test del cammino e il test cardiopolmonare (CPX).

## La valutazione prognostica

La valutazione prognostica, riconosciuta dalle linee guida come elemento fondamentale nella gestione del paziente con SC, ha lo scopo di stimare per il singolo soggetto, nella maniera più precisa possibile, il rischio di eventi sfavorevoli in un arco temporale ben definito<sup>1</sup>.

Lo SC ha una prognosi estremamente variabile, con tassi annui di mortalità riportati in

letteratura dal 5% al 75%: è quindi indispensabile disporre di uno strumento che permetta al clinico di valutare in maniera semplice e rapida il profilo individuale di rischio. Numerosi lavori scientifici hanno prodotto evidenze a favore del significato prognostico indipendente di oltre 60 parametri clinici, demografici, funzionali, emodinamici, neuroendocrini ed elettrofisiologici. Emerge la necessità di un sistema di valutazione non complicato, che tenga in considerazione contemporaneamente più parametri, non solo relativi alle condizioni cardiache, ma anche alle comorbidità, che sono particolarmente frequenti negli anziani e che possono condizionare in maniera importante l'evoluzione della sindrome.

I modelli di stratificazione prognostica nello SC pubblicati in letteratura si riferiscono per lo più a pazienti affetti da disfunzione sistolica, ospedalizzati o selezionati, come i candidati al trapianto cardiaco, o i soggetti arruolati in studi clinici randomizzati<sup>2-11</sup>. Si tratta di casistiche di età media non avanzata, prevalentemente di sesso maschile, che non presentano comorbidità, quindi poco rappresentative dei pazienti osservati nella pratica clinica quotidiana. Mentre molti studi hanno dimostrato il valore predittivo delle variabili relative alle condizioni cardiache, decisamen-

**Punti chiave**

- I dati clinici salienti per la personalizzazione del follow-up sono l'età, l'eziologia e la severità della cardiopatia, le patologie extracardiache concomitanti, la storia di instabilizzazioni dello scompenso cardiaco (SC), la classe funzionale NYHA e la capacità funzionale, obiettivata mediante test di laboratorio.
- L'impiego di uno score prognostico, utile per la standardizzazione e la sintesi della valutazione clinica, deve fondarsi su considerazioni di praticabilità e di rappresentatività nel contesto specifico.
- Nell'anziano la stima della prognosi deve includere dimensioni come disabilità e fragilità.
- La classificazione NYHA, benché semplice e ad alta valenza prognostica, è soggettiva e poco riproducibile per un'accurata stratificazione del paziente soprattutto per le classi intermedie II-III.
- Il test del cammino può essere proposto per la valutazione oggettiva della tolleranza allo sforzo in soggetti non in grado di effettuare un test massimale, ma non ci sono evidenze per il suo uso come indice prognostico in alternativa al test cardiopolmonare.
- Parametri derivabili dal test cardiopolmonare, come il consumo massimo di ossigeno, la risposta iperventilatoria e il respiro periodico durante esercizio, forniscono rilevanti informazioni per la stratificazione prognostica anche nella popolazione generale con SC.

te meno numerosi sono quelli che hanno valutato l'impatto prognostico delle comorbidità. L'esigenza di un impiego specifico per il paziente ambulatoriale restringe ulteriormente il numero di score disponibili.

**Gli score clinici**

Alcuni noti modelli di stratificazione prognostica, quali l'Heart Failure Risk Scoring System<sup>2</sup> o proposti da studi quali l'ESCAPE<sup>10</sup> o da indagini, come l'Euro Heart Failure Survey<sup>12</sup>, sono stati derivati e validati in coorti di pazienti ospedalizzati per SC acuto. Non vengono pertanto discussi in questa revisione perché non utilizzabili per la personalizzazione del follow-up dei pazienti con SC cronico.

L'indice di Charlson, proposto originariamente in pazienti oncologici, è stato successivamente largamente impiegato per stratificare la prognosi in medicina interna nei pazienti ricoverati anche per patologie non oncologiche, sulla base della considerazione del forte impatto delle comorbidità<sup>13</sup>. Il punteggio, calcolato in base all'età e all'eventuale presenza di 20 condizioni patologiche differenti (Tabella 1), non è stato originariamente validato in pazienti con SC.

