

# Relevancia actual de la capacidad aeróbica máxima en la práctica clínica

**Miguel Chiacchio Sieira**

*Unidad de Medicina del Deporte. Clínica Juaneda. Islas Baleares.*

---

**Recibido:** 24.03.2015

**Aceptado:** 08.06.2015

## Resumen

La capacidad aeróbica máxima (CAM) o capacidad funcional, refleja la capacidad de funcionamiento del sistema cardiorespiratorio, y es uno de los indicadores pronósticos más potentes de mortalidad y enfermedad cardiovascular, igual o por encima de los factores de riesgo tradicionales.

Aunque no tiene un poder diagnóstico de isquemia, una alta CAM, disminuye las probabilidades de una cardiopatía isquémica. Asimismo, la CAM forma parte de los pilares que afectan el rendimiento de resistencia, y su evaluación es frecuente en los deportistas.

La determinación de la CAM se realiza mediante una prueba de esfuerzo, y junto con otros parámetros electrocardiográficos y hemodinámicos, se puede obtener un perfil diagnóstico, pronóstico o funcional del paciente.

En esta revisión, se pretende mostrar las potentes relaciones comprobadas de la CAM con el pronóstico de morbimortalidad cardiovascular y por todas las causas.

La solicitud de una prueba de esfuerzo es una práctica poco extendida, quizás por desconocimiento de la utilidad por parte de los propios médicos, y debería ser incluida en la práctica clínica diaria, dentro de los servicios ofrecidos al paciente.

## Key words:

Capacidad aeróbica máxima.

Prueba de esfuerzo.

Mortalidad cardiovascular.

## Current relevance of maximal aerobic capacity in clinical practice

### Summary

The maximum aerobic capacity (MAC) or functional capacity, reflects functional capacity of the cardiorespiratory system, and is one of the most powerful prognostic indicators of cardiovascular mortality, equal to, or above, the traditional risk factors. Although it has not a diagnostic power of ischemia, a high MAC decreases the probabilities of ischemic heart disease. Also, the CAM is part of the pillars that affect endurance performance, and evaluation of this is common in athletes.

Determining the MAC is done through a stress test, and along with other electrocardiographic and hemodynamic parameters, a functional diagnostic or prognostic profile can be obtained.

In this review, we intend to show the powerful proven MAC relations with prognosis of cardiovascular morbidity and mortality from all causes.

The request for a exercise testing is not in widespread use, perhaps for lack of knowledge of this technique by the doctors themselves, and should be included in the daily clinical practice, amongst the services offered to the patient.

## Palabras clave:

Maximal aerobic capacity.

Exercise testing.

Cardiovascular mortality.

---

**Correspondencia:** Miguel Chiacchio Sieira

E-mail: [medicinadeldeporte@clinicajuaneda.es](mailto:medicinadeldeporte@clinicajuaneda.es)

La capacidad aeróbica máxima (CAM), también llamada capacidad funcional, condición física cardiovascular, capacidad de ejercicio, condición física cardiorrespiratoria y varios términos más, representa la capacidad de realizar trabajo aeróbico, y refleja la condición de pulmones, corazón y vasos para captar y transportar oxígeno para su utilización por el músculo en el metabolismo energético aeróbico. Forma parte de la condición física relacionada con la salud, siendo un indicador de esta.

La CAM se define por el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) y se mide mediante una prueba de esfuerzo en bicicleta o cinta, en litros por minuto, o para compararlo entre individuos, se divide por el peso y se expresa en ml.kg.min. Se puede medir de forma directa, aunque en la práctica se hace una estimación y se mide en METs, equivalente metabólico, que corresponde al consumo de oxígeno en reposo, 3.5 ml.kg.min.

Las evidencias científicas de los últimos años confirman la fuerte relación de la CAM con la mortalidad y la morbilidad tanto en hombres y mujeres, asintomáticos y sintomáticos, niños, adultos y mayores, de forma independiente de otros factores de riesgo, e incluso por encima de los factores de riesgo tradicionales.

En la práctica clínica diaria, la CAM es frecuentemente ignorada en relación a los otros factores de riesgo tales como la hipertensión, hipercolesterolemia, hiperglucemia, tabaquismo u obesidad.

El objetivo del presente artículo es actualizar y jerarquizar el concepto de la CAM, que en base a los resultados de pruebas de esfuerzo en pacientes asintomáticos y el análisis estadísticos en las últimas décadas, muestra con contundente evidencia una fuerte e independiente relación con la mortalidad por todas las causas y cardiovascular y eventos cardiovasculares, siendo probablemente el más importante factor pronóstico cardiovascular.

Estudios como los del *Cooper Institute*<sup>1</sup>, el *St James Heart Study*<sup>2</sup>, el *Lipid Research Clinics Prevalence Study*<sup>3</sup>, *Framingham Heart Study*<sup>4</sup>, o el *Cleveland Clinic Preventive Medicine Program*, demuestran que una baja CAM predice el riesgo por encima de los factores demográficos y de los factores de riesgo tradicionales, Framingham<sup>5</sup> y del *European Risk Scores*<sup>6</sup>.

## Prueba de esfuerzo, CAM y morbimortalidad

La forma más objetiva de determinar la condición física es mediante una prueba de esfuerzo, obteniendo así un predictor potente de morbimortalidad: la CAM. Algunas guías no recomiendan la prueba de esfuerzo en asintomáticos debidos a los falsos positivos, aunque actualmente la *American Heart Association* enfatiza el valor pronóstico de los parámetros no electrocardiográficos durante la prueba de esfuerzo, incluyendo la CAM<sup>7</sup>. Hay trabajos como el de Mora *et al.*<sup>3</sup> que mediante prueba de esfuerzo en 2.994 mujeres seguidas durante 20 años, encuentra que el valor pronóstico de la prueba de esfuerzo se relaciona con variables de la CAM y no con variables electrocardiográficas de isquemia.

La importancia de la CAM en predecir la morbimortalidad ya ha sido estudiado en personas cardiopatas, así también, como en asintomáticas en estudios relevantes como el *Aerobics Center Longitudinal Study*<sup>8,9</sup> o el *Lipid Research Clinics Trial*<sup>10</sup>, y muchos otros<sup>11-15</sup>, con valor pronóstico a corto, medio y largo plazo<sup>16,17</sup>.

