
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Rolul testului de efort cardiopulmonar în optimizarea algoritmului de stimulare la purtătorii de pacemaker

Doctorand **Bogdan Caloian**

Conducător de doctorat **Prof.dr. Dumitru Zdrenghea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Testarea de efort	18
1.1. Testul de efort ECG standard	18
1.1.1. Evaluarea capacității de efort	19
1.1.2. Evaluarea ischemiei miocardice	19
1.1.3. Tulburările de ritm cardiac	20
1.1.4. Tulburările de generare și de conducere a impulsurilor electrice la nivel cardiac	21
1.2. Testul de efort cardiopulmonar	23
1.2.1. Măsurarea capacității de efort prin test de efort cardiopulmonar	23
1.2.2. Identificarea factorilor ce cauzează scăderea capacității de efort	25
2. Tipuri de stimulatoare cardiace și algoritmi de programare	27
2.1. Stimulatoarele cardiace unicamerale	27
2.2. Stimulatoarele cardiace bicamerale	28
2.3. Alte dispozitive implantabile cu funcție de cardiostimulare	29
3. Influența algoritmului de cardiostimulare asupra capacității de efort	31
3.1. Numărul de camere stimulate	31
3.2. Adaptarea frecvenței cardiace la efort	32
3.3. Tipul de depolarizare ventriculară: intrinsecă sau cardiostimulată	34
3.4. Procentul de pacing ventricular drept	34
4. Complicații legate de pacingul cardiac detectabile prin testare de efort	36
4.1. Tulburări de ritm sau de conducere în legătură cu tipul sau modul de programare ale stimulatoarelor cardiace	36
4.2. Adaptarea anormală a frecvenței de stimulare la efort	38
4.3. Pierderea sincronismului interventricular la pacienții cu terapie de resincronizare cardiacă	38
4.4. Anomaliile de funcționare a defibrilatoarelor cardiace implantabile în timpul efortului fizic	39

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Studiul 1 - Influența tipului de stimulator cardiac asupra capacității de efort	45
2.1. Introducere	45
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	46
2.3. Material și metodă	46
2.4. Rezultate	48
2.5. Discuții	55
2.6. Concluzii	60
3. Studiul 2 - Evaluarea efectelor imediate ale reprogramării stimulatorilor cardiace asupra capacității funcționale prin test de efort cardiopulmonar	62
3.1. Introducere	62
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	64
3.3. Material și metodă	65
3.4. Rezultate	69
3.5. Discuții	80
3.6. Limitări ale studiului	85
3.7. Implicații clinice	85
3.8. Concluzii	86
4. Studiul 3 - Efectul stimulării cardiace permanente asupra performanței cardiace. Riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă la purtătorii de pacemaker	88
4.1. Introducere	88
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	90
4.3. Material și metodă	91
4.4. Rezultate	92
4.4.1. Substudiul 1	92
4.4.2. Substudiul 2	96
4.5. Discuții	98
4.6. Concluzii	102
6. Discuții generale	104
7. Concluzii generale	108
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	112
REFERINȚE	115

Cuvinte cheie: stimulatori cardiace, algoritm de stimulare, test de efort cardiopulmonar, capacitate de efort, complicațiile cardiostimularii permanente.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cardiostimularea electrică artificială permanentă reprezintă un mijloc terapeutic din ce în ce mai des întâlnit în cardiologie ca urmare a îmbătrânirii populației generale, fapt ce atrage după sine creșterea prevalenței afecțiunilor degenerative cardiace și, implicit, a bolii de nod sinusal și a blocurilor atrioventriculare.

În prezent, pacemakererele sunt dispozitive complexe, capabile de a stimula una, două sau trei cavități cardiace, de a detecta activitatea electrică cardiacă intrinsecă și de a o analiza și de a funcționa în relație cu aceasta, de a realiza funcții suplimentare sau adiționale patingului precum terapiile antitahicardice, cardioversia, defibrilarea sau resincronizarea cardiacă, de a detecta nivelul de activitate fizică pe care pacientul îl efectuează în fiecare moment și de a își autoprograma parametrii în funcție de aceasta.

Drept consecință, programarea unui astfel de dispozitiv în vederea optimizării funcționării sale devine din ce în ce mai complexă, dar și mai dificilă.

Stimulatoarele cardiace sunt dispozitive implantabile utilizate pentru tratamentul bradicardiilor simptomatice secundare bolii de nod sinusal sau blocurilor atrioventriculare. Cele mai simple astfel de dispozitive sunt stimulatoarele cardiace unicamerale, formate dintr-o sursă de energie și un electrod al cărui vârf este amplasat la nivelul cavităților cardiace drepte, fie ventricul drept sau atriu drept.