L'Heart Failure Survival Score (HFSS, <http://www.anmco.it/aree/elenco/scompenso/utility>), validato in una popolazione di pazienti ambulatoriali con SC avanzato in valutazione per trapianto cardiaco, combina, nel modello non invasivo, 7 parametri: consumo miocardico di ossigeno di picco (pVO<sub>2</sub>), frazione di eiezione, frequenza cardiaca a riposo, durata del QRS, pressione arteriosa, sodiemia ed eziologia dello SC<sup>4</sup>. Sulla base dello score ottenuto i pazienti vengono classificati in tre gruppi: a basso rischio (HFSS  $\geq 8.10$ ), medio rischio (HFSS 7.2-8.09) ed alto rischio (HFSS

**Tabella 1.** Indice di Charlson<sup>13</sup>.

Variabili	Punteggio
1. Età	1 punto per ogni decade >40
2. Scompenso cardiaco	1
3. Infarto miocardico	1
4. Vasculopatia periferica	1
5. Patologia cerebrovascolare	1
6. Demenza	1
7. Patologia polmonare cronica lieve	1
8. Patologia polmonare cronica	1
9. Diabete	1
10. Epatopatia lieve	1
11. Ulcera peptica	1
12. Malattia reumatica	1
13. Emiplegia/paraplegia	2
14. Diabete complicato	2
15. Disfunzione renale moderata/severa	2
16. Tumori solidi	2
17. Linfoma	2
18. Leucemia	2
19. Epatopatia moderata/severa	3
20. AIDS	6
21. Metastasi	6

$\leq 7.19$ ), con sopravvivenza libera da eventi a 12 mesi rispettivamente del 93 $\pm$ 2%, 72 $\pm$ 5% e 43 $\pm$ 7%. Uno studio successivo ha dimostrato che il trapianto cardiaco aumenta la sopravvivenza nel solo gruppo ad alto rischio, mentre negli altri gruppi non migliora significativamente la prognosi<sup>14</sup>. L'applicazione nella pratica clinica quotidiana è notevolmente limitata perché è stato validato in pazienti con SC avanzato e richiede la misurazione del pVO<sub>2</sub>.

Dal database dello studio clinico randomizzato CHARM, relativo a 7599 pazienti affetti da SC con e senza disfunzione sistolica, è stato derivato uno score prognostico basato su dei coefficienti relativi a 21 variabili indipendenti relative a età, sesso, anamnesi, obiettività clinica e a diverse comorbidità<sup>8</sup>. Tuttavia questo metodo di calcolo in base ad una serie di coefficienti non è semplice ed appare poco proponibile nella pratica clinica quotidiana.

Più recentemente è stato proposto un altro score prognostico, il Seattle Heart Failure Model, basato sulla combinazione di numerose variabili cliniche e laboratoristiche, che tiene conto della terapia farmacologica, ed è calcolabile on-line (<http://www.SeattleHeartFailureModel.org>)<sup>9</sup>. Lo score deriva dalla popolazione dello studio PRAISE ed è stato validato prospetticamente in cinque ulteriori casistiche, su un totale di 9942 pazienti con SC di età dai 14 ai 100 anni, in tutte le classi funzionali NYHA, in prevalenza con disfunzione sistolica, ma con una quota, seppure bassa (meno di 300 pazienti) con frazione di eiezione preservata. L'accuratezza diagnostica del modello è risultata buona in tutti questi gruppi, con un'area sotto la curva (AUC) ROC per la sopravvivenza ad 1 anno compresa tra 0.75 e 0.81, e con elevate correlazioni tra sopravvivenza predetta ed osservata. Anche per il Seattle Heart Failure Model le critiche maggiori riguardano l'età media relativamente giovane, la scarsa rappresentazione del sesso femminile e l'esclusione dei pazienti con comorbidità. Recentemente questo modello è stato validato in una casistica indipendente, non facente parte di uno studio clinico controllato, di 4077 pazienti con SC

in dimissione dall'ospedale<sup>15</sup>. I test statistici hanno confermato che il modello è abbastanza soddisfacente, con AUC per la mortalità a 1 anno di 0.70 (intervallo di confidenza al 95% 0.66-0.70). I risultati erano meno validi nei pazienti di età >75 anni (n = 1339), con defibrillatore automatico impiantabile (n = 693) e con frazione di eiezione >40% (n = 1634). Il peptide natriuretico cerebrale (BNP) aveva un valore additivo per la predizione della prognosi a 1 anno, ma determinava un incremento dell'AUC di solo 0.05.

Il MUSIC Risk score, basato su variabili non invasive individuate in una coorte di 992 pazienti consecutivi ambulatoriali affetti da SC seguiti per una mediana di 44 mesi, ha costruito 4 modelli finali (Tabella 2) che combinano in maniera diversa 10 predittori prognostici indipendenti: pregresso evento aterosclerotico vascolare, dimensioni atriali sinistre >26 mm/m<sup>2</sup>, frazione di eiezione ≤35%, fibrillazione atriale, blocco completo di branca sinistra o ritardo di conduzione intraventricolare, tachicardia ventricolare non sostenuta o frequenti battiti ectopici ventricolari, filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, iponatriemia ≤138 mEq/l, porzione N-terminale del proBNP >1000 ng/l e livelli aumentati di troponina serica<sup>16</sup>. Le critiche maggiori riguardano la netta prevalenza del sesso maschile, la bassa età media (65 anni), l'insufficiente rappresentazione delle comorbilità nella casistica di derivazione e la complessità di calcolo, anche nella forma *user-friendly*.