Posiblemente el marcador más potente de predicción de evento cardiovascular fatal y no fatal obtenido en la prueba de esfuerzo es la CAM<sup>18</sup>. Los trabajos de los últimos años muestran que una CAM baja, predice un riesgo mayor de evento cardiovascular y mortalidad que los factores de riesgo estándar y demográficos. Estos estudios se han realizado tanto en hombres como mujeres asintomáticos mediante prueba de esfuerzo en cinta o bicicleta ergométrica<sup>2,3,6-8,11-16,18-32</sup> (Tabla 1).

Kodama *et al.*<sup>21</sup> realizó un metaanálisis de 33 ensayos clínicos que incluyeron 187.000 hombres y mujeres sanos, encontrando que el más bajo nivel de CAM tuvo un 70% más de riesgo para todas las causas de mortalidad y un 56% más de riesgo para evento cardiovascular comparado con el más alto nivel de CAM. Los de nivel intermedio de CAM tuvieron un 40% de riesgo de mortalidad por todas las causas y un 47% más de riesgo para evento cardiovascular. El estudio sugiere que una CAM límite de 7,9 METs podría ser importante para una significativa prevención de mortalidad. También indica que la mínima CAM asociada a una menor tasa de eventos es para hombres 9 METs a los 40 años, 8 METs a los 50 años, y 7 METs a los 60 años; y en mujeres, 7 METs a los 40 años, 6 METs a los 50 años, y 5 METs a la edad de 60.

Chou *et al.*<sup>32</sup>, realizan una actualización de las evidencias de las anomalías en la prueba de esfuerzo en adultos asintomáticos, llevando a cabo una revisión sistemática de 38 estudios de cohorte prospectivos con más de 90.000 personas. Una de las más significativas anomalías de la prueba de esfuerzo como predictoras de mortalidad y eventos cardiovasculares fatales y no fatales, después de ajustar los datos para los factores de riesgo tradicionales, fue una baja CAM.

Virgen *et al.*<sup>17</sup> estudian 62.726 individuos durante 16 años de ambos sexos, comparando una baja CAM, definida como el quintil inferior según sexo y edad, con los otros quintiles, en relación con el riesgo de mortalidad a corto, medio y largo plazo (0 a 10, 10 a 20, y más de 20 años). Observó que una baja CAM se asocia con mortalidad por todas las causas, cardiovascular y no cardiovascular, encontrando la más fuerte asociación a corto plazo en individuos con más alto riesgo (p.ej. mayores, prueba de esfuerzo positiva).

Sui *et al.*<sup>24</sup>, en el *Aerobics Center Longitudinal Study*, con un estudio de 20.728 hombres y 5.909 mujeres, entre 1971 y 2004, encuentra a la CAM como un determinante significativo de eventos cardiovasculares no fatales (IAM, ictus y revascularización) en hombres y mujeres asintomáticos. Muestran una asociación inversa entre la CAM y los eventos cardiovasculares, incluso independiente de la actividad física realizada, y de ajustar estadísticamente otros factores de riesgo. Una baja CAM es definida como aquella que se encuentra en el quintil inferior, según edad y sexo.

Lee *et al.*<sup>29</sup> estudian 21.925 hombres durante 8 años, encontrando que una CAM baja, duplica el riesgo de mortalidad por todas las causas.

Aktas *et al.*<sup>6</sup> estudió 3.554 individuos durante una media de 8 años, encontrando en los de CAM baja un riesgo relativo de muerte por todas las causas de unas cuatro veces más, aunque ajustándola estadísticamente a varias variables, la encontró como un predictor fuerte e independiente de mortalidad con un riesgo relativo de 2,95, casi tres veces más.

Gulati *et al.*<sup>231</sup>, en dos estudios con la misma población, encontró un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas en las personas con CAM baja, del triple en comparación con los de CAM alta,

Tabla 1. Capacidad aeróbica máxima en prueba de esfuerzo como predictora de mortalidad y eventos cardiovasculares.

Autor	Métodos	CAM	Riesgo Relativo (IC 95%)
Kodama <i>et al.</i> 2009 <sup>21</sup> Metaanálisis 33 estudios	n=102.980 para todas las causas de mortalidad n=84.323 para muerte cardiovascular Edad: 37-57. Ambos sexos S: 1.1 a 26 años Cinta y bicicleta	Baja < 7,8 METs Media 7,9-10,8 METs Alta > 10,8 METs	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> Baja vs. Alta 1,70 (1,51-1,92) Baja vs. Media 1,40 (1,32-1,48) Por cada METs más 0,87 (0,84-0,90) <i>Eventos cardiovasculares fatales y no fatales:</i> Baja vs. Alta 1,56 (1,39-1,75) Baja vs. Media 1,47 (1,35-1,61) Por cada METs más 0,85 (0,82-0,88)
Chou <i>et al.</i> 2011 <sup>32</sup> Revisión sistemática 38 estudios	n=>90.000 Adultos Ambos sexos S: 2,8 a 25 años Cinta y bicicleta	Sin agrupar por diferencia en marcadores: continuos, dicotómicos o múltiples categorías variables (ver resto de estudios en esta tabla)	<i>Mortalidad por todas las causas,</i> Evento Cardiovascular Fatal y no Fatal: Rango: 1,7-3,1
Virgen <i>et al.</i> 2012 <sup>17</sup>	n=62.726 Em=44 Sexo: 74% m S: 16 años Balke-Ware	Baja vs. No baja según sexo y edad (baja=quintil más bajo)	<i>Mortalidad por todas las causas (0-10/10-20/&gt;20 años):</i> Hombres: 1,99 (1,66-2,40)/1,61 (1,41-1,84) /1,42 (1,27-1,60) Mujeres: 1,98 (1,27-3,10)/1,90 (1,40-2,56)/ 1,54 (1,15-2,07) <i>Mortalidad Cardiovascular y no cardiovascular: similar</i>
Sui <i>et al.</i> 2007 <sup>24</sup>	n=26.637 Em= 52 (18-83) Sexo: 78% m S: 10 años Balke-Ware	Quintiles según edad y sexo (más bajo quintil=bajo, 2º y 3º quintil=media, 4º y 5º quintil= alta)	<i>Evento cardiovascular (IAM, ictus, revascularización):</i> <i>Hombres</i> Alta vs. Baja 0,75 (0,64-0,87) Media vs. Baja 0,89 (0,78-1,0) <i>Mujeres</i> Alta vs. Baja 0,78 (0,49-1,2) Media vs. Baja 0,83 (0,54-1,3)
Lee <i>et al.</i> 1999 <sup>29</sup>	n=21.925 Em=44,5 ± 8,7 Sexo: 100% m S: 8 años Balke-Ware	Baja (menor que el percentil 20 de la población estudiada)	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> 1,62 (1,15-2,30) <i>Mortalidad cardiovascular:</i> 2,94 (1,48-5,83)
Aktas <i>et al.</i> 2004 <sup>6</sup>	n=3.554 Em: 57 (50-75) Sexo: 81% m S: 8 años Bruce o Bruce modificado	Baja (menor que percentil 25 según el sexo): <9,5 METs hombre, <7,5 METs mujer	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> CAM Baja: 3,0 (2,0-4,4) Por cada MET menos: 1,3 (1,2-1,4)
Gulati <i>et al.</i> 2003 <sup>2</sup>	n=5.721 Em=52 ± 11 Sexo: 100% f S: 8,4 años Bruce	<5, 5-8, >8 METs	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> <5 vs. >8 METs: 3,1 (2,1-4,8) 5-8 vs. > 8 METs: 1,9 (1,3-2,9)
Gulati <i>et al.</i> 2005 <sup>31</sup>	Misma población que en 2003	Variable continua en METs <85% del valor previsto por edad	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> Asintomáticas 2,03 (1,51-2,71) Sintomáticas 2,37 (1,90-2,97) <i>Mortalidad cardiovascular:</i> Asintomáticas 2,44 (1,46-4,09) Sintomáticas 2,02 (1,43-2,85)
Blair <i>et al.</i> 1996 <sup>27</sup>	n=32.421 Em=43 (20-88) Sexo: 79% m S: 8,2 años Balke-Ware	Baja (menor que el percentil 20)	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> Hombres 1,5 (1,3-1,8) Mujeres 2,1 (1,4-3,3) <i>Mortalidad cardiovascular:</i> Hombres 1,7 (1,3-2,2) Mujeres 2,4 (0,99-5,9)
Wei <i>et al.</i> 1999 <sup>30</sup>	n=25.714 Em=43,8 (30-83) Sexo: 100% m S: 10 años Balke-Ware	Baja (METs según edad)	<i>Mortalidad cardiovascular:</i> 3,1 (2,2-4,5) <i>Mortalidad por todas las causas:</i> 2,2 (1,8-2,8)

