

## Acción de los nitritos sobre las variaciones de voltaje de la onda R inducidas por el esfuerzo

EDUARDO F. MELE  
MIGUEL CHIOZZA  
HUGO SVETLIZE  
JULIO CAMPS  
ADRIANA ESCRIVA  
JORGE LERMAN  
ALBINO M. PEROSIO

Sección Cardiología,  
Hospital de Clínicas  
"José de San Martín",  
Buenos Aires, Argentina

*Con el objeto de investigar el efecto de los nitritos sobre el comportamiento de la onda R en las pruebas de esfuerzo graduado (PEG), se estudiaron 30 pacientes coronarios anginosos mediante 3 PEG sucesivas, con un intervalo de 1 a 3 días entre cada una. La primera de ellas, control (C) sin drogas previas; la siguiente, previa administración de 5 mg de dinitrato de isosorbide por vía sublingual (S), y la tercera luego de la aplicación de 2 pulgadas de unguento de nitroglicerina (U). Se midió la onda R en derivación EV5 en el reposo y en el postesfuerzo inmediato y su diferencia ( $\Delta R$ ). La  $\Delta R$  promedio en la PEG (C) fue  $+1,1 \pm 0,6$  mm; en las PEG (S) (29 pacientes)  $-0,9 \pm 0,5$  y en las PEG (U) (25 pacientes)  $-1,2 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ).*

La acción farmacológica de los nitritos en los pacientes coronarios consiste en una disminución de la precarga y postcarga del ventrículo izquierdo, reduciendo el consumo de  $O_2$  miocárdico y por consiguiente también la extensión del área isquémica. A través de este mecanismo se produce una mejoría de la función ventricular con una disminución de los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo. Teniendo en cuenta esta acción, se sugiere que existe una relación directa entre el comportamiento de los volúmenes ventriculares en el ejercicio y las variaciones de voltaje de la onda R.

Las variaciones del voltaje de la onda R del electrocardiograma en las pruebas de esfuerzo graduado (PEG) han despertado considerable interés últimamente. Bonoris y col.<sup>1,2</sup> encontraron que la onda R disminuye de amplitud en las ergometrías de sujetos sin cardiopatía. En pacientes coronarios, en cambio, el comportamiento de la onda R postesfuerzo es variable: la disminución de voltaje de la misma se correlaciona con enfermedad de una o dos arterias coronarias y escaso compromiso de la función ventricular, mientras que el aumento de voltaje de la onda R se asocia a obstrucciones de dos y tres vasos y a una mayor incidencia de zonas de aquinesia o disquinesia en el ventriculograma. En consecuencia, constituiría un índice de gravedad de la afección y del estado de la función ventricular. Aptecar y col.<sup>3</sup> comunicaron hallazgos similares, y postularon que la consideración de las variaciones de voltaje de la onda

*Dirección postal:*  
Servicio de Cardiología,  
Hospital de Clínicas  
"José de San Martín",  
Avda. Córdoba 2351,  
(1120) Buenos Aires,  
Argentina.

R en la interpretación de la PEG contribuye a eliminar diagnósticos falsos positivos, mejorando de esta manera la especificidad del método.

Berman y col.<sup>4</sup> efectuaron una comparación entre las variaciones de la sumatoria de R de las distintas derivaciones electrocardiográficas en la PEG con datos hemodinámicos, demostrando que aquellos pacientes que presentaban un aumento de voltaje de R poseían una fracción de eyección disminuida, presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo aumentada, y presencia de zonas de asinergia en el ventriculograma.

Otros autores, como el grupo de trabajo de Froelicher,<sup>5</sup> niegan valor a los cambios de voltaje de la onda R, y comunicaron no haber encontrado correlación entre este fenómeno y la fracción de eyección.

