

Prueba de ejercicio cardiopulmonar: valores de referencia en pacientes adolescentes y adultos con cardiopatías congénitas

Cardiopulmonary Exercise Testing: Reference Values in Adolescent and Adult Patients with Congenital Heart Diseases

INÉS T. ABELLA¹, ALEJANDRO C. TOCCI¹, CLAUDIO G. MORÓS¹, MARÍA DEL C. GRIPPO¹

RESUMEN

Introducción: La interpretación de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en cardiopatías congénitas representa un desafío, ya que estas constituyen un grupo amplio con diferentes grados de gravedad.

Objetivos: Obtener en nuestro centro valores de referencia para las variables medidas mediante la PECP en adolescentes y adultos con cardiopatías congénitas, con el objetivo de poder comparar entre pares los resultados esperados de la PECP según edad, sexo e igual patología.

Material y Métodos: Se realizaron 799 PECP en 473 pacientes mayores de 17 años con distintas cardiopatías. Variables estudiadas: VO_2 pico (ml/kg/min), % predicho de VO_2 pico, duración en segundos de la prueba (discriminada por sexo), VE/ VCO_2 slope y coeficiente R para el total de las pruebas. Análisis estadístico: media y desvío estándar para cada variable, T test para las estudiadas por sexo.

Resultados: El VO_2 pico (ml/kg/min), el % predicho del VO_2 pico y la duración de la prueba disminuyeron conforme aumentó la gravedad de la cardiopatía. El % predicho de VO_2 pico corrige los valores de VO_2 ml/kg/min por edad y sexo, por lo que constituye un dato más útil para la evaluación. El coeficiente R mayor que 1,1 indica que los pacientes realizaron una prueba máxima. El VE/ VCO_2 slope está aumentado en las cardiopatías graves.

Conclusiones: Los valores de referencia de la PECP para las distintas cardiopatías congénitas son fundamentales, pues nos permiten comparar pacientes con igual patología. El % predicho de VO_2 pico parece ser el dato más útil para este fin.

Palabras clave: Prueba de esfuerzo - Consumo de oxígeno - Cardiopatías congénitas

SUMMARY

Background: The interpretation of cardiopulmonary exercise testing (CPET) in congenital heart diseases represents a challenge, since they constitute a large group of anomalies with different degrees of severity.

Objectives: The aim of this study was to obtain reference values of CPET variables in adolescents and adults with congenital heart diseases in our center, to compare between peers the expected results of CPET according to age, gender and the same pathology.

Methods: A total of 799 tests were performed in 473 patients older than 17 years with different congenital heart diseases. Variables studied were peak VO_2 (ml/kg/min), percent-predicted peak VO_2 , test duration in seconds (discriminated by gender), VE/ VCO_2 slope and R coefficient for all the tests. Statistical analyses were conducted using mean and standard deviation for each variable and Student's t test for those studied by gender.

Results: Peak VO_2 (ml/kg/min), percent-predicted peak VO_2 , and test duration decreased as the severity of heart diseases increased. The percent-predicted peak VO_2 corrects VO_2 ml/kg/min values for age and sex, so it becomes a more useful variable for evaluation. An R coefficient greater than 1.1 indicates that patients performed a maximal test. The VE/ VCO_2 slope is increased in severe heart diseases.

Conclusions: Reference CPET values for the different congenital heart diseases are essential, since they allow us to compare patients with the same pathology. The percent-predicted peak VO_2 seems to be the most useful variable for this purpose.

Key words: Exercise Test - Oxygen Consumption - Heart Defect, Congenita

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la mayoría de los pacientes nacidos con cardiopatías congénitas alcanzan la edad adulta. En su evolución, muchos de ellos presentan complicaciones tardías. Entre las herramientas empleadas en el segui-

miento periódico, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) se ha convertido en una de las más valiosas. (1) Esta prueba, que no es invasiva, es accesible, reproducible y permite la estratificación del riesgo con respecto a la morbimortalidad. También permite una mejor evaluación sobre la necesidad de cambios terapéuticos

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:98-103. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17492>

Recibido: 28/11/2019 - Aceptado: 08/01/2020

Dirección para separatas: Dra. Inés T. Abella - Gallo 1330 (C1425EFD) CABA - Tel: +541166912573 - E-mail: falonsoabella@gmail.com