Tabla 1. (continuación)

Autor	Métodos	CAM	Riesgo Relativo (IC 95%)
Myers <i>et al</i> , 2002 <sup>25</sup>	n=6.213 Em= 59 ± 11,2 Sexo: 100% m S: 6,2 ± 3,7 años Cinta progresivo o rampa	Quintiles en METs 1=<5.9, 2=6-7.9, 3=8-9.9, (4=10-12.9, 5=>13)	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> Q5= 1 (referencia) Q4= 1,2 (0,7-2,2) Q3= 1,7 (1,1-2,8) Q2= 2,4 (1,5-3,8) Q1= 4,5 (3,0-6,8)
Laukkanen <i>et al</i> , 2008 <sup>28</sup>	n=1.639 Em=52 (42-60) Sexo: 100% m S: 16,6 años Bicicleta 20 W/min	En cuartiles, según la carga máxima (<160 W hasta > 230 W) y por cada 20 W más	<i>Mortalidad por todas las causas:</i> <162 vs. > 230 W 2,5 (1,7-3,7) Por cada 20 W más 0,85 (0,80-0,89) <i>Mortalidad cardiovascular:</i> <162 vs. > 230 W 2,0 (1,1-3,6) Por cada 20 W más 0,86 (0,79-0,93) <i>Evento cardiovascular mayor:</i> <162 vs. > 230 W 1,9 (1,4-2,7) Por cada 20 W más 0,88 (0,84-0,93)

CAM: capacidad aeróbica máxima; n: número; Em: edad media en años; m: masculino; f: femenino; S: seguimiento.

y del doble en comparación con los de CAM media (de 5 a 8 METs). También, observa un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular, en asintomáticas y sintomáticas, cuando la CAM se encuentra por debajo del 85% de la prevista. Ofrece una fórmula de previsión de METs para mujeres así como un nomograma, brindando una valiosa herramienta de aplicación clínica.

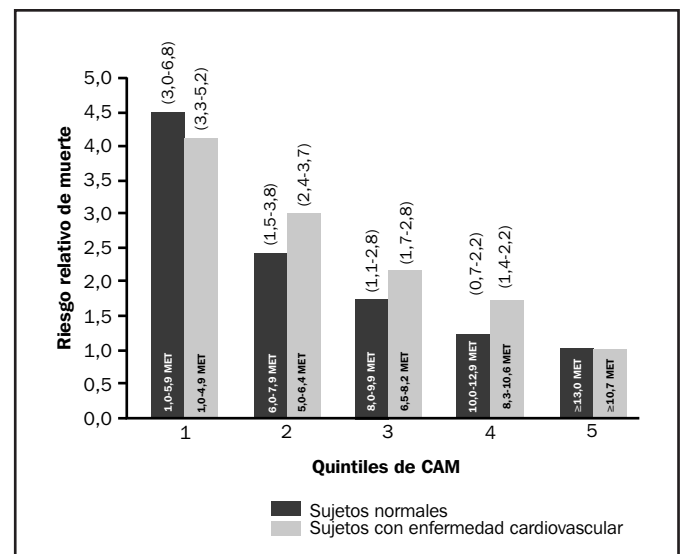
Blair *et al.*<sup>27</sup>, definiendo una baja CAM a la que se encuentra por debajo del percentil 20, determinó una relación inversa con la mortalidad a través de las categorías de CAM para ambos sexos. Los análisis estadísticos demuestran fuerza e independencia de una baja CAM como precursor de mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Las personas con una CAM media o alta en combinación con cualquier otro factor o factores de riesgo, tuvieron una menor tasa de muertes que las personas de CAM baja sin ningún factor de riesgo.

Wei *et al.*<sup>30</sup> con datos del *Aerobics Center Longitudinal Study*, cuantificó la influencia de una baja CAM sobre la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, encontrando en las personas sedentarias un aumento de dos veces el riesgo de muerte por todas las causas y más de tres veces el riesgo por causa cardiovascular. Una baja CAM fue un fuerte predictor de mortalidad, con un riesgo comparable, sino mayor, que el de la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaquismo.