Utilizarea stimulatoarelor cardiace bicamerale (atriu drept – ventricul drept) prezintă o serie de avantaje comparativ cu cele unicamerale. Având algoritmul de stimulare de tip DDD (D = dual), ele sunt capabile să stimuleze și să detecteze activitatea electrică intrinsecă de la nivelul ambelor cavități cardiace și să răspundă în mod dual, atât prin stimulare, cât și prin inhibare în funcție de tipul de tulburare de generare sau de conducere a impulsului electric pe care o detectează. În cazul acestui tip de dispozitiv, sincronismul atrioventricular este preservat, cu evitarea apariției sindromului de pacemaker, scăderea riscului de fibrilație atrială și a simptomelor de insuficiență cardiacă, astfel încât capacitatea funcțională a pacientului să nu fie alterată ca urmare a pierderii aportului contracției atriale la debitul cardiac.

Stimulatoarele cardiace moderne sunt caracterizate de un număr mare de parametri și funcții ajustabile menite să reducă la minim riscul de malfuncție a aparatului, să preîntâmpine schimbările în statusul clinic al pacientului, dar și să le determine să funcționeze cât mai fiziologic, cât mai aproape de activitatea cardiacă electrică intrinsecă.

Fiecare algoritm de cardiostimulare influențează debitul cardiac fie prin intermediul frecvenței cardiace, fie a volumului bătaie și, implicit, capacitatea de efort a pacientului.

Stimularea cardiacă cu rată fixă, de obicei 60/minut, limitează debitul cardiac și capacitatea de efort în cazul pacienților cu disfuncție cronotropa întrucât anulează răspunsul fiziologic cronotrop și dromotrop pozitiv pe care îl induce stimularea sistemului nervos vegetativ simpatic din timpul efortului fizic.

Din acest motiv, stimuloarele cardiace au fost perfecționate prin implementarea unor funcții care să permită sau să asigure creșterea frecvenței cardiace în timpul efortului fizic.

Stimuloarele cardiace moderne dispun de funcția rate responsive pacing, fiind capabile să crească frecvența de cardiostimulare atunci când detectează, prin intermediul unor senzori amplasați de obicei în carcasa dispozitivului, mișcările corpului pacientului din timpul activității fizice.

Depolarizarea ventriculară indusă de stimulatorul cardiac produce o contracție ventriculară nefiziologică, atât prin depolarizarea decalată a celor doi ventriculi (inițial a ventriculului drept, ulterior a celui stâng), cât și prin direcția anormală a depolarizării (de la vârful inimii unde se afla vârful electrodului ventricular către inelele valvelor mitrală, respectiv tricuspidă). Acest lucru poate fi corectat prin modificarea unor parametri ai stimulatorului cardiac care să favorizeze conducerea atrioventriculară intrinsecă.

Cardiostimularea ventriculului drept nu are efecte detrimentale asupra capacității funcționale a pacienților doar pe termen scurt, ci și de lungă durată. Dis-sincronismul interventricular rezultat va reduce pe termen lung performanța cardiacă a pacienților, putând induce sau agrava simptome de insuficiență cardiacă. Pe lângă aceasta, pacingul exclusiv de ventricul drept, conduce prin mecanismele descrise anterior la creșterea presiunii intra-atriale, remodelare și fibroză, ceea ce favorizează apariția fibrilației atriale.

Testarea de efort reprezintă o metodă diagnostică frecvent utilizată în cardiologie, oferind informații în legătură cu capacitatea efectivă de efort a pacienților și permițând diagnosticarea unor condiții patologice ce pot surveni în timpul efortului precum ischemia miocardică, tulburările de ritm cardiac, tulburările de conducere atrioventriculară, intraatrială sau intraventriculară.

Aceasta presupune obiectivarea printr-o metodă imagistică (electrocardiografie, ecografie cardiacă, scintigrafie cardiacă, rezonanță magnetică) a modificărilor fiziopatologice care survin în activitatea electrică și mecanică a inimii ca urmare a adaptării la condițiile din

timpul efortului fizic. Solicitățile energetice înalte din partea musculaturii scheletice impun creșterea debitului cardiac mediată de activarea sistemului nervos autonom simpatic, fapt care se realizează prin creșterea contractilității miocardice și a frecvenței cardiace și care conduce la creșterea consumului miocardic de oxigen.