Este trabajo obtuvo el Premio Rodolfo Kreutzer 2019 al mejor trabajo en pediatría

¹ División Cardiología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"

medicamentosos o intervencionistas, así como adecuar las actividades físicas, deportivas y la rehabilitación cardiovascular. (1,2)

La mayoría de los estudios clínicos para evaluar a los pacientes con cardiopatías congénitas se realizan en reposo; sin embargo, los primeros signos de disfunción cardíaca pueden aparecer durante una prueba de esfuerzo y la disminución de la capacidad aeróbica es su primera manifestación. (3)

La interpretación de los resultados de la PECP en pacientes con cardiopatías congénitas resulta un verdadero desafío, ya que aquellas abarcan una extensa y variada gama de lesiones, a menudo con dos o más anomalías asociadas. La clasificación por gravedad aún no logra plena aceptación entre los máximos expertos en el tema. (4)

Si bien ha habido un continuo esfuerzo de formación de recursos humanos capaces de comprender la multiplicidad de factores implicados en el seguimiento de estos pacientes, así como un enorme avance en nuevas técnicas quirúrgicas; cateterismo intervencionista; recuperación posoperatoria; ecocardiografía convencional, 3D, transesofágica, intraoperatoria, fetal y con estrés, resonancia nuclear magnética cardíaca; estudios de perfusión miocárdica y procedimientos electrofisiológicos (desde ablaciones de arritmias graves hasta colocación de marcapasos y cardiodesfibriladores), la gran complejidad de variables que afectan a estos pacientes marcan la necesidad de contar con estudios que nos permitan evaluarlos con la mayor precisión posible.

Tanto en adultos como en niños con cardiopatías congénitas, se ha investigado la capacidad de ejercicio mediante numerosos estudios. Dado que los protocolos y las metodologías difieren entre los diversos centros, es importante contar con valores de referencia propios. (1)

Relacionar los valores obtenidos en la PECP con los de individuos sanos resulta insuficiente, ya que es bien conocido que estos están disminuidos en los pacientes con cardiopatías congénitas en general. (1,3). Lo mismo ocurre cuando comparamos los resultados de la PECP de pacientes con patologías diferentes, por ejemplo, tetralogía de Fallot operada con *by pass* de ventrículo venoso o subpulmonar. Por lo tanto, el principal objetivo de este trabajo fue encontrar valores de referencia de nuestro centro, para comparar los resultados esperados de la PECP según edad, sexo y cardiopatía de los pacientes, y en función de ello, poder decidir conductas terapéuticas o quirúrgicas, ya que los parámetros determinados mediante esta prueba son considerados importantes factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo desde junio de 2012 hasta julio de 2019. Se estudiaron 473 pacientes mayores de 17 años que realizaron 799 PECP por las siguientes patologías: comunicación interventricular (CIV), 31; coartación de aorta (Co. Ao.), 91; comunicación interauricular (CIA), 29; estenosis pulmonar (E. P.), 19; estenosis aórtica (E. Ao.), 25; tetralogía de Fallot, 293; Ebstein, 31; transposición de grandes vasos

(DTGV) corregida con técnica arterial, 5; DTGV corregida con técnica auricular, 36; L-transposición de grandes vasos (LTGV), 21; *by pass* de ventrículo venoso, 163; e hipertensión pulmonar (HTP), 55.

La prueba se realizó en cinta ergométrica (*treadmill*) siguiendo el protocolo de Bruce, con monitorización electrocardiográfica continua de 12 derivaciones, registro de presión arterial y saturación de O₂% y análisis de gases espirados respiración por respiración, efectuado con un equipo marca COSMED modelo Quark CPET (Roma, Italia).