Myers *et al.*<sup>25</sup> estudió 6.213 hombres referidos a prueba de esfuerzo, dividiéndolos en dos grupos: con prueba de esfuerzo positiva o historia de cardiopatía, o ambas, y otro con prueba de esfuerzo negativa o sin historia de cardiopatía. La CAM fue el predictor más potente de riesgo de muerte en los dos grupos, más que el porcentaje de frecuencia cardíaca alcanzada y sin interacción con la toma o no de betabloqueantes (Figura 1).

Una baja CAM es un factor de riesgo modificable, y su aumento ha mostrado mejorar el pronóstico. La mayoría de estudios confirman una disminución del riesgo de mortalidad a medida que aumenta la CAM, con una media de un 15% por cada MET de aumento<sup>2,11,21,22,25,33-38</sup>.

Figura 1. Riesgo relativo de muerte ajustado a la edad por todas las causas de acuerdo al quintil de capacidad aeróbica máxima entre sujetos normales y sujetos con enfermedad cardiovascular.



El subgrupo con sujetos con la más alta capacidad aeróbica máxima (quintil 5) fue usado como referencia. Por cada quintil, el rango de valores representado aparece dentro de la barra; el 95% del intervalo de confianza para el riesgo relativo aparece encima de cada barra. Con permiso de *The New England Journal of Medicine*.

## CAM y actividad física

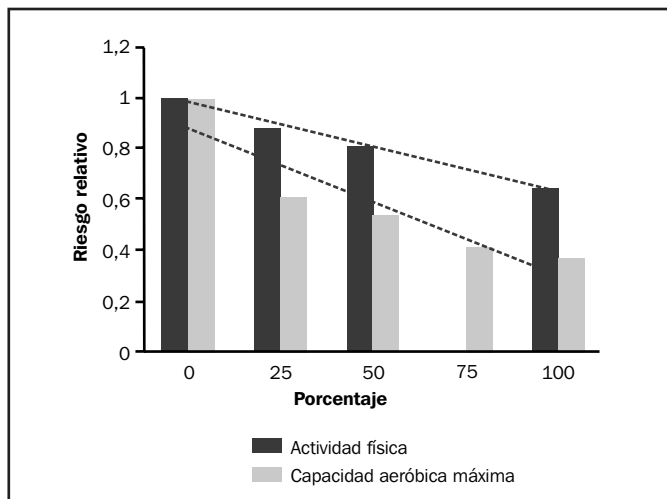
No existe una alta relación entre actividad física (AF) y CAM. Así, encontramos individuos activos físicamente con una baja CAM, mientras que en otros inactivos, encontramos una CAM adecuada. Aunque la AF determina en gran medida la CAM, los factores que lo diferencian están dados por la edad, sexo, genotipo, fenotipo o enfermedades subclínicas.

**Tabla 2. Capacidad aeróbica máxima en prueba de esfuerzo como predictora Ictus.**

Autor	Métodos	CAM	Riesgo relativo (IC 95%)	
Hooker <i>et al.</i> 2008 <sup>36</sup>	n=61.693 Em= 43,7±10 Sexo: 25% f S: 18 años Balke en cinta	1º cuartil 2º cuartil 3º cuartil 4º cuartil (más alto)	1/1 0,70/0,77 0,85/0,43 0,60/0,57 (m/f)	Ictus fatal y no fatal
Kurl <i>et al.</i> 2003 <sup>45</sup>	n=2.011 Em=52,8±5,1 Sexo: 100% m S: 11 años Cicloergómetro	>10 METs 8,6-10 7,2-8,6 <7,2	1/1 1,39/1,28 1,32/1,64 2,30/2,40	Ictus en general / isquémico
Kurl <i>et al.</i> 2009 <sup>46</sup>	n=1.639 Em=42 a 60 Sexo: 100% m S: 16,3 años Cicloergómetro	>230 196-230 162-195 <162 (vatios)	1/1 1,42/2,52 1,69/3,99 2,54/4,43	Ictus en general / isquémico en pacientes con riesgo alto en SCORE

CAM: capacidad aeróbica máxima; n=número; Em=edad media en años; m=masculino; f=femenino; S=seguimiento.

**Figura 2. Comparación entre el riesgo relativo de muerte entre CAM y actividad física.**



El metaanálisis muestra de forma clara la reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular al aumentar la actividad física, aunque a partir del percentil 25, la CAM, medida en una prueba de esfuerzo, sufre una reducción mucho más significativa. La reducción del riesgo es casi el doble en tener una mejor CAM comparándolo con ser más activo. Modificado de Williams<sup>39</sup>.

Aunque ambas están relacionadas con la morbilidad, la AF provoca una disminución del riesgo de forma lineal a medida que aumenta, mientras que la CAM, muestra una brusca caída en el percentil 25, como lo muestra el metaanálisis de Williams<sup>39</sup>. En general, la disminución del riesgo es paralela entre las dos, pero es casi el doble para la CAM (Figura 2), habiendo así una diferencia significativa en la reducción del riesgo asociado a estar más activo o tener mejor CAM<sup>39-43</sup>. Así, en la práctica, la determinación de la CAM mediante la prueba de esfuerzo, nos brinda un marcador mucho más potente y fiable de predicción del riesgo de morbilidad<sup>44</sup>.

## CAM e ictus

En España, la causa más frecuente de muerte en la mujer es el ictus (INE 2008). Varios estudios muestran que la CAM está asociada de forma inversa con la incidencia de ictus fatales y no fatales en mujeres y hombres asintomáticos.

Kurl *et al.*<sup>45</sup> estudió 2.011 hombres y el riesgo de ictus mediante la determinación de la CAM, observando que una baja CAM se asocia con un aumento del riesgo para ictus en general e isquémico. La CAM fue uno de los más potentes predictores de ictus, comparado con otros factores de riesgo modificables (tensión arterial, tabaquismo, obesidad, consumo de alcohol y colesterol LDL). Un aumento de 1 MET en la CAM, disminuyó el riesgo de 17% en cualquier tipo de ictus y en el isquémico.

