

# Evaluación fonomecanocardiográfica de los cambios en la función ventricular izquierda inducidos por propranolol en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

J. R. CORTES\*, J. C. JUNCOS, R. J. MADDOERY

Servicio de Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Privado, Centro Médico de Córdoba

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 7/88. Aceptado: 11/88

Con el propósito de analizar los cambios en la función ventricular izquierda inducidos por propranolol en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) fueron estudiados 12 pacientes (7 hombres y 5 mujeres, edad entre 32 y 73 años). Se realizó un apexcardiograma (APC) con su primera derivada con registro simultáneo de fonomecanocardiograma (FMC) y electrocardiograma (ECG) mientras recibían 120 mg de propranolol por vía oral, repitiéndose dicho estudio tras un período libre de droga de 7 días. Los valores del grupo de pacientes con MCHO sin propranolol fueron comparados con un grupo control de 27 sujetos sanos (14 hombres y 13 mujeres, edad entre 5 y 63 años). Se estudiaron las siguientes variables: 1)  $R-dA/dt$ , medido desde la onda R del ECG al pico de la deflexión positiva de la primera derivada ( $dA/dt$ ) del APC; 2) tiempo de ascenso sistólico del APC (TASA), obtenido desde la base (C) hasta el punto más alto (E) de dicha curva; 3)  $a/EO \times 100$ , índice que relaciona la altura de "a" del APC con la altura total (EO) de dicho trazado; 4) DATI (índice de amplitud diastólica), se obtiene relacionando  $x/y$ , donde "x" resulta de dividir la raíz cuadrada de  $A_2C/A_2O$  e "y" es la relación entre la altura de "a" y la amplitud diastólica total (D). La valoración estadística intergrupar se llevó a cabo mediante el test de t de Student con transformación arcoseno, y el análisis de la varianza a un criterio de clasificación y con tamaños de muestras desiguales. Los resultados evidenciaron: a) que las variables definidas más arriba son de significativa utilidad para evaluar las modificaciones en la función diastólica y

sistólica ventricular inducidas por el propranolol en pacientes con MCHO; y b) que el DATI es el índice que demuestra la mayor sensibilidad en la discriminación entre el grupo normal y el patológico, a la vez que para indicar la mejoría de la función diastólica tras la administración de la misma droga.

La miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) es una enfermedad que se caracteriza por hipertrofia desproporcionada del septum interventricular y grados variables de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI).<sup>1, 2</sup> Microscópicamente se observa en ella una distribución bizarra y desordenada de las fibras musculares que comprometen principalmente el septum, aunque algunas veces la pared libre del VI también puede tener esa fisonomía.<sup>3, 4</sup>

El septum anormal es hipodinámico y contribuye poco al vaciamiento sistólico del VI; la función sistólica es mantenida principalmente por la hipercontractilidad de la pared libre del VI y del ápex. En la mayoría de los pacientes el rendimiento cardíaco es normal; en otros, puede estar disminuido cuando hay obstrucción severa en el tracto de salida del VI y, por último, hay casos en que está elevado.<sup>5</sup> La complacencia diastólica se encuentra siempre disminuida.<sup>6</sup>

Recientemente se han desarrollado índices y medidas en base a técnicas como el apexcardiograma (APC) y su primera derivada ( $dA/dt$ ) para valorar la función del VI tanto en condiciones basales como bajo los efectos de fármacos betaestimulantes y betabloqueantes.<sup>7-17, 19, 22</sup>

Los objetivos de este trabajo han sido estudiar los cambios de la función sistólica y diastólica del VI bajo la administración de propranolol en pacientes con MCHO y mediante los índices antes referidos.

## MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 12 pacientes con MCHO diagnosticados clínicamente y por criterios ecocardiográficos ampliamente aceptados,<sup>18</sup> excluyendo los que presentaban un estado de fase congestiva de la enfermedad o fibrilación auricular. La edad de los 12 pacientes (7 hombres y 5 mujeres) oscilaba entre 32 y 73 años (promedio 52,4 años).