Se analizaron las siguientes variables:

- VO₂ pico (ml/kg/min): consumo de O₂ pico por kilo de peso. Es el promedio más alto entre los últimos 10-60 segundos de la prueba; su valor normal es de 20-90 ml/kg/min, depende de la edad y el sexo y es directamente proporcional a la superficie corporal, la masa corporal y el entrenamiento físico. (2,5,6) También se puede expresar como % predicho de VO₂ pico, calculado con las ecuaciones de Wasserman y cols. (2), las que incluyen la edad y difieren según el sexo; se acepta como normal un valor mayor del 85%. (7) Ambos parámetros son considerados nivel de evidencia I/A. (8)
- Duración del ejercicio, en segundos.
- Coeficiente R: es el cociente entre la producción de CO₂ y el VO₂. Cuando la relación es 1:1, se puede asumir que el paciente se encuentra trabajando cerca del umbral anaeróbico; una vez superado el cociente 1:1, el R continúa elevándose. Un valor de 1,10 es ampliamente aceptado como un excelente esfuerzo físico. (5)
- Pendiente (*slope*) VE/VCO₂: es la relación entre la ventilación pulmonar (VE) y la producción de dióxido de carbono (CO₂). Es un índice de la eficiencia del intercambio de gases durante el ejercicio y un marcador de riesgo importante. Indica desacople (*mismatching*) entre la ventilación y la perfusión. Es un parámetro determinado en el ejercicio submáximo, por lo que no es afectado por la voluntad del paciente ni por la intensidad del esfuerzo. Los trastornos de la ventilación/perfusión se asocian a un VE/VCO₂ patológico. En pacientes adolescentes y adultos, se acepta un valor <30 como normal. (5) Considerado nivel de evidencia I/A. (8)

Análisis estadístico

Se calculó la media y el desvío estándar para cada variable y se aplicó el T test para analizar los valores estudiados según el sexo mediante el programa SPSS versión 21. Se consideró p < 0,05 estadísticamente significativo. Los gráficos se confeccionaron con el programa R, de licencia libre.

Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio retrospectivo, no se requirió consentimiento informado (Ley 3301, CABA). De acuerdo con la ley argentina N° 25.326 de protección de datos personales, toda la información permanecerá en forma confidencial.

RESULTADOS

Puede observarse en la Tabla 1 que la disminución del VO₂ pico se relaciona con la gravedad de la patología, y, por ende, fue inferior en aquellas más graves. Para esta variable, en la mayoría de las cardiopatías (coartación de aorta, comunicación interauricular, estenosis pulmonar, Fallot, Ebstein, *by pass* de ventrículo venoso e hipertensión pulmonar) se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres, lo cual justifica su división por sexo. Los datos de DTGV corregida con

técnica arterial fueron insuficientes para su análisis estadístico.

El %predicho de VO_2 mL/kg/min pico corrige el VO_2 mL/kg/min por sexo y edad por lo tanto no se observan diferencias significativas entre los dos sexos en ninguna de las patologías. Este dato parece ser más útil ya que infiere cuál es la disminución promedio de VO_2 pico esperable para cada una de las cardiopatías estudiadas" (Tabla 1).

En cuanto al coeficiente R, en todas las patologías excepto la hipertensión pulmonar, los pacientes alcanzaron

en promedio un valor superior a 1,1, por lo cual podemos afirmar que realizaron una prueba máxima (Tabla 2).

Los resultados del VE/VCO_2 slope fueron aumentando de acuerdo a la gravedad de la cardiopatía y en promedio fueron superiores a 30 (valor máximo para dicha variable) (5) en las patologías más graves: Ebstein, DTGV, LTGV, *by pass* de ventrículo venoso e hipertensión pulmonar (Tabla 2).

En la Figura 1 se observan distintos histogramas para el % predicho de VO_2 pico de acuerdo a cada patología.

Tabla 1. PECP en adolescentes y adultos con diversas cardiopatías congénitas: VO_2 pico y % predicho de VO_2 pico