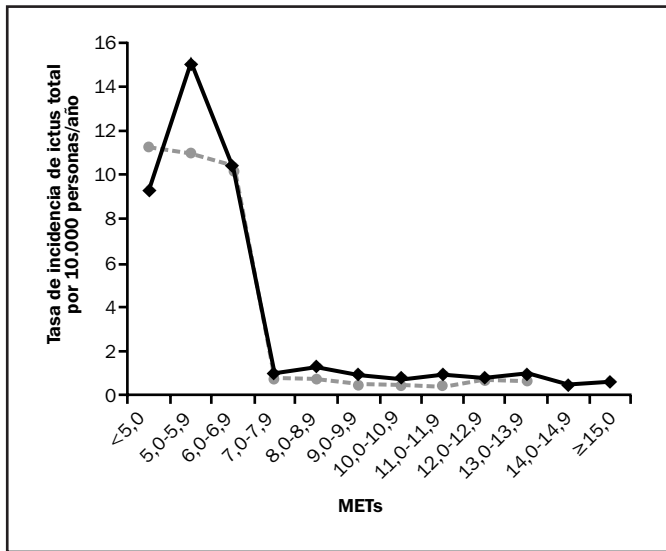
Kurl *et al.*<sup>46</sup> en 2009 presentó otro estudio de 1.639 hombres concluyendo que una baja carga de trabajo predice un alto riesgo de ictus en la presencia de una alta puntuación en el Sistema Europeo de Evaluación del Riesgo Coronario (SCORE).

Hooker *et al.*<sup>36</sup> estudió 46.405 hombres y 15.282 mujeres con prueba de esfuerzo en cinta, con una edad media de 43,7±10 años, y con un seguimiento de 18 años, encontrando a la CAM como un determinante independiente de la incidencia de ictus en individuos adultos asintomáticos y libres de enfermedad cardiovascular, similar tanto en hombres como mujeres. Tomando como referencia el cuartil más bajo, el riesgo relativo del más alto llega a un 40% menos de probabilidad de ictus, tanto en hombre como mujer. Un umbral de 7-8 METs se asoció con una substancial reducción de la tasa del total de ictus (fatal y no fatal) en hombres y mujeres (Figura 3).

## CAM y factores de riesgo cardiovascular

La CAM está relacionada con la enfermedad cardiovascular de forma independiente de los factores de riesgo coronario tradicionales.

**Figura 3. Incidencia de ictus según CAM en METs en ambos sexos.**



Tasa total de ictus ajustado a la edad, cada 10.000 personas/año, de acuerdo a 1 MET de aumento en hombres (línea sólida) y en mujeres (línea punteada). El nivel de CAM sugiere ser un determinante independiente de la incidencia de ictus en personas asintomáticas sanas de ambos sexos, estando cercana a los 8 METs. Con permiso de Wolters Kluwer Health.

Una baja CAM se relaciona con un aumento de la prevalencia de factores de riesgo y a un alto riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en hombres clínicamente sanos, independiente de los tradicionales factores de riesgo coronario, y una alta CAM predice mejores niveles de los factores de riesgo tradicionales, así como de los emergentes<sup>10, 47-51</sup>.

La capacidad de ejercicio es un predictor más potente de mortalidad que otros factores de riesgo cardiovascular ya establecidos como la hipertensión, tabaquismo y diabetes, así como en otras variables de ejercicio, incluyendo la depresión del ST, la frecuencia cardíaca pico, o el desarrollo de arritmias durante el ejercicio. Todo esto tanto en sujetos sanos como enfermos cardiovasculares. A medida que aumenta la CAM, el riesgo relativo de muerte por factores de riesgo tradicionales, disminuye<sup>25</sup> (Figura 4).

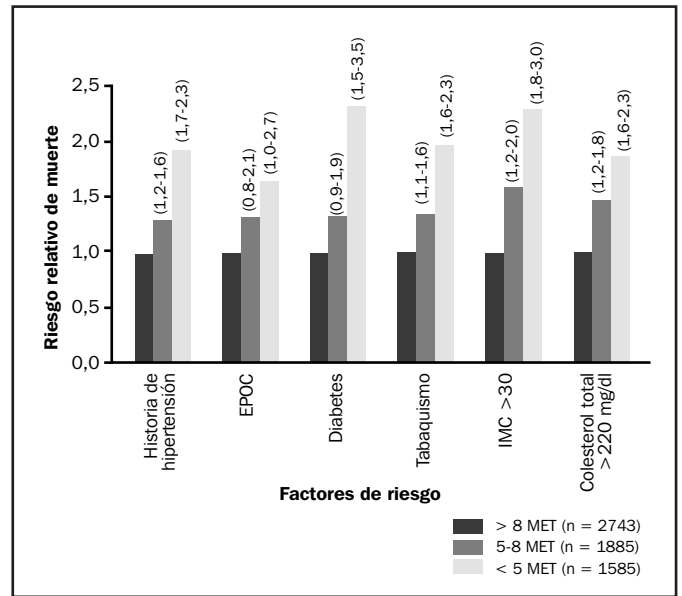
La disfunción endotelial es considerada actualmente como un marcador de aterosclerosis temprana, subclínica, así como un predictor de enfermedad coronaria; es el primer paso en el mecanismo inicial de la aterosclerosis<sup>52,53</sup>. El ejercicio mejora la disfunción endotelial, aumentando la disponibilidad de óxido nítrico, tanto en sanos como enfermos cardíacos<sup>54</sup>.

Altos niveles de CAM están asociados con un reducido engrosamiento de la pared arterial y de la dilatación luminal en la arteria carótida, de la rigidez arterial y de la tensión arterial<sup>55,56</sup>.

También se ha visto que alcanzar un alto porcentaje de la CAM prevista (>82%) en pacientes con angina, está relacionado con un bajo volumen de lípidos y una gruesa capa fibrosa en la placa coronaria<sup>57</sup>.

Aún en sedentarios, la CAM, más que los factores de riesgo tradicionales o el peso o grasa corporal<sup>58</sup>, es el predictor más potente de la función endotelial<sup>59</sup>.

**Figura 4. Riesgo relativo de muerte por todas las causas entre sujetos con varios factores de riesgo, quienes alcanzaron una capacidad aeróbica máxima menor que 5 METs y de 5 a 8 METs, comparados con sujetos que alcanzaron más que 8 METs.**



Los números entre paréntesis son los intervalos de confianza del 95% para los riesgos relativos. IMC indica Índice de Masa Corporal, y EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Para sujetos con cualquier factor de riesgo, el riesgo relativo de muerte aumenta significativamente cuando la CAM disminuye. Con permiso de *The New England Journal of Medicine*.