Se les efectuó fonomecanocardiograma (FMC) con un APC y su  $dA/dt$ . Se utilizó un equipo Mingograph 34 C Elema Schönander de cuatro canales, con inscripción directa a chorro de tinta sobre papel, a una velocidad de 100 mm/s. El micrófono se ubicó en segundo espacio intercostal izquierdo en el borde esternal, tratando de lograr una correcta definición del componente aórtico del segundo ruido cardíaco ( $A_2$ ).

Para el registro del APC se usó un transductor Elema Schönander modelo PM 5, con una constante de tiempo de 5 segundos, al cual se le acopló un analizador electrónico Medelec para la obtención de la  $dA/dt$ ; su constante de tiempo tiende a infinito.

Para obtener el APC y  $dA/dt$  el paciente reposaba en decúbito lateral izquierdo, entre 40° y 60°; la cápsula del transductor se colocaba sobre el latido apexiano: era sostenida a mano y con firmeza, habiendo desplazado lateralmente el tejido celular subcutáneo. El trazado se obtenía al final de la espiración normal, bajo control

cardioscópico, para que el APC poseyera una rampa ascendente rápida y con meseta sostenida.

Las mediciones de los distintos tiempos e índices se obtuvieron del promedio de 5 latidos consecutivos.

La técnica descrita se aplicó con óptimos resultados en los 12 pacientes con MCHO que estaban recibiendo en forma crónica 120 mg de propranolol por vía oral. Posteriormente se suspendió la droga durante 7 días y se les efectuó un nuevo APC con su  $dA/dt$ .

El grupo control estuvo constituido por 27 sujetos normales, de los cuales 14 eran hombres, cuyas edades oscilaban entre 5 y 63 años (promedio 32,4 años).

Todos ellos tenían historia clínica completa, radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma dentro de límites normales. La prueba de Machado Guerreiro y el test de inmunofluorescencia para Chagas fueron negativos. Con la misma técnica descrita se les efectuó FMC con un APC y su  $dA/dt$ .

### Mediciones sistólicas

a) Tiempo R- $dA/dt$ : es el tiempo que transcurre desde la onda R del ECG al pico de la deflexión positiva de la  $dA/dt$  del APC (Fig. 1).

b) Tiempo de ascenso sistólico del APC (TASA), también llamado SUT (*systolic upstroke time*): se obtiene midiendo desde el pie (C) hasta el punto más elevado (E) del APC (Fig. 1).

### Mediciones diastólicas

a) Altura porcentual de la onda "a": índice que relaciona la altura de la onda "a" con la