Variable	EDAD (años)		VO_2 PICO (ml/kg/min)		p	% PREDICHO VO_2 (ml/kg/min)		P
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
CIV (31)	27,5 + 10,1	27,2 + 8,5	35,8 + 9,7	28,6 + 6,2	NS	80 + 19,3	85 + 15,5	NS
Co. Ao. (91)	23,2 + 8	26 + 7	37,3 + 8,3	28,2 + 5,5	0,0000	81,4 + 17	81 + 14	NS
CIA (29)	22,7 + 11	32,1 + 13,6	39 + 8	27,3 + 6,1	0,0007	80 + 10	84,4 + 16	NS
E. P. (19)	22,2 + 4,5	34 + 13,6	37,2 + 8	28 + 3,1	0,01	74,1 + 9	82,2 + 6,4	0,01
E. Ao. (25)	24,6 + 9,4	24,6 + 4,6	33,6 + 9,6	35,9 + 3,7	NS	71,6 + 15	74,2 + 10	NS
Fallot (293)	25,5 + 8,1	31 + 10,9	32 + 7	23 + 4,8	0,0000	73,6 + 14	70,5 + 16,9	NS
Ebstein (31)	26,1 + 12,5	26 + 7,1	31,7 + 7	20,6 + 5,3	0,0000	68,2 + 11,6	65,1 + 19	NS
TGV (art.) (5)	19,5 + 2,1	17	31,41 + 6,8	29,4		62 + 15	62	
TGV (aur.) (36)	28,2 + 7,2	23,7 + 4,1	26,5 + 6,9	24,2 + 4,6	NS	64,3 + 12,5	69 + 10	NS
LTGV (21)	29 + 12,9	23,6 + 4,4	25,1 + 7,4	22 + 4	NS	61 + 18	64 + 17	NS
By pass (163)	23 + 5,5	25,9 + 5,7	27,2 + 5,8	21,9 + 3,8	0,0000	56,8 + 11,6	60,2 + 11,3	NS
HTP (55)	22,1 + 8,2	29,1 + 13,5	24,6 + 6,4	18,8 + 5,2	0,002	53,2 + 12,1	54,7 + 13	NS

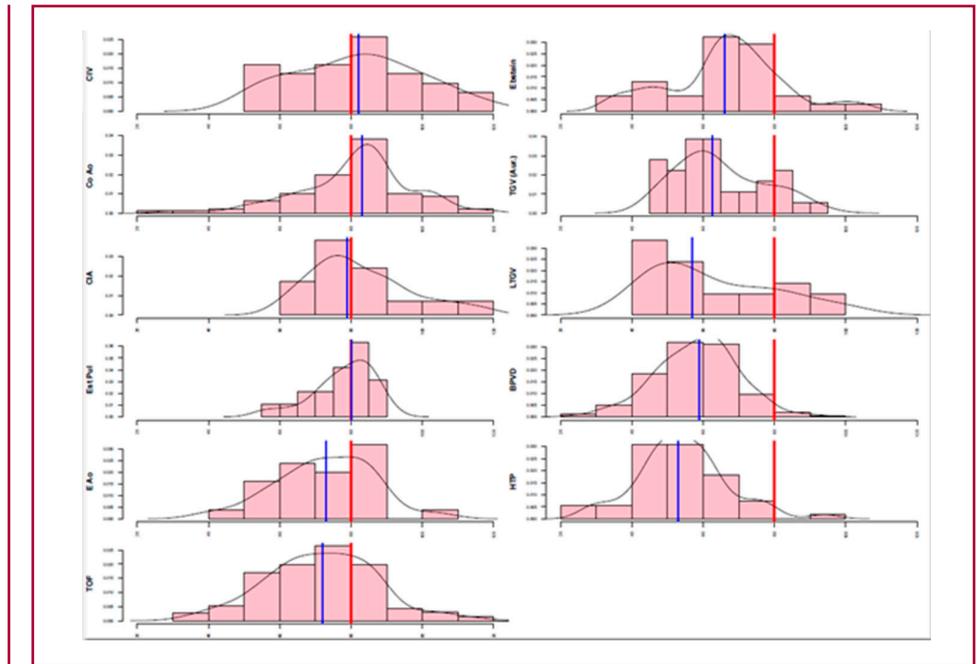
Los % predichos de VO_2 pico de las cardiopatías leves se resaltan en ■, los de las moderadas en ■ y los de las graves en ■.