Adaptarea deficitară la efort a funcției cardiace secundară unor condiții patologice poate fi astfel decelată prin identificarea unor elemente specifice fiecărei metode imagistice în parte. În cele ce urmează vom descrie testarea de efort electrocardiografică și cardiopulmonară.

Testul de efort cardiopulmonar, dintre metodele diagnostice folosite în mod uzual în practică, deține cea mai bună acuratețe în determinarea capacității de efort a unei persoane și în stabilirea statusului funcțional al acesteia.

Prin testarea de efort de tip cardiopulmonar, pe lângă determinarea parametrilor descriși anterior în cazul testului de efort EKG standardizat, mai pot fi obținute o serie de date provenite din analizarea gazelor respiratorii.

Fatigabilitatea și dispneea de efort sunt simptome frecvent descrise de pacienții care se adresează unui serviciu de cardiologie, dar sunt caracterizate de un grad mare de subiectivitate. Estimarea capacității de efort a acestor pacienți prin măsurarea consumului maxim de O₂ (VO₂ max) reduce semnificativ gradul de subiectivitate și permite încadrarea lor într-o clasă funcțională, cu adoptarea unor măsuri terapeutice specifice.

În afară de evaluarea capacității funcționale a purtătorilor de dispozitive implantabile, testarea de efort electrocardiografică standard și cea cardiopulmonară contribuie la diagnosticarea unor complicații legate de prezența acestor dispozitive ce devin manifeste în timpul efortului fizic.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

În cadrul lucrării de față ne-am propus să evaluăm rolul unor astfel de metode diagnostice în evaluarea purtătorilor de stimuloare cardiace și să verificăm dacă prin reprogramarea dispozitivelor putem obține impunatirea capacității de efort și scăderea riscului de apariție a insuficienței cardiace.

STUDIUL 1

Studiul 1 s-a intitulat "Influența tipului de stimulator cardiac asupra capacității de efort". Am utilizat testul de efort ECG standardizat pentru a compara capacitatea de efort a purtătorilor de dispozitive unicamerale cu a celor cu dispozitive bicamerale, luând în calcul și dacă funcția de adaptare a frecvenței de stimulare la gradul de efort fizic efectuat (funcția rate responsive) a fost activată sau nu.

Am ajuns la urmatoarele concluzii:

- Modul de programare reprezintă un factor predictiv independent pentru capacitatea de efort a purtătorilor de stimuloare cardiace.
- Pacienții cu stimuloare cardiace bicamerale care își adaptează frecvența de stimulare la gradul de efort fizic efectuat(DDDR) au avut cea mai bună capacitate de efort, în timp ce purtătorii de stimuloare unicamerale, fără frecvență adaptabilă la efort(VVI) au avut cea mai redusă capacitate de efort.
- Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu stimuloare cardiace bicamerale fără frecvență adaptativa(DDD) și cei cu stimuloare unicamerale ventriculare cu frecvență adaptativa(VVIR), ambele grupuri demonstrând o capacitate de efort superioară celor din grupul VVI, dar inferioară celor din grupul DDDR.
- Adaptarea frecvenței de cardiostimulare în timpul efortului (funcția de rate response) a exercitat un efect asupra capacității funcționale cu o pondere similară cu cea adusă de prezervarea sincronismului atrioventricular prin stimulare bicamerală.
- Durata efortului, pragul maxim de efort atins și capacitatea de efort estimată în echivalenți metabolici (METs) au fost semnificativ mai mari la pacienții cu funcția rate response activată.
- Simptomele și semnele clinice de insuficiență cardiacă au fost mai frecvent întâlnite la purtătorii de stimuloare unicamerale comparativ cu cei cu stimuloare bicamerale, precum și la pacienții la care funcția rate response era dezactivată.
- La analiza separată a celor două sexe, modul de stimulare a influențat în mod decisiv capacitatea de efort la bărbați, dar nu și la femei.
- Bărbații au avut mai frecvent stimulator de tip bicameral comparativ cu femeile

STUDIUL 2

În Studiul 2 “ Evaluarea efectelor imediate ale reprogramării stimuloarelor cardiace asupra capacității funcționale prin test de efort cardiopulmonar” am urmărit efectele imediate ale reprogramării algoritmului de cardiostimulare asupra capacității de efort, evaluând prin test de efort cardiopulmonar pacienții înainte și imediat după ajustare.

Concluziile acestei cercetari au fost:

- Modificarea tipului de stimulare din VVI (stimulare unicamerală ventriculară, cu rată fixă) în DDDR (stimulare bicamerală, atrio-ventriculară, cu frecvență de stimulare adaptabilă la efort) a determinat îmbunătățirea semnificativă și imediată a capacității de efort, obiectivată prin test de efort cardiopulmonar.