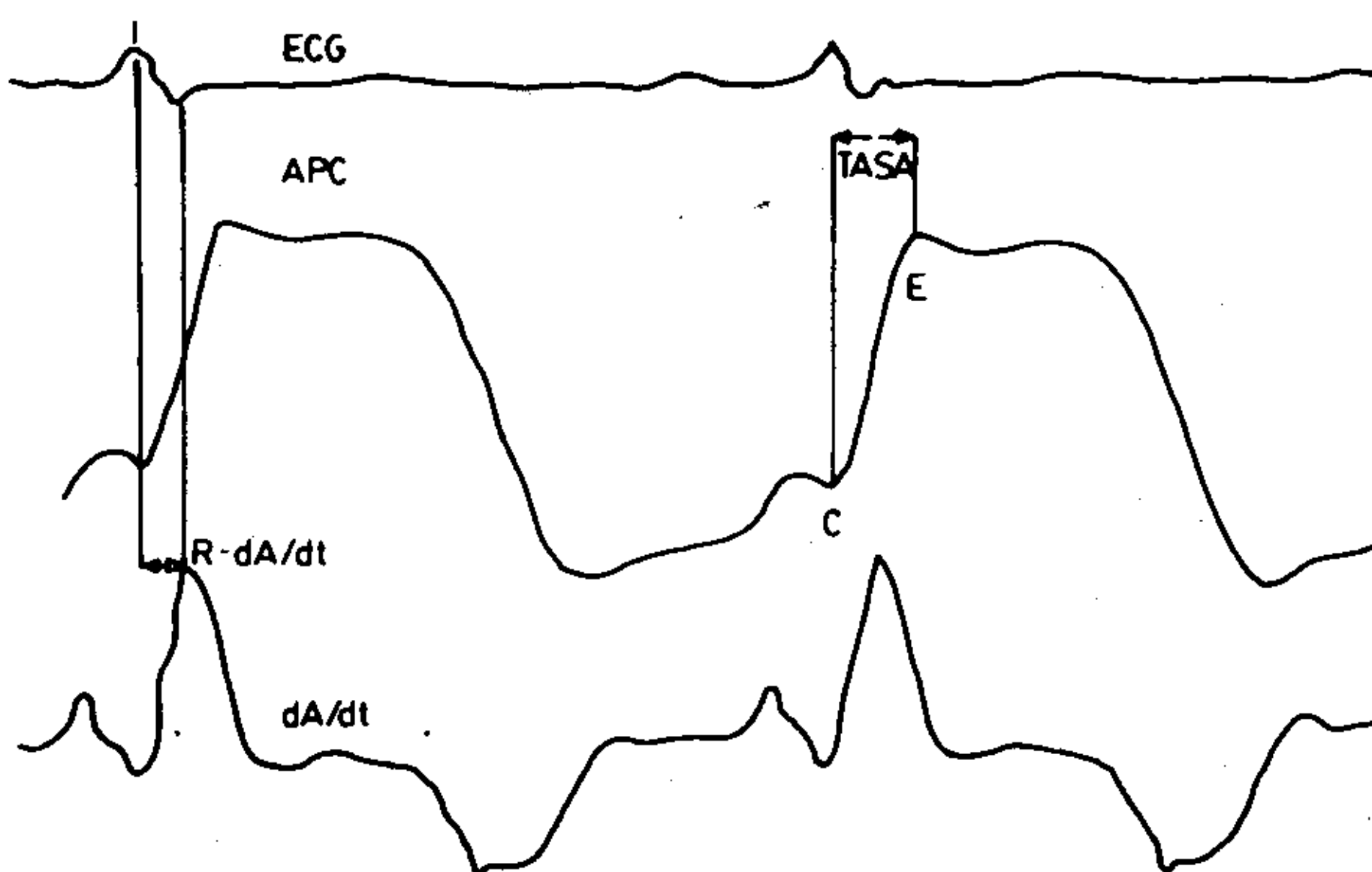


Fig. 1. Mediciones sistólicas, tiempo R- $dA/dt$  y TASA.