L'indice CVM-HF (CardioVascular Medicine-Heart Failure) ha cercato di superare i limiti dei modelli precedentemente discussi. L'indice è stato ottenuto in una popolazione di 807 pazienti con SC di diversa gravità, elevata prevalenza di comorbilità (80% >1 comorbilità), valutati in diversi contesti clinici (alla dimissione dopo un episodio acuto, in ambulatorio, o in follow-up domiciliare da parte del medico di medicina generale)<sup>17</sup>. La mortalità ad 1 anno era 22.3% nella coorte di derivazione e 20.3% nella coorte di validazione. Lo score calcolato dalla somma dei punteggi attribuiti dal modello multivariato a 13 parametri, 6 cardiaci e 7 non cardiaci, riportati in Tabella 3, ha una buona accuratezza prognostica (AUC ROC per la mortalità ad 1 anno di 0.821) e permette di classificare la popolazione in

**Tabella 3.** L'indice CardioVascular Medicine-Heart Failure<sup>17</sup>.

	Punteggio
Valutazione del rischio non cardiaco	
Età	1 per ogni decade >40
Anemia	1
Ipertensione 1	
BPCO	1
Diabete complicato	2
Insufficienza renale moderata/severa	2
Tumore metastatizzato/2 tumori	6
Valutazione del rischio cardiaco	
No betabloccanti	1
No ACE-inibitori	1
Classe NYHA III o IV	4
FE ≤20%	2
Valvulopatia severa	2
Fibrillazione atriale	1

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; FE = frazione di eiezione.

quattro categorie di rischio: basso (*score* <6), medio (*score* 6-11), alto (*score* 12-16), molto alto (*score* ≥17), con tassi di mortalità per tutte le cause a 12 mesi rispettivamente del 4%, 32%, 63% e 93%.

Il calcolo del CVM-HF si basa su variabili non invasive, facili da raccogliere e ampiamente disponibili, sia alla dimissione che durante valutazione ambulatoriale, è semplice e non richiede l'accesso ad Internet. Nei modelli di derivazione e di validazione sono stati inclusi pazienti anziani, generalmente non rappresentati nelle serie cardiologiche, ma seguiti dagli internisti o dai geriatri, popolazioni in cui l'impatto delle comorbilità rispetto alle variabili cardiache potrebbe essere anche maggiore. Inoltre, l'inserimento del trattamento farmacologico, in particolare il non uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o di betabloccanti, aggiunge valore pratico all'indice prognostico.

Nella Tabella 4 è riportato il confronto tra i vari score prognostici proposti per pazienti ambulatoriali con SC cronico per quanto riguarda in particolare inclusione di sesso

**Tabella 2.** MUSIC Risk score<sup>16</sup>, punteggio predittivo di mortalità.

	Mortalità			
	Totale	Cardiaca	Deficit di pompa	Improvvisa
Precedente EAV	3	3		8
Dimensioni AS >26 mm/m <sup>2</sup>	8	9	9	11
Frazione di eiezione ≤35%	5	5	5	
Fibrillazione atriale	3			
BB sinistra o RCIV			7	
BEV frequenti o TVNS	3	4		7
FGR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	4	4	5	
Iponatriemia ≤138 mEq/l	3	3	4	
NT-proBNP >1000 ng/l	7	7	10	7
Troponina positiva	4	5	7	
Punteggio massimo	40	40	40	40
Alto rischio se score >	20	20	20	20

AS = atrio sinistro; BB = blocco di branca; BEV = battiti ectopici ventricolari; EAV = evento aterosclerotico vascolare; FGR = filtrato glomerulare renale; NT-proBNP = porzione N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale; RCIV = ritardo di conduzione intraventricolare; TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta.

**Tabella 4.** Score prognostici nello scompenso cardiaco.

Score	Età media (anni)	Donne (%)	Contesto	Variabili cardiache	Comorbidità	AUC a 1 anno
(Heart Failure Survival Score (HFSS) <sup>4</sup>	51	20	SC avanzato per inserimento lista trapianto cardiaco	Eziologia Frequenza cardiaca a riposo Pressione arteriosa Durata QRS Frazione di eiezione Sodiemia VO <sub>2</sub> di picco	No	0.79
CHARM <sup>8</sup>	66	29	Studio clinico randomizzato	Pregresse ospedalizzazioni per SC Pregresso infarto Classe NYHA Congestione periferica/polmonare Pressione arteriosa Frequenza cardiaca a riposo BB Fibrillazione atriale Cardiomegalia Insufficienza mitralica Frazione di eiezione	Diabete Tabagismo	0.75 (a 2 anni)
Seattle Heart Failure Model <sup>9</sup>	53-71	20-31	Studio clinico randomizzato	Eziologia ischemica Classe NYHA Pressione arteriosa Frazione di eiezione Durata QRS Presenza di dispositivi Terapia farmacologica anti-SC	Anemia	0.73
MUSIC <sup>16</sup>	65	27	SC ambulatoriale	Pregresso evento aterosclerotico vascolare Dimensioni atriali sinistre Frazione di eiezione Fibrillazione atriale BB sinistra o RCIV TVNS o BEV Sodiemia NT-proBNP Troponina serica	Insufficienza renale	0.76
CardioVascular Medicine-Heart Failure (CVM-HF) <sup>17</sup>	71	41	SC cronico - in dimissione (44%) - ambulatoriale (38%) - domiciliare (18%)	Classe NYHA No betabloccanti No ACE-inibitori Frazione di eiezione Valvulopatia Fibrillazione atriale	Anemia Ipertensione BPCO Diabete complicato Insufficienza renale Tumore metastatizzato	0.82