Los nitritos poseen una acción farmacológica consistente en una disminución del tono venoso periférico y arteriolar, reduciendo de esta manera la precarga y postcarga del ventrículo izquierdo y provocando en consecuencia una caída de los volúmenes ventriculares y de la presión de fin de diástole ventricular izquierda.<sup>6,7</sup> A través de este mecanismo, los nitritos reducen el consumo de oxígeno miocárdico, disminuyendo la extensión del área isquémica y mejorando la capacidad de ejercicio.<sup>8,9,10</sup>

La finalidad del presente estudio es investigar el efecto de los nitritos sobre el comportamiento de la onda R en la PEG en un grupo de pacientes coronarios.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 30 pacientes consecutivos que concurrieron a nuestro laboratorio, todos ellos con PEG anormal por angor y desnivel isquémico del segmento ST. Tres pacientes fueron de sexo femenino y 27 del masculino. La edad promedio fue de 54,1 años, con un rango entre 34 y 72. Dieciocho pacientes (60%) tenían infarto previo, localizado en cara inferior en 7 pacientes, anterior en 6, lateral en 1, subendocárdico en 1 y combinado en 4 enfermos.

Los 30 pacientes efectuaron una PEG control (C) sin ningún tipo de medicación, en cicloergómetro, de acuerdo al protocolo de trabajo ya descrito para nuestro laboratorio.<sup>11</sup> Al cabo de

un intervalo de 1 a 3 días realizaron otra PEG bajo el efecto de una tableta de 5 mg de dinitrato de isosorbide administrada por vía sublingual. Veinticinco pacientes efectuaron además una tercera PEG, previa aplicación de 2 pulgadas (24 mg) de unguento de nitroglicerina, también con una diferencia de 1 a 3 días con respecto a la ergometría anterior. El objeto de esta tercera prueba fue evaluar la reproducibilidad del fenómeno en estudio. Una vez realizada la PEG control, el orden de las siguientes fue establecido previamente al azar. La onda R se midió con el paciente sentado en el cicloergómetro en el preesfuerzo y el postesfuerzo inmediato, promediando 10 latidos sucesivos con el objeto de neutralizar las variaciones respiratorias.

Las mediciones se practicaron en derivación EV5, desde la línea isoeletrica hasta el vértice de la onda R. Se analizaron entonces las variaciones del voltaje de la onda R ( $\Delta R$ ) entre el pre y postesfuerzo. Se compararon las  $\Delta R$  de cada paciente en cada una de las pruebas, analizándolas según el test estadístico de "t" para observaciones apareadas.

## RESULTADOS

Como se ve en la Tabla I, la media aritmética y error standard de carga alcanzada en las PEG control (C) fue de 448 kgm  $\pm$  30, las pruebas con isosorbide sublingual (S) de 598 kgm  $\pm$  40 y para las pruebas con unguento de nitroglicerina de 558 kgm  $\pm$  27. La frecuencia cardíaca máxima alcanzada fue para las PEG (C) 124  $\pm$  3, para las PEG (S) 138  $\pm$  3 y para las PEG (U) 144  $\pm$  4 latidos por minuto. El ITTM fue de 22248  $\pm$  1040 para las PEG (C), 25596  $\pm$  1234 para las PEG (S) y 27652  $\pm$  1290 para las PEG (U). El desnivel del segmento ST en derivación EV5 en las PEG (C) fue un promedio de 2,1 mm  $\pm$  0,2, en las PEG (U) 1,1 mm  $\pm$  0,3 y para las PEG (S) de 1,2 mm  $\pm$  0,2. Todos estos resultados tuvieron significación estadística ( $p < 0,001$ ) entre el control y cualquiera de las formas farmacológicas de nitrito, no existiendo diferencia significativa entre ellas.

En las PEG (C), 19 pacientes (63,3%) presentaron un aumento de voltaje de la onda R, y 11 (36,7%) una disminución del mismo. Para las PEG (S) se registró un aumento de la onda R