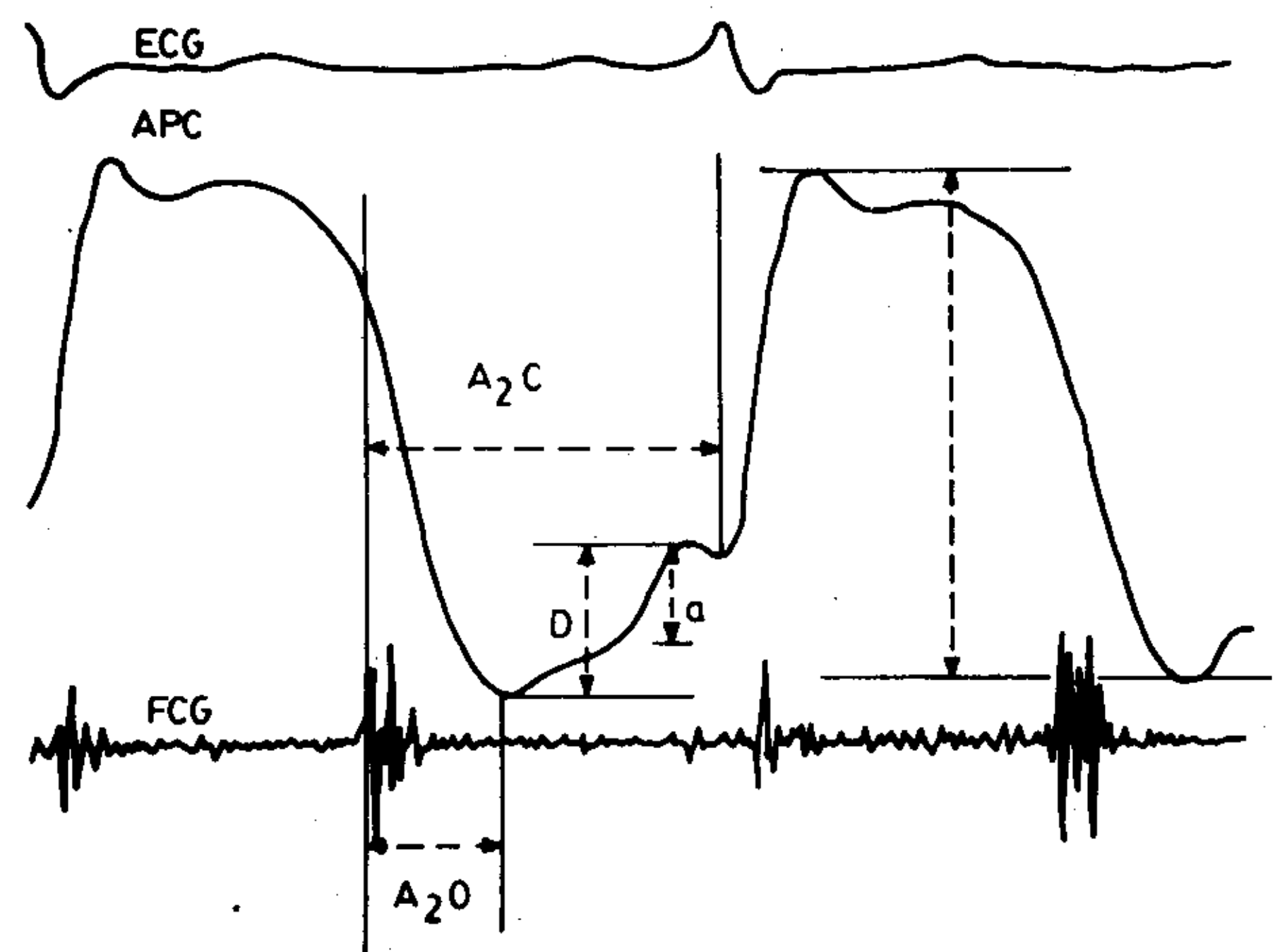


Fig. 2. Mediciones diastólicas; altura porcentual de "a" del APC y DATI.

altura total del APC "E-O" (Fig. 2).

b) Índice de amplitud diastólica (DATI): se obtiene dividiendo "x" (que resulta de la relación entre el intervalo A<sub>2</sub>C-A<sub>2</sub>O (fase isovolumétrica diastólica de VI) e "y" (relación entre la altura total de la onda "a" y la amplitud diastólica total D) (Fig. 2).

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante dos técnicas diferentes: a) cálculo del valor *t de Student* con transformación arcoseno<sup>23</sup> para series no apareadas entre las variables estudiadas, confrontando el grupo control *vs* pacientes sin tratamiento y pacientes sin tratamiento *vs* pacientes con tratamiento; b) el *análisis de la varianza* (ANOVA) a un criterio de clasificación, de los tres grupos con desigual tamaño de muestra; complementariamente se llevó a cabo el "test simultáneo de la suma de los cuadrados (SS-STP)" para comparación de los promedios, según Sokal y Rohlf.<sup>23</sup>

#### RESULTADOS

En el Cuadro 1 se consignan los promedios y desvíos estándar de cada una de las cuatro va-

riables estudiadas, en sujetos normales y en los afectados con MCHO sin tratamiento, y se indican los valores correspondientes de p (test *t de Student*). En el Cuadro 2 se comparan los grupos "afectados con tratamiento" y "afectados sin tratamiento".

Los Cuadros 3 y 4 contienen los valores tabulados del análisis de la varianza de las cuatro variables investigadas, y los resultados del test SS-STP, incluyendo los valores críticos usados para la asignación de la significatividad, respectivamente.