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; AUC = area sotto la curva; BB = blocco di branca; BEV = battiti ectopici ventricolari; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; NT-proBNP = porzione N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale; RCIV = ritardo di conduzione intraventricolare; SC = scompenso cardiaco; TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta; VO<sub>2</sub> = consumo miocardico di ossigeno.

femminile, variabili cardiache e comorbidità, con evidenziati i valori di AUC per la mortalità a 1 anno.

In conclusione, gli score di rischio nella valutazione prognostica del paziente con SC cronico rappresentano un utile approccio di standardizzazione e sintesi a supporto di un attento giudizio clinico. La scelta dello strumento dovrebbe basarsi su considerazioni di praticabilità e di rappresentatività nello specifico contesto di valutazione.

#### **Gli score nel paziente anziano**

La caratteristica peculiare del paziente anziano con SC è rappresentata dall'eterogeneità del quadro clinico, in cui convergono dinamicamente gli effetti delle cardiopatie,

del processo di invecchiamento cardiovascolare, delle comorbidità e dei fattori socio-ambientali<sup>18</sup>. La prognosi degli anziani con SC è significativamente peggiore di quella dei pazienti di mezza età, con una più elevata mortalità ospedaliera e a distanza. Nel Registro IN-CHF, condotto in centri cardiologici, la mortalità a 1 anno dei soggetti di età >75 anni era del 25% e l'età era un potente fattore predittivo indipendente di mortalità, con aumento del rischio del 3% per anno<sup>19</sup>. Negli anziani di questo registro, in cui erano considerate solo variabili anagrafiche e cliniche, i principali predittori indipendenti di morte erano i ricoveri per SC nell'anno precedente, l'ipertensione e la classe funzionale NYHA avanzata ma non la frazione di eiezione, la fi-

brillazione atriale e valori di creatinina serica  $>2.5$  g/dl. Rispetto ai pazienti più giovani negli anziani la morte per deficit di pompa era più comune (33.5 vs 25.2%) e la morte improvvisa meno frequente (17.6 vs 26.1%), mentre non vi erano differenze di mortalità per causa non cardiaca (13.2 vs 14.9%). Negli anziani è relativamente frequente lo SC con normale funzione sistolica, che è associato a una prognosi forse migliore a breve, ma simile a lungo termine rispetto allo SC con funzione sistolica ridotta<sup>20,21</sup>.

I pazienti anziani presentano nel 60% dei casi comorbidità extracardiache, che rivestono spesso un ruolo prognostico indipendente a breve e a lungo termine<sup>22</sup>. Oltre a patologie specifiche, quali insufficienza renale, diabete, anemia o broncopneumopatia cronica ostruttiva, sono frequenti condizioni legate all'età, come deficit cognitivo, problemi di deambulazione, incontinenza, e depressione. Indipendentemente dai meccanismi eziopatogenetici, il deficit cognitivo nel paziente anziano affetto da SC si è dimostrato un potente predittore di disabilità e di mortalità, sia a breve che a lungo termine<sup>23</sup>. Negli anziani ospedalizzati con SC anche la carenza di rapporti sociali ed affettivi costituisce un potente predittore di eventi cardiovascolari nell'anno successivo al ricovero<sup>24</sup>.

Negli ultimi anni si è fatto progressivamente strada il concetto che, in pazienti così complessi, la stima della prognosi debba essere necessariamente multifattoriale e sono state incluse nel processo decisionale nuove dimensioni, come comorbidità, disabilità e fragilità. La disabilità rappresenta la conseguenza degli esiti dei vari processi morbosi e di condizioni età-correlate sul grado di autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza nelle stesse.

La fragilità nell'anziano è un'entità multidimensionale che risulta dalla coesistenza di polipatologia, scarsa capacità funzionale, senso di stanchezza, ipotrofia muscolare, problemi di deambulazione e di equilibrio, basso indice di massa corporea, deficit cognitivo e problemi socio-ambientali e rappresenta la perdita di riserva funzionale in diversi organi e sistemi<sup>25</sup>. Il soggetto fragile, in sintesi, è vulnerabile, presenta una ridotta risposta agli agenti stressogeni e ha quindi un più alto rischio di prognosi avversa e di sviluppo di disabilità.