## Predicción y valores de referencia de la CAM

Existen nomogramas y fórmulas para predecir la CAM tanto en hombres como mujeres, activos o sedentarios, sintomáticos o asintomáticos. La mayoría se basa en ecuaciones de regresión basadas en protocolos y en la duración del ejercicio en la prueba de esfuerzo. Existen valores pronósticos validados en hombres y mujeres, fuertemente predictivos de mortalidad y eventos cardiovasculares, como es no llegar al 85% de la CAM prevista.

Unas de las fórmulas más utilizadas son las de Morris *et al.*<sup>60</sup>: 14,7-(0,13\*edad) para hombres y la de Gulati *et al.*<sup>31</sup> para mujeres: 14,7-(0,11\*edad).

En cuanto a los valores de riesgo de referencia de la CAM, no existen valores estandarizados internacionalmente, habiendo trabajos que los presentan según edad y sexo<sup>30,6</sup>, según valores absolutos independientes de la edad<sup>2,11,25</sup>, en base o a la diferencia de los METs previstos<sup>31</sup>, o en división de categorías porcentuales (terciles, cuartiles, quintiles)<sup>61-64</sup>. Unos valores de referencia establecidos en base a una gran población estudiada de hombres y mujeres, son presentados en la Tabla 3.

## CAM y probabilidad de isquemia

Una alta CAM disminuye la probabilidad de estenosis coronaria significativa.

**Tabla 3. Valores de referencia y calificación de la CAM en METs, según sexo y franja etaria.**

Edad (años)	Baja	Media	Alta
<b>Hombres</b>			
20-29	<10,9	10,9-14,5	>14,5
30-39	<10,5	10,5-13,7	>13,7
40-49	<9,9	9,9-13,2	>13,2
50-59	<9,1	9,1-12,3	>12,3
60-69	<8,2	8,2-11,2	>11,2
70-79	<7,3	7,3-10,4	>10,4
<b>Mujeres</b>			
20-29	<9,2	9,2-12,4	>12,4
30-39	<8,8	8,8-12,1	>12,1
40-49	<8,4	8,4-11,2	>11,2
50-59	<7,7	7,7-10,4	>10,4
60-69	<7	7-9,2	>9,2
70-79	<6,7	6,7-8,6	>8,6

n= 63.831 (74% hombres). CAM baja: quintil 1; media: quintil 2,3 y 4; alta: quintil 5. Datos provistos por cortesía del Instituto Cooper, Dallas, Texas.

La CAM ayuda en la toma de decisiones con respecto a la probabilidad de isquemia y la conducta a tomar con el paciente, como puede ser la decisión de hacer una coronariografía o realizar un tratamiento farmacológico más agresivo.

Hay valores de riesgo sugeridos por muchos trabajos, pudiendo destacarse o un valor fijo en METs, por ejemplo 5 METs, alcanzar un porcentaje de los METs previstos, por ejemplo 85%, o una división de categorías porcentuales, por ejemplo, el quintil más bajo. A este respecto, el metaanálisis de Kodama es un punto de referencia relevante.

Varios trabajos muestran una relación entre una CAM de 10 METs y el tener un bajo riesgo de cardiopatía isquémica, basada en tomografía, SPECT o ecografía de esfuerzo<sup>65-69</sup>.

Magnus *et al.*<sup>70</sup> estudian con prueba de esfuerzo a 2.328 hombres entre 42 y 60 años con un seguimiento de 19 años, estableciendo 4 grupos, según tengan baja o alta CAM, con un punto de corte de 8 METs, y la presencia o no de isquemia electrocardiográfica, encontrando un riesgo relativo de muerte súbita cardíaca de 4.8 solo en los pacientes de baja CAM e isquemia.

Blankstein *et al.*<sup>71</sup> estudió 220 pacientes que se presentaron con dolor precordial en urgencias con prueba de esfuerzo y tomografía axial computada, encontrando que entre pacientes de riesgo bajo a intermedio, la prueba de esfuerzo tiene una sensibilidad limitada (30%) pero una alta especificidad (93%) para la detección de más del 50% de estenosis. Pacientes con al menos 13 METs no presentaron estenosis.

Sun *et al.*<sup>72</sup> estudiaron 445 pacientes mediante coronariografía y prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, aquellos que alcanzaron la etapa 4, tuvieron una predicción positiva de 0 y una negativa del 100%.

La severidad de las estenosis estuvo en relación con la duración total de la prueba de esfuerzo.

## Discusión

Una de las limitaciones de la CAM es que no existe una estandarización internacional de los valores estimados de los METs como factor de riesgo, debido al uso de diferentes protocolos y fórmulas, aunque, como ya mencionado, existen valores de referencia orientativos.

Aunque en general, los protocolos utilizados no alteran significativamente el consumo máximo de oxígeno, si lo hacen las fórmulas que se utilizan para estimar la CAM. La diferencia en METs según las fórmulas utilizadas puede llegar a sobreestimar hasta 3,5 METs<sup>73,74</sup>, alguna de ellas determinando los METs automáticamente en programas de pruebas de esfuerzo conocidos. La sobreestimación de los METs, puede infraestimar significativamente el riesgo de morbilidad o mortalidad.

Actualmente existen muchos marcadores de riesgo cardiovascular. Para evaluar el valor del uso de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, y no quedarnos solo con la diferencia "estadísticamente significativa", la AHA<sup>75</sup> propone la mejora del estudio estadístico de los mismos, mediante la discriminación, o sea, la habilidad para distinguir pacientes que experimentarán ciertos eventos o no, y la reclasificación, es decir, la habilidad para predecir de forma precisa el nivel de riesgo. En una demostración contundente, con los datos de prueba de esfuerzo más de 66.000 adultos seguidos por una media de 16 años, Gupta *et al.*<sup>1</sup> encuentran que la medición de la CAM mejora significativamente la discriminación y la reclasificación para predecir la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, cuando es incluida con los demás factores de riesgo tradicionales.

Recientemente, Ahmed HM. *et al.*<sup>76</sup> determinaron un sistema de puntuación, el FIT *Treadmill Score*, incluyendo en la fórmula las variables que encontraron más potentes en una prueba de esfuerzo mediante protocolo de Bruce (porcentaje de frecuencia cardíaca máxima prevista, edad y METs), pudiendo realizar una predicción altamente predictiva ( $p < 0,001$ ) de sobrevivencia a 10 años.