Tabla 2. PECP en adolescentes y adultos con diversas cardiopatías congénitas: duración del ejercicio cociente R y slope

Variable	Duración del ejercicio (segundos)		p.	R V y M	VE/VCO_2 V y M
	Varones	Mujeres			
CIV (31)	718,6 + 183	672,6 + 126,2	NS	1,15 + 0,1	29 + 5,1
Co. Ao. (91)	766 + 147	650,9 + 134,8	0,0000	1,16 + 0,1	29,8 + 5,5
CIA (29)	789,8 + 140	559,9 + 161	0,02	1,14 + 0,1	29,5 + 5
E. P. (19)	793,5 + 92,9	640,8 + 108,9	0,002	1,12 + 0,08	30,7 + 4,4
E. Ao. (25)	726,9 + 142	621 + 40	NS	1,1 + 0,1	28,2 + 4,6
Fallot (293)	692,9 + 144,4	531,8 + 131,9	0,0000	1,11 + 0,12	29,6 + 5,2
Ebstein (31)	722,8 + 114,8	484 + 170,3	0,0004	1,15 + 0,08	35,6 + 9,6
TGV (art.) (5)	706 + 147,2	660		1,12 + 0,1	36,1 + 7,2
TGV (aur.) (36)	580,8 + 170,2	540,7 + 63,8	NS	1,12 + 0,1	32,6 + 5,5
LTGV (21)	604,2 + 173,9	525,8 + 97,1	NS	1,1 + 0,1	33,5 + 6,2
By pass (163)	598,9 + 149	522,8 + 114,8	0,0002	1,1 + 0,1	36,9 + 10,4
HTP (55)	534,9 + 168,3	376,6 + 160	0,01	1,06 + 0,12	38,8 + 12,3

Los valores de VE/VCO_2 superiores a 31 se destacan en ■.

Fig. 1. Porcentajes predichos de VO_2 pico según patología. Pictograma con curva de densidad según patología. En rojo se indica el 80% del VO_2 pico predicho; en azul, la mediana correspondiente a cada patología.



DISCUSIÓN

La aptitud para realizar ejercicio físico está relacionada con la capacidad del sistema cardiovascular de suministrar O_2 a los músculos y la habilidad del sistema pulmonar de eliminar CO_2 desde la sangre a través de los pulmones. (2,6,9,10)

La ergometría con medición directa de consumo de O_2 o PECP integra los criterios electrocardiográficos (evolución de la frecuencia cardíaca, presencia de arritmias, cambios del ST T, trastornos de conducción), la presión arterial y los síntomas con la valoración del intercambio de gases, lo que contribuye a una evaluación más completa del paciente. La medición directa del consumo de O_2 es la forma más precisa de evaluar la capacidad funcional, pues la ergometría convencional infiere el consumo de O_2 a través del trabajo realizado. (2,6,10,11).

Los valores de VO_2 y VE/VCO_2 slope se han correlacionado con el riesgo de mortalidad a largo plazo en adultos con cardiopatías congénitas; en este sentido, se ha encontrado un incremento de dicho riesgo con bajo VO_2 , baja reserva de FC y alto VE/VCO_2 en cardiopatías no cianóticas. (12)

De acuerdo al trabajo de Guazzi y cols., los pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan VO_2 pico mayor de 20 ml/kg/min y VE/VCO_2 slope menor de 30 se consideran libres de eventos $\geq 90\%$ entre 1 a 4 años. (5) Estos valores límites los aplicamos a los pacientes con cardiopatías congénitas, ya que, según Diller y cols. (13), el VO_2 pico en pacientes con insuficiencia cardíaca aislada y en los portadores de cardiopatías congénitas se corresponden a igual clase funcional de la NYHA.

El poder contar con valores de referencia para las variables más significativas de la PECP en las distintas cardiopatías congénitas es muy importante, ya que la fisiología de cada una de ellas es diferente y el límite de 20 ml/kg/min sugerido para la insuficiencia cardíaca resulta insuficiente para interpretar una PECP en cardiopatías congénitas. Estimamos que el % predicho de VO_2 pico es un dato más específico, ya que no es lo mismo 25 ml/kg/min para una mujer de 45 años que para un varón de 25 años.