L'impatto della fragilità sulla sopravvivenza è stato dimostrato in uno studio su una coorte di 190 pazienti ultrasettantenni (età media 77 anni, 53.7% maschi) con SC stabile ed in terapia ottimizzata<sup>26</sup>. La fragilità veniva definita in base a un semplice score da 0 a 4 dalla somma di sole 3 variabili: deficit cognitivo (Mini Mental State Examination), disturbi della deambulazione e incontinenza urinaria. La fragilità (score 2-4), presente nel 40%, incrementava significativamente la mortalità a 1 anno al crescere dello score (14.9%, 30.2%, 54.5%, 100%). All'analisi multivariata, l'età avanzata, una frazione di eiezione  $<20\%$ , una pressione sistolica  $<100$  mmHg, l'anemia, l'assenza di terapia betabloccante e la presenza di fragilità erano predittori indipendenti di morte. Questi studi, seppur condotti in coorti relativamente piccole di pazienti, suggeriscono che la fragilità è frequente nei pazienti con SC e rappresenta un potenziale predittore prognostico indipendente.

I dati degli studi più recenti sono a favore dell'impiego di strumenti standardizzati di valutazione multidimensio-

nale utili per l'inquadramento iniziale del paziente anziano, per affinare la prognosi e migliorare il processo decisionale, in particolare nella scelta della modalità più costo-efficace di follow-up dopo un ricovero per SC.

In conclusione, nei pazienti anziani con SC la stratificazione prognostica presenta aspetti peculiari e specifici, per i quali, sulla base delle evidenze disponibili, la valutazione multidimensionale potrebbe consentire una più accurata stratificazione prognostica, l'attivazione di percorsi assistenziali più funzionali per la selezione del tipo di cura appropriato. Il modello sarà di tipo convenzionale per soggetti non fragili con autonomia conservata, di tipo interdisciplinare per anziani più o meno fragili, o di tipo domiciliare/palliativo per gli anziani più fragili e rivolto al controllo della sintomatologia e al mantenimento della migliore qualità di vita e di indipendenza possibile<sup>27</sup>. Questo modello, da validare in ampi studi multicentrici con durata adeguata del follow-up, potrebbe essere sperimentato nella selezione dei pazienti candidabili a procedure ad alta tecnologia e ad alto assorbimento di risorse, quali la chirurgia dello SC o l'impianto di dispositivi.

## La valutazione della capacità funzionale

Nello SC, la capacità di esercizio fisico, espressione dell'efficienza dell'intero organismo, è un indice prognostico della massima importanza. La sua esatta valutazione ha un elevato valore sia per lo studio dei meccanismi fisiopatologici responsabili della limitazione funzionale che per una gradazione della severità dello SC<sup>28</sup>.

Se la classificazione NYHA è un metodo semplice e dotato sicuramente di valore prognostico, l'elevata soggettività e la ridotta riproducibilità ne limitano l'applicazione per un'accurata stratificazione del paziente con SC, soprattutto per quanto riguarda le classi intermedie II e III che raccolgono la grande maggioranza dei pazienti.

### Il test del cammino

Il test dei 6 min (*6-minute walking test*, 6MWT) è un test sottomassimale e fornisce una indicazione abbastanza precisa sulla capacità di svolgere le attività quotidiane<sup>29</sup>. Per la sua semplicità e rapidità di esecuzione, il bassissimo costo e l'ottima tollerabilità da parte dei pazienti, il 6MWT è largamente diffuso, soprattutto in Nord America, ed è stato utilizzato anche in trial multicentrici, sia per la stratificazione prognostica che per la valutazione dell'efficacia di nuovi agenti terapeutici. Tuttavia esso fornisce solo una misura, cioè la distanza percorsa camminando in un periodo di 6 min e non è in grado di derivare un'informazione fisiopatologicamente completa dei meccanismi responsabili della precoce comparsa di dispnea e affaticamento.

Data la ridotta riproducibilità, soprattutto fra il primo ed il secondo test, è necessario seguire un protocollo standardizzato in ciascun centro<sup>30</sup>. Poiché è comune osservare per test ripetuti un aumento della distanza percorsa, viene generalmente consigliato di effettuare almeno un test preliminare per familiarizzare il paziente con la procedura, e di utilizzare nella valutazione clinica i risultati dei test successivi. Sulla base dei dati di riproducibilità riportati in letteratura, alcuni autori suggeriscono di considerare come indicativa di una reale variazione, indotta dalla terapia

o dalla progressione della malattia, un aumento o una diminuzione della distanza percorsa di almeno il 10% tra due test consecutivi<sup>31</sup>. Negli studi di valutazione dell'efficacia terapeutica, per ridurre il problema della variabilità, viene consigliato di utilizzare la media della distanza percorsa in due esami effettuati lo stesso giorno<sup>32</sup>.

In diversi studi la distanza percorsa al 6MWT ha mostrato una relazione statisticamente significativa ( $r$  variabili tra 0.63 e 0.88) con la massima capacità funzionale, espressa come  $pVO_2$  di un CPX limitato dai sintomi<sup>33</sup>.