- Consumul maxim de oxigen, consumul de oxigen la momentul pragului anaerob, durata efortului și pragul maxim de efort atins au fost cu 12-15% mai mari în modul DDDR comparativ cu modul de stimulare unicamerală ventriculară.
- Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic între cele două moduri de programare a stimulatorilor în ceea ce privește panta VE/VCO₂, raportul VO₂/HR sau saturația maximă a oxigenului la pragul maxim de efort atins.
- La pacienții cu incompetență cronotropa, prin activarea funcției de rate response, s-a obținut o creștere a rezervei de frecvență cardiacă, acest grup de pacienți atingând o frecvență cardiacă maximă în timpul efortului mai mare decât pacienții fără incompetență cronotropa.
- Analiza comparativă a grupurilor cu și fără incompetență cronotropa a arătat o evoluție direct proporțională între consumul maxim de oxigen și frecvența cardiacă, ceea ce demonstrează că îmbunătățirea capacității funcționale a fost determinată de creșterea semnificativă a frecvenței cardiace maxime atinse în timpul efortului ca urmare a activării funcției de rate response.
- Diferența dintre parametrii măsurați prin test de efort cardiopulmonar în cele două moduri de programare a fost semnificativă statistic la bărbați, dar nu și la femei, posibil în contextul numărului redus de pacienți.

STUDIUL 3

În studiul 3 denumit “ Efectul stimulării cardiace permanente asupra performanței cardiace. Riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă la purtătorii de pacemaker” ne-am propus validarea ipotezei conform căreia pierderea sincronismului atrioventricular la purtătorii de stimulator cardiac unicamerale ventriculare (VVI) aflați în ritm sinusal poate induce insuficiență cardiacă. Pentru aceasta am dozat valorile NT-proBNP (N-terminal brain natriuretic peptide), marker biologic validat pentru diagnosticul insuficienței cardiace și le-am comparat cu pacienții cu stimulator cardiac la care sincronismul atrioventricular a fost păstrat, fie prin stimulare unicamerală atrială și conducere atrioventriculară intrinsecă (AAI), fie prin stimulare bicamerală atrio-ventriculară (DDD). Am urmărit de asemenea dacă stimularea prelungită a ventriculului drept crește riscul de apariție sau agravare ale insuficienței cardiace.

Din rezultatele obținute în cel de-al treilea studiu, am concluzionat ca:

- Există diferențe semnificative din punct de vedere al hemodinamicii cardiace între stimularea fiziologică (cea care respectă sincronismul atrioventricular) și cea nefiziologică.
- Cardiostimularea permanentă nefiziologică poate constitui un factor declanșator sau agravant pentru insuficiența cardiacă prin efectele hemodinamice negative pe care le produce pierderea sincronismului atrio-ventricular.

- Pe termen scurt, stimularea unicamerală ventriculară la pacienții în ritm sinusal cauzează pierderea sincronismului atrio-ventricular și anulează aportul contracției atriale la debitul cardiac, ceea ce duce la creșterea peptidelor natriuretice și apariția simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă.
- La pacienții în ritm sinusal cărora li s-a implantat un stimulator de tip VVI (pacing nefiziologic), s-a înregistrat o creștere semnificativă a NT-proBNP la 5 zile post-procedural.
- La pacienții în ritm sinusal stimulați în modurile AAI sau DDD (pacing fiziologic), media valorilor NT-proBNP determinate la 5 zile post-procedural a fost cu 20% mai mică în comparație cu media valorilor determinate pre-procedural.
- La pacienții aflați în fibrilație atrială s-a implantat stimulator cardiac de tip VVI, neinregistrându-se diferențe semnificative între valorile NT-proBNP recoltat pre- și la 5 zile post-procedural.
- Pe termen lung, stimularea prelungită a ventriculului drept determină apariția dis-sincronismului interventricular, cu reducerea volumului bătaie, a fracției de ejeție ventriculare, creșterea presiunilor telediastolice
- În studiul nostru, am observat o creștere a nivelelor plasmatice ale NT-proBNP în relație direct proporțională cu procentul de pacing ventricular.
- Pacienții cu procent de pacing VD peste 50% au prezentat simptome de insuficiență cardiacă mai severe și au primit mai frecvent tratament cu diuretice de ansă și antialdosteronice comparativ cu cei la care a predominat ritmul cardiac intrinsec.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Subiectul reprezintă un interes major pentru clinicieni, având în vedere stricta relație, demonstrată în numeroase trialuri clinice, dintre capacitatea de efort, calitatea vieții și mortalitate.