En la tetralogía de Fallot (la más frecuente de las cardiopatías cianóticas), es importante poder determinar cuándo es necesario el cambio de la válvula pulmonar y evaluar la capacidad funcional luego de su reemplazo. La tolerancia al ejercicio de estos pacientes es bastante buena (12,14,15), pero va disminuyendo de acuerdo al deterioro de la función del ventrículo derecho, que se dilata, fundamentalmente, cuando la insuficiencia pulmonar es grave. (16) Varios trabajos han correlacionado los valores obtenidos en la PECP con el riesgo de morbimortalidad, y han señalado al VO_2 pico, el % predicho de VO_2 pico y el VE/VCO_2 slope como los mejores indicadores de riesgo. (12,14,15)

En el *by pass* de ventrículo venoso o subpulmonar, se observa un menor VO_2 pico que en la mayoría de las cardiopatías, en promedio 27 ± 7 ml/kg/min (61 \pm 15% del predicho), según Ohuchi y cols. (17), ya que los pacientes deben mantener el volumen minuto sin bomba derecha (10,17,18,19). También se observa un alto VE/VCO_2 (17,18,19), lo cual, en principio, se justifica por el descenso de la saturación de O_2 durante el ejercicio que tienen estos enfermos, por cortocircuito de derecha a izquierda a través de la fenestra, además de presentar una ventilación/perfusión alterada en reposo

(10), pero también puede indicar desfuncionalización del sistema y probabilidad de hipertensión pulmonar asociada, considerando estas dos variables (VO_2 y VE/VCO_2) como predictivas de riesgo.

Las patologías que tienen un ventrículo derecho como sistémico, esto es, la DTGV corregida con técnica auricular (20) y la LTGV, tienen bajo VO_2 pico y alto VE/VCO_2 en comparación con otras patologías; por este motivo, es importante poder confrontarlas con los resultados obtenidos por sus pares.

En cuanto a la DTGV operada con técnica arterial, nuestra casuística es escasa (en este grupo etario) por tratarse de una técnica más actual, y los resultados de la PECP son bajos. Igualmente, fueron incluidos por ser una patología de relevancia. Esta ha sido estudiada por otros autores con resultados disímiles, en algunos casos los valores son excelentes (21) y en otros se observa disminución del VO_2 (22,23), generalmente atribuida a la patología residual obstructiva del tracto de salida del ventrículo derecho.

La hipertensión pulmonar es, claramente, la patología en la que se obtienen los resultados más pobres de VO_2 pico y los más altos de VE/VCO_2 slope. La PECP es fundamental para el diagnóstico y un requisito para la evaluación del tratamiento en el seguimiento. (24,25)

La coartación de aorta presenta muy buena capacidad funcional, una de las mejores de todo el espectro de cardiopatías congénitas, según algunos artículos. (1,12,13,26) En cuanto a las cardiopatías más simples, en nuestro laboratorio tenemos mayor proporción de pacientes complejos, pero con menor promedio de edad comparado con otros centros.

Estas y otras diferencias tan importantes observadas en la población de pacientes con cardiopatías congénitas destacan aún más la necesidad de contar con valores de referencia propios, que permitan optimizar la adecuada interpretación de tan valiosos datos obtenidos mediante la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Limitaciones del estudio

Se decidió incluir todos los estudios realizados en cada una de las patologías porque juzgamos que así el trabajo sería más rico, y fue totalmente aleatorio. Los estudios fueron realizados con el correr de los años, y, dado que los pacientes con cardiopatías congénitas van deteriorando su capacidad funcional, si solo incluíamos la última ergometría, se hubiera perdido aquella de mejores resultados, cuando el paciente era más joven. Ese fue el criterio, patología y edad.

CONCLUSIONES

Los valores de referencia de la PECP para las distintas cardiopatías congénitas son fundamentales, pues nos permiten comparar pacientes con igual patología.