Il  $VO_2$  misurato durante 6MWT mediante sistemi portatili di monitoraggio dei gas respiratori al termine del test è generalmente solo di poco inferiore (10-15%) al  $pVO_2$  di un CPX massimale. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SC durante test mostra un quoziente respiratorio  $>1$ , cioè lavora al di sopra della soglia anaerobica. Sulla base di questi dati è anche stata messa in dubbio l'adeguatezza del 6MWT come misura della capacità sottomassimale, mentre esso sembra rappresentare piuttosto un test di tipo massimale nei pazienti con SC più severo.

La distanza percorsa durante 6MWT presenta una moderata correlazione con la classe funzionale NYHA, sebbene una sovrapposizione di risultati sembra essere presente per i pazienti in classe II e III, e con le misure di qualità di vita<sup>34</sup>.

Il valore prognostico del 6MWT emerso in studi eseguiti in era pre-betabloccante, è stato confutato in lavori più recenti, che hanno negato il valore predittivo indipendente di mortalità della distanza percorsa al 6MWT, anche utilizzando il valore di *cut-off* di 300 m<sup>29</sup>.

In conclusione, il 6MWT è sicuramente semplice, ben accetto dai pazienti con SC rispetto ad un test limitato dai sintomi, e può essere proposto per la valutazione oggettiva della tolleranza allo sforzo anche ai soggetti che non sono in grado, oppure non desiderano, effettuare un test massimale su treadmill o al cicloergometro. Tuttavia non ci sono evidenze per il suo uso come indice prognostico in alternativa al CPX.

### Il test cardiopolmonare

Il CPX è una prova da sforzo con contemporanea misurazione dei gas espirati che permette di indagare simultaneamente e in maniera non invasiva la risposta dell'apparato cardiovascolare, respiratorio, neurologico e muscolare all'esercizio fisico e la loro funzione nel trasporto dell'ossigeno ( $O_2$ ) ai tessuti e nell'eliminazione dell'anidride carbonica ( $CO_2$ ). La valutazione dello scambio  $O_2/CO_2$  a livello cellulare fornisce informazioni non solo sulla *performance* di questi apparati ma anche sulla respirazione cellulare. In ambito clinico, il CPX ha l'obiettivo di indagare i meccanismi centrali e periferici coinvolti nella comparsa della dispnea da sforzo e di quantizzare la limitazione funzionale dei pazienti con SC in funzione dell'età, del sesso e della massa corporea.

Fatica e dispnea rappresentano i principali sintomi dello SC cronico ed è ormai noto come tali sintomi siano correlati non solo a disfunzione cardiaca, ma soprattutto a condizioni periferiche che coinvolgono la muscolatura scheletrica. Le alterazioni degli scambi ventilatori nei pazienti con SC includono ridotto  $VO_2$  ed aumento sproporzionato della ventilazione minuto, già a carichi sottomassimali. L'eccessiva risposta ventilatoria è determinata da un eccesso della

produzione di  $CO_2$  e da un'augmentata attivazione di erettori periferici muscolari che, durante esercizio, in via riflessa determinano iperventilazione, vasocostrizione periferica, incremento dell'attività simpatica, e conseguente aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. L'iperattivazione di questo sistema di controllo si inserisce in un circolo vizioso caratterizzato da alterazioni metaboliche e strutturali del muscolo periferico e concomitante attivazione del catabolismo muscolare, con la conseguente comparsa dei sintomi tipici dello SC. Un tradizionale test da sforzo condotto al cicloergometro non è in grado di valutare con completezza questi aspetti, mentre il CPX rappresenta un ottimo mezzo per monitorare la risposta integrata all'esercizio dal punto di vista cardiaco, polmonare, del sistema di controllo nervoso e della muscolatura scheletrica.

Negli ultimi anni il CPX si è imposto come strumento fondamentale nel follow-up del paziente con SC per la stratificazione del rischio, poiché è in grado di fornire informazioni preziose per la scelta del percorso terapeutico più appropriato, come ausilio nell'indicazione all'impianto di dispositivi, per valutare con obiettività l'efficacia della terapia somministrata e per cadenzare nel modo migliore l'intensità del follow-up<sup>35</sup>. Il CPX è una metodica sicura, con un rischio di morte di 2-5 pazienti ogni 100 000 test effettuati<sup>36</sup>. Uno dei protocolli più utilizzati e tollerati dai pazienti con SC è quello condotto al cicloergometro con incrementi di 10 W/min<sup>36</sup>. Pari dignità hanno dimostrato i protocolli condotti al treadmill. Per un uso adeguato del CPX è necessario aderire ad una serie di indicazioni e soddisfare i requisiti metodologici riportati in uno *statement* del Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa condiviso con il Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology della Società Europea di Cardiologia<sup>37</sup>.