## Conclusiones

La CAM es reconocido como el más potente indicador pronóstico de morbimortalidad cardiovascular, más preciso y fiable que la actividad física.

La CAM presenta una fuerte y progresiva relación inversa con la mortalidad por todas las causas y cardiovascular, en poblaciones sanas y enfermas, independiente del índice de masa corporal, el sexo, factores de riesgo mayores y otras comorbilidades.

Así, una baja CAM identifica pacientes con un riesgo aumentado de mortalidad prematura y evento cardiovascular, siendo un factor de riesgo mayor que el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la obesidad y la diabetes. El ejercicio físico en estos pacientes es uno de los determinantes de la mejora de la CAM. La CAM tiene un papel importante en la prevención de la aterosclerosis subclínica temprana.

Una alta CAM está asociada con un menor riesgo de calcificación coronaria, una mejor función endotelial y composición de la placa coronaria. También está asociada a un menor riesgo de cardiopatía isquémica y mortalidad por los factores de riesgo cardiovascular. Pacientes que sobrepasan los 10 METs, aún con descenso positivo del ST, difícilmente

requieren evaluación adicional, reflejando la dimensión de su poder de ayuda en el pronóstico de cardiopatía isquémica.

Los médicos deberían incorporar en su rutina de evaluación general y de factores de riesgo coronarios, a la CAM, como uno de los más fuertes marcadores pronósticos en personas con o sin enfermedad, solicitando una prueba de esfuerzo, que además aportará el comportamiento de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Aquellos individuos con una baja CAM podrían beneficiarse de un tratamiento más adecuado o agresivo, a fin de obtener unos resultados más favorables en términos de salud general, cardiovascular y prevención de enfermedades crónicas.

## Bibliografía

- Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011;123(13):1377-83.
- Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108:1554-9.
- Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of Exercise Testing to Predict Cardiovascular and All-Cause Death in Asymptomatic Women. A 20-Year Follow-up of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*. 2003;290(12):1600-7.
- Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1985;109(4):876-85.
- Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation*. 2004;110(14):1920-5.
- Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA*. 2004;292:1462-8.
- Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-43.
- Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989;262:2395-401.
- Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273(14):1093-8.
- Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med*. 1988;319(21):1379-84.
- Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A, et al. Exercise Capacity and Mortality in Black and White Men. *Circulation*. 2008;117(5):614-22.
- Peterson PN, Magid DJ, Ross C, Ho M, Rumsfeld JS, Lauer MS, et al. Association of Exercise Capacity on Treadmill With Future Cardiac Events in Patients Referred for Exercise Testing. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):174-9.
- Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):641-8.
- Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen JM, Salonen R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med*. 2001;161(6):825-31.
- Lee DC, Artero EG, Sui X, Blair SN. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 Suppl):27-35.
- Berry JD, Willis B, Gupta S, Barlow CE, Lakoski SG, Khera A, et al. Lifetime risks for cardiovascular disease mortality by cardiorespiratory fitness levels measured at ages 45, 55, and 65 years in men the cooper center longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(15):1604-10.
- Virgen R, Ayers C, Willis B, Defina L, Berry JD. Association of Cardiorespiratory Fitness With Total, Cardiovascular, and Noncardiovascular Mortality Across 3 Decades of Follow-Up in Men and Women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(3):358-64.
- Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise Testing in Asymptomatic Adults: A Statement for Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2005;112:771-6.
- Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from > 6,000 consecutive referred male patients. *Chest*. 2001;120(3):1003-13.
- Minkinen M, Nieminen T, Verrier RL, Leino J, Lehtimäki T, Viik J, et al. Impaired exercise capacity predicts sudden cardiac death in a low-risk population: enhanced specificity with heightened T-wave alternans. *Ann Med*. 2009;41(5):380-9.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35.
- Laukkanen JA, Mäkkilä TH, Rauramaa R, Kiviniemi V, Ronkainen K, Kurl S. Cardiorespiratory fitness is related to the risk of sudden cardiac death: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1476-83.
- Ortega FB, Lee DC, Sui X, Kubzansky LD, Ruiz JR, Baruth M, et al. Psychological well-being, cardiorespiratory fitness, and long-term survival. *Am J Prev Med*. 2010;39(5):440-8.
- Sui X, LaMonte MJ, Blair SN. Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal cardiovascular events in asymptomatic women and men. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1413-23.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.
- Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1428-37.
- Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276(3):205-10.
- Laukkanen JA, Rauramaa R, Kurl S. Exercise workload, coronary risk evaluation and the risk of cardiovascular and all-cause death in middle-aged men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):285-92.
- Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):373-80.
- Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA*. 1999;282:1547-53.
- Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353(5):468-75.
- Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening Asymptomatic Adults for Coronary Heart Disease With Resting or Exercise Electrocardiography: Systematic Review to Update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. (Internet) Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Report No.: 11-05158-EF-1.
- Kokkinos P, Myers J, Dourmas M, Faselis C, Manolis A, Pittaras A, et al. Exercise capacity and all-cause mortality in prehypertensive men. *Am J Hypertens*. 2009;22(7):735-41.
- Kokkinos P, Manolis A, Pittaras A, Dourmas M, Giannelou A, Panagiotakos DB, et al. Exercise capacity and mortality in hypertensive men with and without additional risk factors. *Hypertension*. 2009;53(3):494-9.
- Barlow CE, LaMonte MJ, Fitzgerald SJ, Kampert JB, Perrin JL, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is an independent predictor of hypertension incidence among initially normotensive healthy women. *Am J Epidemiol*. 2006;163(2):142-50.
- Hooker SP, Sui X, Colabianchi N, Vena J, Laditka J, LaMonte MJ, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of fatal and nonfatal stroke in asymptomatic women and men. *Stroke*. 2008;39(11):2950-7.
- Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos DB, Dourmas M, Pittaras A, et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation*. 2010;122(8):790-7.
- Liu R, Sui X, Laditka JN, Church TS, Colabianchi N, Hussey J, et al. Cardiorespiratory Fitness as a Predictor of Dementia Mortality in Men and Women. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(2):253-9.
- Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(5):754-61.
- Sassen B, Cornelissen VA, Kiers H, Wittink H, Kok G, Vanhees L. Physical fitness matters more than physical activity in controlling cardiovascular disease risk factors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(6):677-83.
- Lee DC, Sui X, Ortega FB, Kim YS, Church TS, Winnett RA, et al. Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *Br J Sports Med*. 2011;45(6):504-10.