#### DISCUSION

La utilidad de los tiempos e índices utilizados como variables de análisis en este trabajo puede considerarse cabalmente demostrada. El R-dA/dt valora la función sistólica del VI,<sup>8,9,12,13</sup> prolongándose o acortándose por la administración de fármacos inotrópicos negativos o positivos,<sup>16</sup> respectivamente. El TASA manifiesta un papel valorativo similar al anterior,<sup>14,15</sup> La relación porcentual de la onda "a" del APC brinda información sobre la presión diastólica final del VI.<sup>11</sup> En recientes publicaciones, Manolas y colaboradores proponen el DATI para medir

**Cuadro 1**  
Valores estadísticos de las variables estudiadas y significación de las diferencias, en sujetos normales y en pacientes con MCHO sin tratamiento

Variables	Normales de control	N	Afectados sin tratamiento	N	Test t
R-dA/dt (mseg)	50 ± 12	27	48,33 ± 12,26	12	p > 0,5 (NS)
TASA (mseg)	99 ± 15	27	96 ± 22,90	12	p > 0,5 (NS)
DATI (%)	0,60 ± 0,19	27	0,29 ± 0,06	12	p < 0,001
$\frac{a}{E-O} \times 100$ (%)	8,3 ± 3	27	14 ± 3,82	12	p < 0,05

**Cuadro 2**  
Valores estadísticos de las variables estudiadas y significación de las diferencias, en pacientes con MCHO sometidos y no sometidos a tratamiento

Variables	Afectados sin tratamiento	N	Afectados con tratamiento	N	Test t
R-dA/dt (mseg)	48,33 ± 12,26	12	63,08 ± 13,69	12	p < 0,05
TASA (mseg)	96 ± 22,90	12	123,66 ± 11,82	12	p < 0,005
DATI (%)	0,29 ± 0,06	12	0,42 ± 0,094	12	p < 0,001
$\frac{a}{E-O} \times 100$ (%)	14,22 ± 3,82	12	10,33 ± 2,06	12	p < 0,05

complacencia del VI, demostrando excelente correlación hemodinámica.<sup>7</sup>

De los resultados obtenidos en nuestra investigación se ponen en evidencia los siguientes hechos:

1) El tiempo R-dA/dt no varía en magnitud estadísticamente significativa entre el grupo control (normal) y los pacientes con MCHO sin administración del medicamento. En cambio,

hay diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) cuando los grupos confrontados son los pacientes con MCHO con y sin administración de la droga. La comprobación otorga moderada confiabilidad al procedimiento de valoración de la función sistólica mediante la administración de propranolol.

2) La estimación del TASA, como en el caso de la variable anterior, no manifiesta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo

Cuadro 3

Tablas del ANOVA aplicado sobre los valores de cada variable en los tres grupos analizados (normales, con medicación y sin medicación)

Variables	Variación	GL	SC	CM	F
R-dA/dt	Inter	2	2.053,10	1.026,55	
	Intra	48	8.608,55	179,34	5,72 <sup>++</sup>
	Total	50	10.661,65		
TASA	Inter	2	8.700,90	4.350,45	
	Intra	48	27.124,07	565,08	7,69 <sup>++</sup>
	Total	50	35.824,97		
DATI	Inter	2	6.126,01	3.063,00	
	Intra	47	8.810,70	187,47	16,34 <sup>+++</sup>
	Total	49	14.936,72		
$\frac{a}{E-O}$ (%)	Inter	2	251,19	125,60	
	Intra	48	485,43	10,11	12,42 <sup>+++</sup>
	Total	50	736,62		

SC: suma de cuadrados; CM: cuadrado medio; GL: grados de libertad; (++) :  $p < 0,01$ ; (+++) :  $p < 0,001$ .

Cuadro 4

Valores del test simultáneo de la suma de cuadrados, en el ANOVA aplicado a los resultados del trabajo y valores críticos calculados para la asignación de significatividad

Variable	Normal vs con medicación	Normal vs sin medicación	Sin medicación vs con medicación	Valores críticos
R-dA/dt	1.880,79 <sup>++</sup> ( $p < 0,05$ )	0,7293 (NS)	1.305,37 <sup>+</sup> ( $p < 0,05$ )	0,05 = 1.097,58 0,01 = 1.811,37 0,001 = 2.869,50
TASA	8.408,90 <sup>++</sup> ( $0,01 > P > 0,001$ )	142,95 (NS)	4.592,66 <sup>+</sup> ( $0,05 > P > 0,01$ )	0,01 = 3.458,29 0,05 = 5.707,31 0,001 = 9.041,28
DATI	1.340,09 <sup>+</sup> ( $0,05 > P > 0,01$ )	5.959,92 <sup>+++</sup> ( $p < 0,001$ )	1.204,16 <sup>+</sup> ( $p < 0,05$ )	0,05 = 1.147,25 0,01 = 1.893,34 0,001 = 2.999,36
$\frac{a}{E-O}$ (%)	16,45 (NS)	250,46 <sup>+++</sup> ( $p < 0,001$ )	100,04 <sup>+</sup> ( $0,05 > P > 0,01$ )	0,05 = 61,89 0,01 = 102,14 0,001 = 161,80