Se il  $pVO_2$  è classicamente considerato il *gold standard* per la valutazione prognostica e per la selezione dei pazienti da avviare al trapianto cardiaco, negli ultimi anni altri parametri ventilatori, quali la risposta iperventilatoria all'esercizio, o il respiro periodico, hanno dimostrato un ruolo di primo piano nella stratificazione del rischio.

Il  $VO_2$  è in relazione, oltre che al sesso, anche alla massa corporea e all'età, pertanto quando si valuta un paziente i parametri devono essere "aggiustati" in funzione di queste variabili in relazione alla massa magra, poiché il tessuto adiposo è metabolicamente inerte<sup>36</sup>.

Il valore di *cut-off* ottimale del  $pVO_2$  non è stato ancora ben definito e la diffusione della terapia betabloccante, che modifica le risposte cardiocircolatorie all'esercizio, ha reso necessario rivedere i riferimenti utilizzati in passato. In linea di massima un  $pVO_2 >18$  ml/kg/min continua ad identificare i pazienti a basso rischio, mentre nei pazienti in terapia betabloccante, con aumentata attesa di vita, non sono disponibili dati su larga scala relativi ai valori di  $pVO_2$ , per cui il classico *cut-off* di 14 ml/kg/min non è più proponibile come limite per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto cardiaco<sup>36</sup>. In base a queste considerazioni le linee guida suggeriscono per l'indicazione al trapianto cardiaco un  $pVO_2 <10$  ml/kg/min<sup>38</sup>. La popolazione femminile con SC è stata poco studiata con CPX e l'osservazione di valori di  $pVO_2$  inferiori rispetto agli uomini, cui si associa una sopravvivenza generalmente migliore, ha portato a proporre l'utilizzo di *cut-off* differenziati per l'indicazione al trapianto nei due sessi<sup>39</sup>.

Il solo  $pVO_2$  ha dei limiti oggettivi nella stratificazione del rischio e deve essere necessariamente supportato da altri parametri. Un elemento importante per la valutazione della prognosi è la soglia anaerobica ventilatoria (AT), che corrisponde al momento in cui, durante sforzo, il metabolismo anaerobico si aggiunge a quello aerobico, causando un significativo incremento della lattacidemia.

In pazienti in attesa di trapianto cardiaco la combinazione di  $AT < 11$  ml/kg/min e  $VE/VCO_2$  slope (pendenza della retta di regressione che mette in relazione la ventilazione con la produzione di  $CO_2$ )  $> 34$  identifica il rischio di morte in modo più accurato rispetto al semplice  $pVO_2$ <sup>40</sup>. Inoltre l'AT è utile come indice al di sotto del quale l'esercizio è tollerabile per tempi prolungati, rappresentando una guida affidabile nell'impostazione di programmi di riabilitazione e di *training* fisico. Se l'AT può talora non essere individuabile, il quoziente respiratorio, rapporto  $VCO_2/VO_2$  al picco dell'esercizio, altro criterio indicativo di test massimale, è sempre calcolabile. Un quoziente respiratorio  $> 1$  rappresenta una garanzia che la prova è stata completa e che il paziente ha condotto l'esercizio al massimo delle sue possibilità.

L'osservazione che un elevato  $VE/VCO_2$  slope è un eccellente parametro prognostico ha portato alcuni autori a proporre una vera e propria classificazione ventilatoria, con una ricaduta pratica di notevole interesse e utilità<sup>35</sup>. La suddivisione della popolazione con SC in quattro gruppi, secondo i valori di  $VE/VCO_2$ , delinea quattro distinte curve di sopravvivenza libera da eventi (rispettivamente 97.2%, 85.2%, 72.3%, e 44.2%) da avviare ad indirizzi terapeutici diversificati e una diversa organizzazione del follow-up. Il  $VE/VCO_2$  slope mantiene il suo valore prognostico anche nello SC con funzione sistolica preservata<sup>41</sup>.

In conclusione, il CPX è una metodica non invasiva, sicura e ormai consolidata nella selezione dei pazienti da inserire in lista d'attesa per trapianto cardiaco. Il test può fornire informazioni utili e complete per la stratificazione prognostica e per il follow-up della più ampia popolazione con SC.

I principali parametri con valenza prognostica vengono oggi rivisti alla luce delle nuove terapie per lo SC e sono in corso studi che valutano con il CPX fasce di popolazione, quali gli anziani, le donne, i pazienti con fibrillazione atriale cronica, tradizionalmente trascurati dalle linee guida ed esclusi dall'utilizzo di questo test, per le quali vi è ancora incertezza sugli standard di riferimento. Per le importanti informazioni che se ne possono ricavare sarebbe auspicabile una maggiore diffusione dell'utilizzo del CPX nell'ambito dei centri cardiologici di terzo livello specializzati nella gestione dello SC. Allo stato attuale tuttavia non appare praticabile un'estensione generalizzata dell'impiego negli ambulatori per lo SC del CPX per la valutazione oggettiva della tolleranza allo sforzo o come indice prognostico.