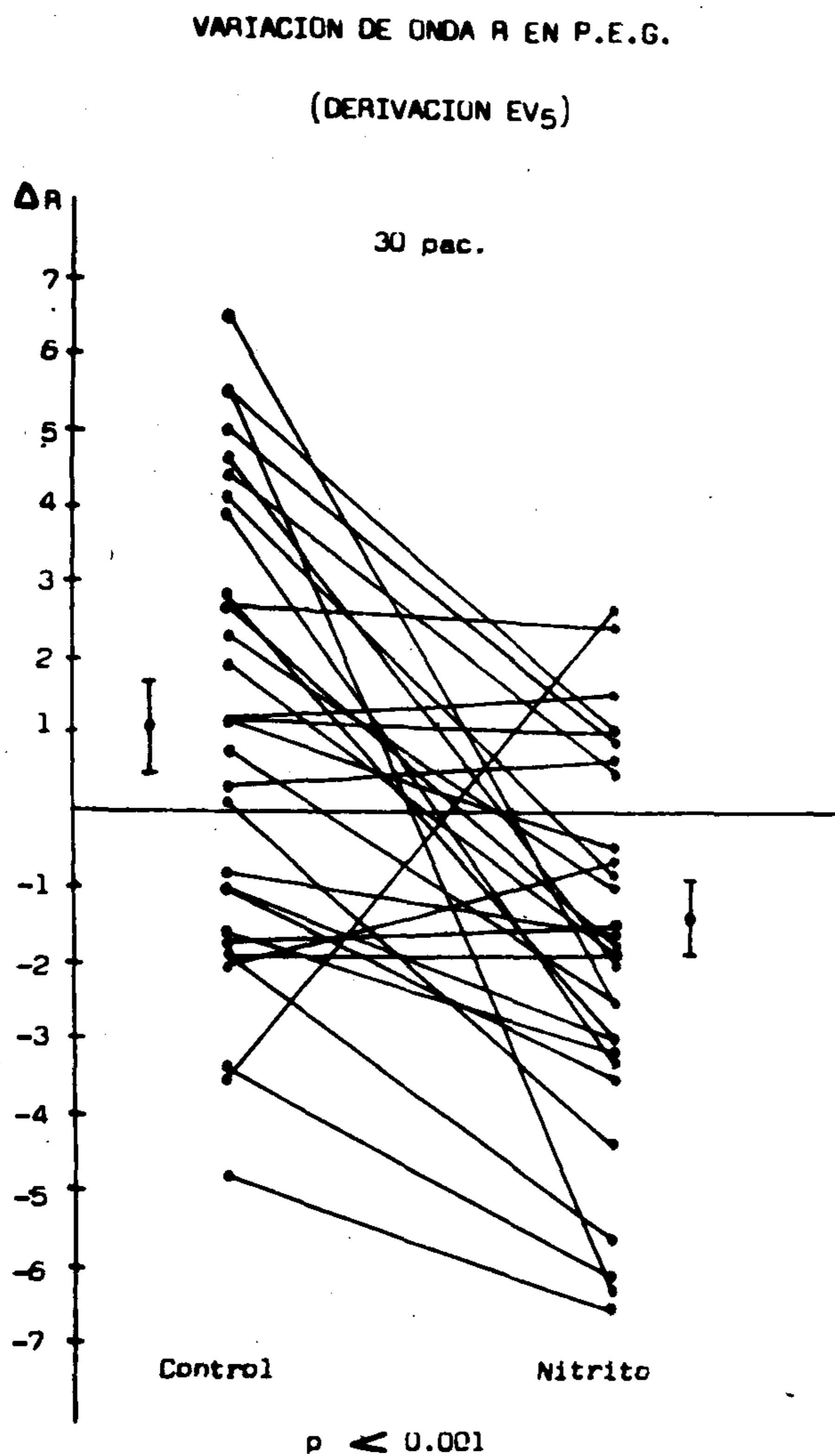


Fig. 1: Variación de onda R en 30 pacientes coronarios en las PEG control y en las PEG con nitrito.

en 12 pacientes (41,4%) y una caída en 17 (58,6%), mientras que para las PEG (U) las cifras fueron 8 casos (32%) con crecimiento de R y 17 (68%) con disminución. Uno de los pacientes, luego de efectuadas las PEG (C) y (U) no concurrió a efectuar la tercera; por ello en el grupo de pruebas con isosorbide sublingual aparecen sólo 29 pacientes.