El % predicho de VO_2 pico parece ser el dato más útil para este fin.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material complementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller JP. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life – single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012; 33:1386-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr461>
2. Wasserman K, Hansen J, Slinger W, et al. *Exercise Testing and Interpretation*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott, 2012.
3. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA et al. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol* 2001;87:310-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01364-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01364-3)
4. Maisuls, H. El adulto con cardiopatía congénita y los nuevos pacientes de la cardiología”. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:383-4
5. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. *Circulation* 2016;133: e694-e711. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000406>
6. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191-225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>
7. Leclerc K. Cardiopulmonary exercise testing: A contemporary and versatile clinical tool. *Cleve Clin J Med* 2017;84:161-8. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15013>
8. Wagner J, Agostoni P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A et al. The role of gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for risk stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction. *Am Heart* 2018;202:116-26. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.05.009>
9. Allison T, Burdiat G. Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar en la práctica clínica. *Rev Urug Cardiol* 2010; 25:17-27.
10. Rhodes J, Ubeda Tikkanen A, Jenkins, KJ. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. *Circulation* 2010;122:1957-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958025>
11. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot N, de Haan, F, Deanfield JE, Gallie N, et al. ESC Guidelines for the management of Grown-up congenital heart disease of the European Society of Cardiology”. *Eur Heart J* 2010;31:2915-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249>
12. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay EL, Alonso-Gonzalez R, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058719>
13. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800>
14. Shafer KM, Opatowsky A, Rhodes J. Exercise testing and spirometry as predictors of mortality in congenital heart disease: contrasting Fontan physiology with repaired tetralogy of Fallot. *Congenit Heart Dis* 2018;1-8. <https://doi.org/10.1111/chd.12661>
15. Sabate Rotes A, Johnson JN, Burkhart HM, Eidem BW, Allison TG, Driscoll DJ. Cardiorespiratory response to exercise before and after pulmonary valve replacement in patients with repaired Tetralogy of Fallot: a retrospective study and systematic review of the literature. *Circulation* 2015;130:263-70. <https://doi.org/10.1111/chd.12207>
16. Dłuzniewska N, Podolec P, Miszałski-Jamka T, Krupinski M, Banys P, Urbanczyk, M, Suder B, Kopec G, Olszowska M, Tomkiewicz P. Effect

of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot. *Indian Heart J* 2018;70:87-92. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.021>

17. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, Sakaguchi H, Miyazaki A, Kagisaki, K, Yamada O. Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the Fontan operation: A 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis* 2015;10:105-16. <https://doi.org/10.1111/chd.12222>

18. Goldberg D, Avitabile CM, Mc Bride M, Paridon S. Exercise capacity in the Fontan circulation. *Cardiol Young* 2013;23:824-30. <https://doi.org/10.1017/S1047951113001649>

19. Troutman WB, Barstow TJ, Galindo A, Cooper DM. Abnormal Dynamic Cardiorespiratory responses to exercise in pediatric patients after Fontan Procedure. *J Am Coll Cardiol* 1998;3:668-73. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00545-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00545-7)

20. Hechter SJ, Webb G, Fredriksen PM, Benson L, Merchant N, Freeman M, et al. Cardiopulmonary exercise performance in adult survivors of the Mustard procedure. *Cardiol Young* 2001;11:407-14. <https://doi.org/10.1017/S104795110100052X>

21. Hövels-Gürich, HH, Kunz D, Seghaye MC, Miskova M, Messmer BJ, von Bermuth, G. Results of exercise testing at a mean age of 10 years after neonatal arterial switch operation. *Acta Paediatr* 2003;92:190-6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00525.x>

22. Giardini A, Khambadkone, S, Rizzo N, Riley G, Pace Napoleone, C, Muthialu N, Picchio FM, Derrick G. Determinants of exercise capacity after arterial switch operation for Transposition of the Great Arteries. *Am J Cardiol* 2009;104:1007-112. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.046>

23. Van Beek E, Binkhorst M, de Hoog M, de Groot P, van Dijk A, Schokking M, Hopman M. Exercise performance and activity level in children with Transposition of the great arteries treated by the arterial switch operation. *Am J Cardiol* 2010;105:398-403. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.048>

24. Cappelleri, J, Hwang LJ, Mardekian J, Michaskiw, M. Assessment of measurement properties of peak VO_2 in children with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2012;12:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-54> <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-54>

25. Rausch CM, Taylor AL, Ross H, Sillau S, Ivy D. Ventilatory efficiency slope correlates with functional capacity, outcomes, and disease severity in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*;169:445-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.012>

26. Hauser M., Kuehn A, Wilson N. Abnormal responses for blood pressure in children and adults with surgically corrected aortic coarctation. *Cardiol Young* 2000;10:353 -7. <https://doi.org/10.1017/S1047951100009653>