## Considerazioni finali

Sulla base di quanto sopra esposto risulta evidente che allo stato attuale riguardo al follow-up del paziente con SC cronico non è proponibile un singolo modello per la valutazione clinica e con test funzionali. Le scelte vanno fatte in base alle caratteristiche della popolazione esaminata,

alla praticabilità delle metodiche e, non ultimo, al loro effettivo valore predittivo.

L'obiettivo principale è quello di finalizzare il lavoro di follow-up all'individuazione di specifiche classi di rischio, cui corrispondono modalità e tempi di controllo ambulatoriale adeguati.

Questo tipo di approccio è rilevante in quanto permette, in primo luogo, di selezionare pazienti ad alto rischio, che necessitano di controlli ambulatoriali frequenti e di strategie di intervento aggressive e che possono realmente giovare delle competenze di un ambulatorio dedicato allo SC.

Un aspetto peculiare ma molto importante della stratificazione prognostica riguarda la popolazione anziana con SC, in cui il modello, a seconda dei livelli di fragilità e di dipendenza, sarà di tipo non tradizionale ma interdisciplinare o domiciliare/palliativo.

I tempi sono maturi per un cambiamento nelle modalità di esecuzione del follow-up ambulatoriale nello SC e per una sperimentazione nella propria realtà clinica dei vari modelli proposti. Solo familiarizzando con questo tipo di metodiche ci si può infatti rendere conto della loro reale utilità.

## Riassunto

La valutazione clinica rappresenta un aspetto fondamentale del follow-up del paziente affetto da scompenso cardiaco (SC) cronico e permette di personalizzarne le modalità di esecuzione in base alla gravità del quadro clinico, alla sintomatologia, alla qualità e aspettativa di vita. I punteggi prognostici, utile strumento di sintesi e standardizzazione fra centri, per essere efficaci devono essere facilmente calcolabili e prendere in considerazione sia le condizioni cardiache che le comorbilità. Nell'anziano la valutazione deve includere indici di disabilità e fragilità, fondamentali nella personalizzazione del follow-up. I dati clinici vanno integrati dalla valutazione oggettiva della capacità funzionale mediante test di laboratorio. La capacità di esercizio fisico, espressione dell'efficienza dell'intero organismo è indice prognostico della massima importanza. Il test del cammino, semplice e ben accetto ai pazienti, può essere proposto per la valutazione oggettiva della tolleranza allo sforzo anche a soggetti non in grado di effettuare un test massimale, ma non ci sono evidenze per il suo uso come indice prognostico. Il test cardiopolmonare, metodica consolidata nella selezione dei candidati al trapianto cardiaco, può fornire informazioni per la stratificazione prognostica anche nella più ampia popolazione con SC; i principali parametri a valenza prognostica sono il consumo massimo di ossigeno, la risposta iperventilatoria e il respiro periodico durante esercizio.

*Parole chiave:* Fragilità; Score prognostici; Test cardiopolmonare; Test del cammino.

## Bibliografia

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.

2. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
3. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-80.
4. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred to cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
5. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 756-65.
6. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70.
7. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med* 2004; 116: 300-4.
8. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 27: 65-75.
9. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-33.
10. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 872-8.
11. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1689-94.
12. Velavan P, Khan NK, Goode K, et al. Predictors of short term mortality in heart failure - insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol* 2010; 138: 63-9.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
14. Deng MC, De Meester MJM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ* 2000; 321: 540-5.
15. May HT, Horne BD, Levy WC, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2007; 100: 697-700.
16. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al, for the MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 1088-96.
17. Senni M, Santilli G, Parrella P, et al. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and comorbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1076-82.
18. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Sinagra G. The evolving care of the elderly with heart failure: from the "high-tech" to the "high-touch" approach. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 841-6.
19. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al, for the IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002; 43: 45-55.
20. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1277-82.
21. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
22. Braunstein J, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1226-33.
23. Zuccalà G, Pedone C, Cesari M, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 115: 97-103.
24. Krumholz HM, Butler J, Miller J, et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 1998; 97: 958-64.
25. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 255-63.
26. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, et al. Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: a cost-effectiveness, pilot study. *J Cardiovasc Med* 2010, in press.
27. Del Sindaco D, Zuccalà G, Pulignano G, Cocchi A. La valutazione multidimensionale dell'anziano con scompenso cardiaco. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 10): 265-365.
28. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72 (2 Suppl): S36-S39.
29. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 549-55.
30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
31. Riley M, McParland J, Stanford CF, Nicholls DP. Oxygen consumption during corridor walking testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 789-93.
32. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D. Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices. *Circulation* 1996; 94 (9 Suppl): II222-II226.
33. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson P, et al. The six-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
34. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J* 2001; 22: 488-96.
35. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-7.
36. Ingle L. Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 112-8.
37. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 150-64.



38. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
39. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT, Kao A. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2237-42.
40. Gitt AK, Wasserman K, Killowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002; 106: 3079-84.
41. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1883-90.