Considerăm că actuala cercetare doctorală aduce o contribuție semnificativă, în condițiile în care cele mai multe studii clinice publicate pe această temă au inclus serii mici de pacienți sau au fost de tip case report. Analizarea impactului pe care modul de programare a stimulatorilor cardiace influențează capacitatea de efort a purtătorilor de astfel de dispozitive este cu atât mai dificilă cu cât cea mai mare parte acestora sunt vârstnici, cu comorbidități și nu pot fi supuși unei testări de efort. În consecință, alcătuirea unor cohorte de mari dimensiuni în scop de cercetare nu poate fi facil realizată.

Originalitatea tezei constă în aceea că asociază două metode diagnostice frecvent utilizate în practica actuală pentru evaluarea debitului cardiac, a statusului hemodinamic și a capacității funcționale cu scopul de a identifica factorii predictivi pentru evoluția purtătorilor de pacemaker,

și anume testarea de efort standardizată sau de tip cardiopulmonar și dozarea peptidelor natriuretice.

Un alt punct forte al prezentei cercetări este acela că a evaluat influența modului de cardiostimulare asupra capacității de efort și riscului de apariție sau agravare ale insuficienței cardiace atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Scopul prezentei lucrări nu a fost acela de a identifica modul ideal de a programa un stimulator cardiac, ci de a sublinia faptul că implantarea unui astfel de dispozitiv nu reprezintă doar o simplă metodă de a trata bradicardia simptomatică, ci poate avea un impact semnificativ asupra statusului funcțional, calității vieții și, de ce nu, asupra speranței de viață a pacientului.

Dorim să atragem atenția asupra faptului că orice procedura de cardiostimulare permanentă trebuie să fie urmată de individualizarea modului de programare a stimulatorului, iar pentru acest lucru avem la dispoziție metode de evaluare sigure și cost-eficiente precum testarea de efort, îndeosebi cea de tip cardiopulmonar, și dozarea peptidelor natriuretice.

Ajustarea algoritmului de cardiostimulare se dovedește a fi cu atât mai importantă cu cât anumite funcții ale stimulatorului precum funcția de rate responsive pacing, viteza de răspuns al frecvenței de stimulare la efort și funcțiile de reducere a procentului de pacing ventricular drept pot fi uneori dezactivate în modul standard de programare a dispozitivului.

Prezenta lucrare de doctorat se înscrie în rândul cercetărilor originale care își propun nu atât să valideze ipoteze de lucru, cât să atragă atenția asupra unor metode diagnostice și terapeutice cu ajutorul cărora calitatea vieții și evoluția pacienților noștri pot fi semnificativ îmbunătățite.

SUMMARY OF PHD THESIS

The role of cardiopulmonary exercise testing in optimizing the pacing algorithm in pacemaker-wearing pacing

PhD student **Bogdan Caloian**

PhD supervisor **Prof.dr. Dumitru Zdrenghea**



CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Effort testing	18
1.1. Standard ECG exercise test	18
1.1.1. Assessment of effort capacity	19
1.1.2. Evaluation of myocardial ischemia	19
1.1.3. Heart rhythm disorders	20
1.1.4. Disorders of generation and conduction of electrical impulses in the heart	21
1.2. Cardiopulmonary exercise test	2.3
1.2.1. Measurement of exercise capacity by cardiopulmonary exercise test	2.3
1.2.2. Identifying the factors that cause the decrease of the effort capacity	25
2. Types of pacemakers and programming algorithms	27
2.1. Single-chamber pacemakers	27
2.2. Dual-chamber pacemakers	28
2.3. Other implantable devices with pacing function	29
3. The influence of the pacing algorithm on the exercise capacity	31
3.1. Number of paced chambers	31
3.2. Adaptation of heart rate to exertion	32
3.3. Type of ventricular depolarization: intrinsic or paced	34
3.4. Percentage of right ventricular pacing	34
4. Complications related to cardiac pacing detectable by exercise testing	36
4.1. Rhythm or conduction disorders related to the type or mode of programming of pacemakers	36
4.2. Abnormal adaptation of the stimulation frequency to exertion	38
4.3. Loss of interventricular synchronism in patients with cardiac resynchronization therapy	38
4.4. Abnormalities of implantable cardiac defibrillators during physical exertion	39

PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis / objectives	43
2. Study 1 - The influence of the type of pacemaker on exercise capacity	45
2 .1. Introduction	45
2 .2. Working hypothesis / objectives	46
2 .3. Material and method	46
2 .4. Results	48
2 .5. Discussions	55
2 .6. Conclusions	60
3. Study 2 - Evaluation of the immediate effects of reprogramming pacemakers on functional capacity by cardiopulmonary exercise test	62
3 .1. Introduction	62
3 .2. Working hypothesis / objectives	64
3 .3. Material and method	65
3 .4. Results	69
3 .5. Discussions	80
3.6. Limitations of the study	85
3.7. Clinical importance	85
3.8. Conclusions	86
4. Study 3 - The effect of permanent pacing on cardiac performance. The risk of developing heart failure in pacemaker wearers	88
4 .1. Introduction	88
4 .2. Working hypothesis / objectives	90
4 .3. Material and method	91
4 .4. Results	92
4.4.1. Substudy 1	92
4.4.2. Substudy 2	96
4 .5. Discussions	98
4.6. Conclusions	102
6. General discussions	104
7. General conclusions	108
8. Originality and innovative contributions of the thesis	112
REFERENCES	115

Keywords: pacemakers, pacing algorithm, cardiopulmonary exercise test, exercise capacity, permanent pacing complications.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Permanent artificial electrical pacing is an increasingly common therapeutic means in cardiology due to the aging of the general population, which leads to increased prevalence of degenerative heart disease and, implicitly, sinus node disease and atrioventricular blocks.

Currently, pacemakers are complex devices capable of stimulating one, two or three cardiac cavities, detecting and analyzing intrinsic cardiac electrical activity and functioning in relation to it, performing additional functions to pacing such as therapies. antitachycardia, cardioversion, defibrillation or cardiac resynchronization, to detect the level of physical activity that the patient is performing at any given time and to self-program his parameters accordingly.

As a consequence, programming such a device in order to optimize its operation is becoming increasingly complex, but also more difficult.

Pacemakers are implantable devices used to treat symptomatic bradycardia secondary to sinus node disease or atrioventricular block. The simplest such devices are unicameral pacemakers, consisting of an energy source and an electrode whose tip is located in the right heart chambers, either the right ventricle or the right atrium.

The use of bicameral pacemakers (right atrium - right ventricle) has a number of advantages over unicameral pacemakers. With the DDD type stimulation algorithm (D = dual), they are able to stimulate and detect intrinsic electrical activity in both cardiac cavities and respond in a dual way, both by stimulation and by inhibition depending on the type of disorder of generation or conduction of the electrical impulse that it detects. In this type of device, atrioventricular synchronism is preserved, with the avoidance of pacemaker syndrome, decreased risk of atrial fibrillation and symptoms of heart failure, so that the patient's functional capacity is not impaired due to loss of atrial contraction to flow cardiac.

Modern pacemakers are characterized by a large number of adjustable parameters and functions designed to minimize the risk of device malfunction, prevent changes in the patient's clinical status, but also to make them work as physiologically as possible, close to activity intrinsic electrical cardiac. Each pacing algorithm influences the cardiac output either through the heart rate or the stroke volume and, implicitly, the patient's effort capacity.

Fixed-rate pacing, usually 60 / minute, limits cardiac output and exercise capacity in patients with chronotropic dysfunction as it cancels out the positive chronotropic and dromotropic physiological response induced by stimulation of the sympathetic vegetative nervous system during exercise.

For this reason, pacemakers have been improved by implementing functions that allow or ensure an increase in heart rate during exercise.

Modern pacemakers have the function of responsive pacing rates, being able to increase the frequency of pacing when they detect, through sensors usually located in the housing of the device, the movements of the patient's body during physical activity.

The ventricular depolarization induced by the pacemaker produces a non-physiological ventricular contraction, both by the staggered depolarization of the two ventricles (initially of the right ventricle, later of the left one), and by the abnormal direction of depolarization (from the tip of the heart where the ventricular electrode tip to the mitral and tricuspid valve rings, respectively). This can be corrected by changing some pacemaker parameters to promote intrinsic atrioventricular conduction.

Pacing of the right ventricle does not have detrimental effects on the functional capacity of patients only in the short term, but also in the long term. The resulting interventricular dyssynchrony will reduce the long-term heart performance of patients, which may induce or aggravate symptoms of heart failure. In addition, the pacing exclusively of the right ventricle, leads through the mechanisms described above to increase intra-atrial pressure, remodelling and fibrosis, which promotes the appearance of atrial fibrillation.

Exercise testing is a commonly used diagnostic method in cardiology, providing information about patients' actual exercise capacity and allowing the diagnosis of pathological conditions that may occur during exercise such as myocardial ischemia, heart rhythm disorders, and atrioventricular, intraatrial conduction disorders or intraventricular.