control y los pacientes sin administración del medicamento, y sí lo hace entre pacientes no tratados y tratados con la droga en ensayo. Debe advertirse que, aunque en este caso las pruebas estadísticas brindan estimativas de probabilidad diferentes ( $p < 0,005$  el test  $t$  y  $p < 0,05$  el ANOVA), cabe concluir que la significación es buena. En consecuencia puede considerarse a este índice como de mayor fidedignidad que el anterior en la valoración de los cambios de la función sistólica del VI.

3) El DATI es el índice que muestra los resultados de mayor significación estadística en cada uno de los dos pares de confrontaciones realizadas, lo cual parece otorgarle dos ventajas: a) mayor fidedignidad en la delimitación normal/patológico, y b) mayor confiabilidad en la valoración de los cambios inducidos en la función diastólica por la administración del propranolol.

4) El cociente  $\frac{a}{E-O} \times 100$ , no ofrece diferencias significativas entre el grupo de control y el de pacientes sin medicación, y manifiesta baja a moderada diferencia entre los grupos con y sin administración de la droga. Tales resultados estadísticos provienen del análisis de varianza. Cuando en cambio se aplica el test  $t$  en las mismas confrontaciones se obtienen valores de baja significación en ambos casos. Por tales razones consideramos que este índice debe considerarse de escaso valor comparativo.

El análisis interpretativo admite dos consideraciones fundamentales: a) la escasa significación estadística entre valores normales y patológicos (casos de  $R-dA/dt$  y TASA) podría estar indicando una baja sensibilidad del método estimativo (efecto estadístico) o una escasa modificación de la función sistólica entre ambos grupos cotejados (efecto biológico); y b) la considerable significación estadística evidenciada entre los grupos con y sin medicación (especialmente a través del TASA y del DATI) confirma el conocido efecto inotrópico negativo de los betabloqueantes y otorga a esos dos índices el carácter de confiables en el seguimiento de pacientes tratados con propranolol.

De los índices diastólicos estudiados, el DATI es el que demuestra mayor sensibilidad en la comparación entre el grupo normal y el patológico, de lo que se infiere que el deterioro de la función diastólica del VI juega un papel importante en la MCHO. Asimismo los valores determinados al comparar los grupos de pacientes con y sin droga son igualmente de gran significación estadística, demostrando una impor-

tante mejoría de la función diastólica tras la administración de propranolol. Esto último resulta acorde con estudios previos.<sup>20, 21</sup>

Se concluye que los índices investigados resultan —a excepción del porcentaje onda "a", que requerirá de mayores ensayos probatorios— de elevada utilidad en el control de pacientes con MCHO para valorar los cambios de la función sistólica y, particularmente, la función diastólica del VI con la administración de propranolol. Dicha utilidad se acentúa por la circunstancia de constituir una técnica incruenta, de muy bajo costo económico, indolora y de fácil repetitividad en el mismo paciente.<sup>22</sup>

#### SUMMARY

*Left ventricular function changes induced by propranolol on hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) were studied in 12 patients (7 males, 5 females, age range 32-73 years). Period without propranolol values in the HOCM patients were compared with those of a control group of 27 subjects (14 males, 13 females) age range 5-63 years. The following data were obtained: 1)  $R-dA/dt$ , measured from the ECG-R wave to the positive deflection peak of the apexcardiogram from first derivative. 2) Systolic upstroke time of the apexcardiogram (SUT), obtained from the base (C) to the highest point (E). 3)  $(a/EO) \times 100$ , index that relates the height of "a" to the apexcardiogram total height (EO). 4) DATI (diastolic amplitude time index), obtained when relating  $x/y$ ; where "x" results of dividing the square root of  $A_2C/A_2O$  and "y" by dividing the value of "A" over the total diastolic amplitude (D). Student test with arsin transformation and analysis of variance (ANOVA) were used in the statistic intergroupal evaluation. The findings disclosed that: a) The criterions already specified were significantly useful in the study of diastolic and systolic ventricular function modifications induced by propranolol in patients with HOCM. b) DATI appeared to be the most sensitive element in the discrimination between normal and pathologic group, as well as to indicate the improvement of diastolic function after propranolol administration.*