42. Williams PT. Usefulness of cardiorespiratory fitness to predict coronary heart disease risk independent of physical activity. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):210-5.
43. Ekblom-Bak E, Hellénius ML, Ekblom O, Engström LM, Ekblom B. Independent associations of physical activity and cardiovascular fitness with cardiovascular risk in adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):175-80.
44. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol.* 2000;86(1):53-8.
45. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Cardiorespiratory fitness and the risk for stroke in men. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1682-8.
46. Kurl S, Sivenius J, Mäkikallio TH, Rauramaa R, Laukkanen JA. Exercise workload, cardiovascular risk factor evaluation and the risk of stroke in middle-aged men. *J Intern Med.* 2009;265(2):229-37.
47. Krämer V, Acevedo M, Orellana L, Chamorro G, Corbalán R, Bustamante MJ, et al. Association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk factors in healthy individuals. *Rev Med Chil.* 2009;137(6):737-45.
48. Carnethon MR, Gulati M, Greenland P. Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults. *JAMA.* 2005;294(23):2981-8.
49. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Shultz BB, Ainsworth BE, Yanowitz FG. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: the LDS Hospital Fitness Institute cohort. *Circulation.* 2000;102(14):1623-8.
50. Le TD, Bae S, Ed Hsu C, Singh KP, Blair SN, Shang N. Effects of Cardiorespiratory Fitness on Serum Ferritin Concentration and Incidence of Type 2 Diabetes: Evidence from the Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS). *Rev Diabet Stud.* 2008;5(4):245-52.
51. Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4,631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(8):1465-73.
52. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: Mechanisms, pathophysiological importance and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(5):529-37.
53. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. En: Ross R, Fuster V, Topol EJ eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:441-62.
54. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(4):129-34.
55. Gando Y, Kawano H, Yamamoto K, Sanada K, Tanimoto M, Oh T, et al. Age and cardiorespiratory fitness are associated with arterial stiffening and left ventricular remodeling. *J Hum Hypertens.* 2010;24(3):197-206.
56. Ygandó Y, Yamamoto K, Kawano H, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, et al. Attenuated Age-Related Carotid Arterial Remodeling in Adults with a High Level of Cardiorespiratory Fitness. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(3):248-54.
57. Yoshikawa F, Ishii H, Kurebayashi N, Sato B, Hayakawa S, Tanaka M, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on Characteristics of Coronary Plaque: Assessment Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 2011;124:A8793.
58. Farrell SW, Fitzgerald SJ, McAuley P, Barlow CE. Cardiorespiratory Fitness, Adiposity, and All-Cause Mortality in Women. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(11):2006-12.
59. Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, Patibandla S, et al. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(3):348-52.
60. Morris CK, Myers J, Froelicher VF, Kawaguchi T, Ueshima K, Hideg A. Nomogram Based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(1):175-82.
61. Sui X, Laditka JN, Hardin JW, Blair SN. Estimated Functional Capacity Predicts Mortality in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2007;55(12):1940-7.
62. Farrel SW, Braun L, Barlow CE, Cheng YJ, Blair SN. The Relation of Body Mass Index, Cardiorespiratory Fitness, and All-Cause Mortality in Women. *Obes Res.* 2002;10:417-23.
63. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, et al. Cardiorespiratory Fitness and Adiposity as Mortality Predictors in Older Adults. *JAMA.* 2007;298(21):2507-16.
64. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet.* 1998;352(9130):759-62.
65. Bhat A, Desai A, Amsterdam EA. Usefulness of high functional capacity in patients with exercise-induced ST-depression to predict a negative result on exercise echocardiography and low prognostic risk. *Am J Cardiol.* 2008;101(11):1541-3.
66. Bourque JM, Charlton GT, Holland BH, Belyea CM, Watson DD, Beller GA. Prognosis in patients achieving  $\geq 10$  METS on exercise stress testing: was SPECT imaging useful? *J Nucl Cardiol.* 2011;18(2):230-7.
67. Bourque JM, Hollande BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an Exercise Workload of  $>10$  Metabolic Equivalents Predicts a Very Low Risk of Inducible Ischemia. Does Myocardial Perfusion Imaging Have a Role? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(6):538-45.
68. LaMonte MJ, Fitzgerald SJ, Levine BD, Church TS, Kampert JB, Nichman MZ, et al. Coronary artery calcium, exercise tolerance, and CHD events in asymptomatic men. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):157-62.
69. Lee CD, Jacobs DR Jr, Hankinson A, Iribarren C, Sidney S. Cardiorespiratory fitness and coronary artery calcification in young adults: The CARDIA Study. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):263-8.
70. Hagnäs MJ, Kurl S, Mäkikallio TH, Rauramaa R, Laukkanen JA. Predicting Sudden Cardiac Death with Exercise-Stress Test - Combining Cardiorespiratory Fitness with Myocardial Ischemia - A Prospective Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2011;124:A12853.
71. Blankstein R, Ahmed W, Bamberg F, Rogers IS, Schlett CL, Nasir K, et al. Comparison of Exercise Treadmill Testing With Cardiac CT Angiography Among Patients Presenting To The Emergency Room With Chest Pain: ROMICAT Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(2):233-42.
72. Sun JL, Han R, Guo JH, Li XY, Ma XL, Wang CY. The Diagnostic Value of Treadmill Exercise Test Parameters for Coronary Artery Disease. *Cell Biochem Biophys.* 2013;65(1):69-76.
73. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC, Fabiato A, Finucane S, Arena R. Overestimation of aerobic capacity with the bruce treadmill protocol in patients being assessed for suspected myocardial ischemia. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(4):254-60.
74. Maeder MT, Muenzer T, Rickli H, Brunner-La Rocca HP, Myers J, Ammann P. How accurately are maximal metabolic equivalents estimated based on the treadmill workload in healthy people and asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors? *Int J Sports Med.* 2008;29(8):658-63.
75. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16.
76. Ahmed HM, Al-Mallah MH, McEvoy JW, Nasir K, Blumenthal RS, Jones SR, et al. Maximal Exercise Testing Variables and 10-Year Survival: Fitness Risk Score Derivation From the FIT Project. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):346-55.