This involves objectifying by an imaging method (electrocardiography, cardiac ultrasound, cardiac scintigraphy, magnetic resonance) of pathophysiological changes that occur in the electrical and mechanical activity of the heart as a result of adaptation to conditions during physical exertion. High energy demands from the skeletal muscles require an increase in cardiac output mediated by the activation of the sympathetic autonomic nervous system, which is achieved by increasing myocardial contractility and heart rate and leading to increased myocardial oxygen consumption.

The deficient adaptation to effort of the cardiac function secondary to some pathological conditions can thus be detected by identifying some elements specific to each imaging method. In what follows we describe ECG and cardiopulmonary exercise testing.

The cardiopulmonary exercise test, one of the diagnostic methods commonly used in practice, has the best accuracy in determining a person's exercise capacity and in establishing their functional status.

By cardiopulmonary exercise testing, in addition to determining the parameters described above in the case of the standardized EKG exercise test, a number of data can be obtained from the analysis of respiratory gases.

Fatigue and exertional dyspnea are symptoms commonly described by patients who go to a cardiology service, but are characterized by a high degree of subjectivity. Estimation exercise

capacity of these patients by measuring the maximum O₂ consumption (VO₂ max) significantly reduce the degree of subjectivity and allow their integration into a functional class, with specific therapeutic measures.

In addition to assessing the functional capacity of implantable device carriers, standard electrocardiographic and cardiopulmonary exercise testing contributes to the diagnosis of complications related to the presence of these devices that become manifest during physical exertion.

PERSONAL CONTRIBUTION

In this paper we aimed to evaluate the role of such diagnostic methods in the evaluation of pacemaker wearers and to verify whether by reprogramming the devices we can achieve impunity capacity and decrease the risk of heart failure.

STUDY 1

Study 1 was entitled "The influence of the type of cardiac stimulator on exercise capacity".

We used the standardized ECG exercise test to compare the exercise capacity of unicameral device carriers with those of bicameral devices, taking into account whether the function of adapting the stimulation frequency to the degree of physical effort performed (responsive rate function) has been activated or not and came to the following conclusions:

- Programming mode is an independent predictive factor for the exercise capacity of pacemaker wearers.

- Patients with bicameral pacemakers who adjusted their frequency of pacing to the degree of physical exertion performed (DDDR) had the best exercise capacity, while carriers of unicameral pacemakers without adaptive frequency (VVI) had the best reduced effort capacity.

- There were no significant differences between patients with non- adaptive frequency bicameral pacemakers (DDD) and those with adaptive frequency unicameral ventricular pacemakers (VVIR), both groups demonstrating a higher effort capacity than those in the VVI group but lower than those in the DDDR group.

- The adaptation of the pacing frequency during the effort (rate response function) exerted an effect on the functional capacity with a weight similar to that brought by the preservation of atrioventricular synchronism by bicameral stimulation.

- The duration of effort, the maximum effort threshold reached and the estimated exercise capacity in metabolic equivalents (METs) were significantly higher in patients with the activated rate response function.

- Symptoms and clinical signs of heart failure were more common in unicameral pacemakers than in bicameral pacemakers, as well as in patients whose rate response function was disabled.

- When analyzing separately the two sexes, the pacing mode decisively influences exercise capacity in men, but not in women.

- Men had a more frequent bicameral stimulator compared to women

STUDY 2

In Study 2 “Evaluation of the immediate effects of reprogramming pacemakers on functional capacity by cardiopulmonary exercise test” we followed the immediate effects of reprogramming the pacing algorithm on exercise capacity, evaluating by cardiopulmonary exercise test patients before and immediately after adjustment.

The conclusions of this research were:

- The change of the type of pacing from VVI (unicameral ventricular, fixed rate stimulation) to DDDR (bicameral, atrio-ventricular stimulation, with frequency of stimulation adaptable to effort) determined the significant and immediate improvement of the exercise capacity, objectified by cardiopulmonary exercise test.

- Maximum oxygen consumption, oxygen consumption at the time of the anaerobic threshold, exercise duration and maximum effort threshold reached were 12-15% higher in DDDR mode compared to unicomeral ventricular stimulation mode.

- There were no statistically significant differences between the two modes of programming pacemakers in which the slope VE / VCO₂ ratio VO₂ / HR or maximum oxygen saturation threshold reached maximum effort.

- In patients with chronotropic incompetence, by activating the rate response function, an increase in the heart rate reserve was obtained, this group of patients reaching a maximum heart rate during exertion higher than patients without chronotropic incompetence.