#### AGRADECIMIENTO

*Los autores agradecen al Dr. Alberto J. Marcellino, por su contribución en el análisis de los resultados y la lectura de los manuscritos.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Frank S, Braunwald E: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis; clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 37: 759, 1968.
2. Cohen J, Effat H, Goodwin JF, Oakley CM, Steiner RE: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 26: 16, 1964.
3. Raizner AF, Chahine RA, Ishimori T, Awdeh M: Clinical correlates of left ventricular cavity obliteration. *Am J Cardiol* 40: 303, 1977.
4. Gibson AG, Sanderson JE, Traill TA, Brown AJ, Goodwin JF: Regional left ventricular wall movement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 45: 1279, 1972.
5. McKenna W, Deandield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin JF: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic, and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 47: 532-538, 1981.
6. Goodwin JF: Hypertrophic cardiomyopathy: a disease in search of its own identity. *Am J Cardiol* 45: 177-180, 1980.
7. Manolas J, Rutishauser M: Diastolic amplitude time index: A new apexcardiographic index of left ventricular diastolic function in human beings. *Am J Cardiol* 48: 736, 1981.
8. Kolev NS: Evaluation of contractile state of the left ventricle from the peak of the first derivative of the apexcardiogram. *Am Heart J* 100: 600, 1980.
9. Juncos JC, Cortés JR, Madoery RJ: Tiempo desde la onda R del electrocardiograma al pico de la primera derivada del apexcardiograma; correlaciones con el ecocardiograma. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba*, 1985 (en prensa).
10. Vetter W, Sullivan RW, Hyatt KH: Assessment of quantitative apexcardiography. A non invasive index of left ventricular function. *Am J Cardiol* 29: 667, 1972.
11. Gibson T, Madry R, Grossman W et al: The "a" wave of the apexcardiogram and left ventricular diastolic stiffness. *Circulation* 49: 441, 1974.
12. Reale A: Evaluation of the contractile state of the human heart from the first derivative of the apexcardiogram. *Circulation* 36: 933, 1967.
13. Mason DT, Sonnenblick EH, Toss J et al: Time to peak dp/dt: A useful measurement for evaluating the contractile state of the human heart (abstract). *Circulation* 32 (Suppl II): II-145, 1965.
14. Manolas J, Wirz P, Rutishauser W: Relationship between duration of apexcardiogram and internal indexes of myocardial function in man. *Am Heart J* 91: 126, 1976.
15. Manolas J, Krayenbuehl H: Comparison between apexcardiographic and internal indexes with angiographic indexes of left ventricular performance in patients with aortic incompetence. *Br Heart J* 39: 1324, 1977.
16. Reale A, Imhof P, Motolese M: Influence of beta-adrenergic blockade on the immediate hemodynamic effects of angiocardiology. *Br Heart J* 29: 761, 1967.
17. Beaver M, Boudoulas H, Kates RE, Lewis RP: Different time courses of the inotropic and chronotropic effects of propranolol (abstract). *Clin Res* 24: 516, 1976.
18. Feigenbaun H: Echocardiography (third ed). Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
19. Juncos J, Cortés R, Madoery R: Indices derivados del apexcardiograma y su primera derivada que valoran contractilidad miocárdica: Valores normales. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba* XLI-3, 1983.
20. Goodwin JF: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. *Circulation* 50: 210, 1974.
21. Goodwin JF: Congestive and hipertrophic cardiomyopathy. A decade of study. *Lancet* I: 731, 1970.
22. Cortés JR, Juncos J, Madoery R: Repetitividad de dos índices de contractilidad apexcardiográficos. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba* XLII-3, 1984.
23. Sokal RR, Rohlf FJ: Biometry. WH Freeman and Company, 1969.