- Comparative analysis of groups with and without chronotropic incompetence showed a directly proportional evolution between maximum oxygen consumption and heart rate, which shows that the improvement in functional capacity was determined by the significant increase in maximum heart rate reached during exertion due to activation rate response function.

- The difference between the parameters measured by cardiopulmonary exercise test in the two programming modes was statistically significant in men, but not in women, possibly in the context of the small number of patients.

STUDY 3

In study 3 called “The effect of permanent pacing on cardiac performance. The risk of developing heart failure in pacemaker-wearing patients” we’ve proposed to validate the hypothesis that loss of atrioventricular synchrony caused by single chamber ventricular pacemakers (VVI) implanted in patients which are in sinus rhythm can induce heart failure. For this we measured the values of NT-proBNP (N-terminal brain natriuretic peptide), a validated biological marker for the diagnosis of heart failure and compared them with patients with pacemakers in whom atrioventricular synchronism was maintained, either by unicomeral atrial pacing and preserved atrioventricular conduction (AAI) or by bicameral atrioventricular stimulation (DDD). We also looked at whether prolonged stimulation of the right ventricle increases the risk of heart failure.

The results obtained in the Study 3 conclude that:

- There are significant differences in terms of cardiac hemodynamics between physiological stimulation (that which respects atrioventricular synchrony) and non-physiological.

- Permanent non-physiological pacing may be a trigger or aggravating factor for heart failure due to the negative hemodynamic effects caused by the loss of atrio-ventricular synchronism.

- In the short term, unicameral ventricular stimulation in patients in sinus rhythm causes loss of atrio-ventricular synchrony and cancels the contribution of atrial contraction to cardiac output, which leads to increased natriuretic peptides and the appearance of symptoms and signs of heart failure.

- In patients with sinus rhythm who have been implanted with a pacemaker type VVI (non-physiologically pacing), there was a significant increase in NT-proBNP at 5 days post-procedure.

- In patients with sinus rhythm stimulated in AAI or DDD modes (physiological pacing), the mean NT-proBNP values determined at 5 days post-procedural was 20% lower compared to the average of pre-procedural determined values.

- In patients with atrial fibrillation, a VVI-type pacemaker was implanted, with no significant differences between pre- and 5-day post-procedural NT-proBNP values.

- In the long term, prolonged stimulation of the right ventricle causes the occurrence of interventricular dyssynchronism, with a reduction in the beating volume, the ventricular ejection fraction, and increased telediastolic pressures

- In our study, we observed an increase in plasma NT-proBNP levels in direct proportion to the percentage of ventricular pacing.

- Patients with a percentage of RV pacing greater than 50% had more severe symptoms of heart failure and received more frequent treatment with loop diuretics and antialdosterone compared to those with an intrinsic heart rhythm.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The topic is a major concern for clinicians, given the strict relationship demonstrated in numerous clinical trials, including exercise capacity, quality of life and mortality.

We consider that the current doctoral research makes a significant contribution, given that most clinical studies published on this topic included small series of patients or were case report type. Analyzing the impact that the programming of pacemakers influences the exercise capacity of the wearers of such devices is all the more difficult as most of them are elderly, with comorbidities and cannot be subjected to exercise testing. Consequently, the creation of large research cohorts cannot be easily accomplished.

The originality of the thesis is that it combines two diagnostic methods commonly used in current practice to assess cardiac output, hemodynamic status and functional capacity in order to identify predictive factors for the evolution of pacemaker wearers: standardized or cardiopulmonary exercise testing and dosing of natriuretic peptides.

A strong point of this research is that the evaluated influence the pacing on exercise capacity and the risk of developing or worsening heart failure in both the short and long term.

The purpose of this paper was not to identify the ideal way to program a pacemaker, but to emphasize that the implantation of such a device is not just a simple method of treating symptomatic bradycardia, but can have a significant impact on the status functional quality of life and, why not, on the patient's life expectancy.

We would like to draw your attention to the fact that any permanent pacing procedure must be followed by the individualization of the pacemaker programming mode, and for this we have safe and cost-effective evaluation methods such as exercise testing, especially cardiopulmonary, and dosing of natriuretic peptides.

Adjustment of the pacing algorithm proves to be all the more important as certain stimulator functions such as responsive pacing rate function, effort stimulation frequency response speed and right ventricular pacing reduction functions can sometimes be disabled in device programming standard.

This doctoral dissertation is part of the original research that aims not only to validate working hypotheses, but also to draw attention to diagnostic and therapeutic methods with which the quality of life and evolution of our patients can be significantly improved.