Calculando la media aritmética y error standard de las variaciones de R en la PEG control y con ambos tipos de nitritos se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla II): en los 29 pa-

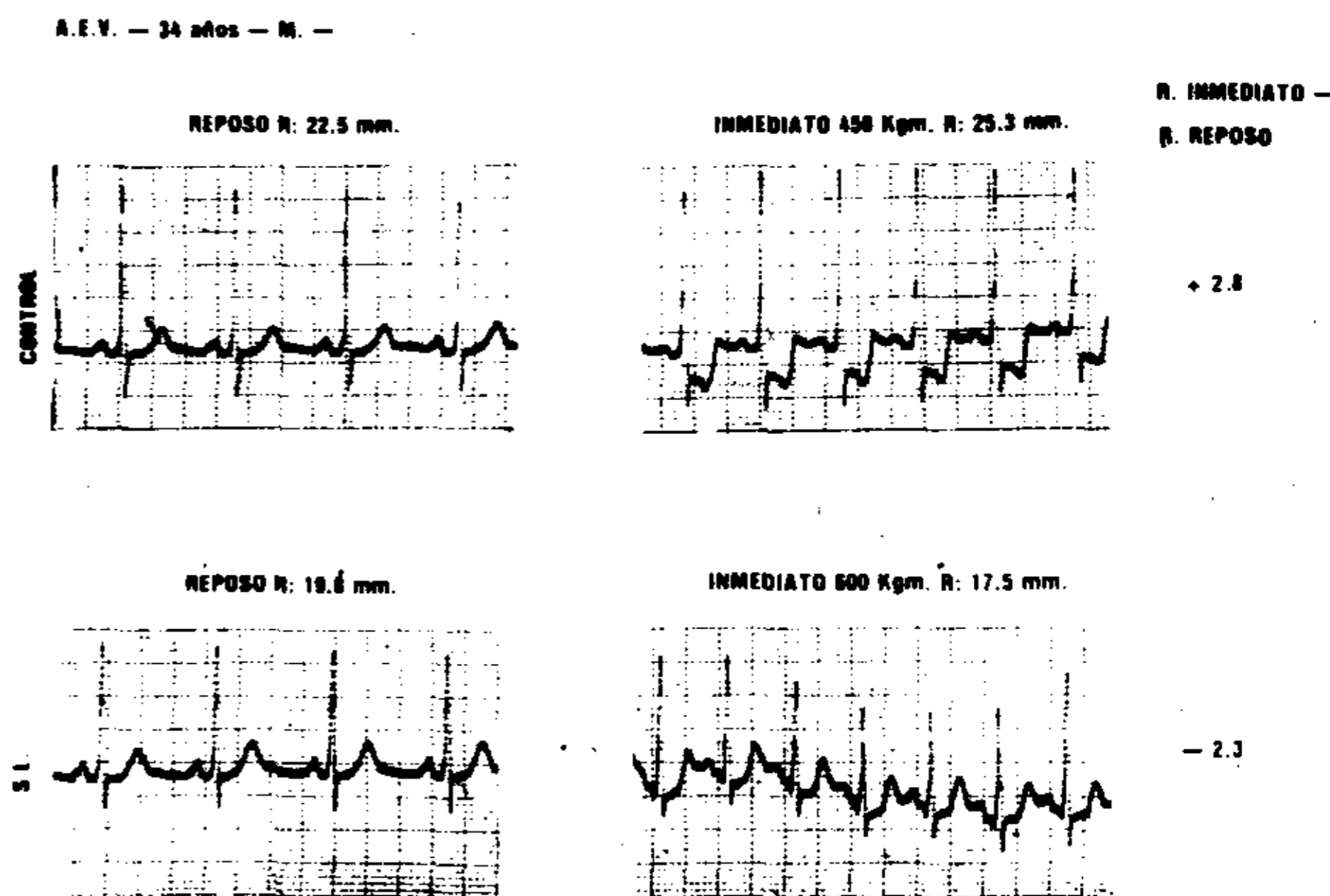


Fig. 2: Cambio de comportamiento de la onda R en la PEG de un paciente coronario con isosorbide sublingual (abajo) con respecto a la PEG control (arriba).

cientes que efectuaron PEG (S), en la PEG (C) la  $\Delta R$  fue  $+1,2 \pm 0,6$  mm mientras que en las PEG con nitritos  $\Delta R$  fue  $-0,9 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ). En los 25 casos que recibieron ungüento de nitroglicerina, la  $\Delta R$  en las PEG (C) fue  $+1,1$  mm  $\pm 0,6$  y en las PEG con ungüento  $-1,2 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ).

Como se ve, la tendencia a la disminución del voltaje de la onda R producida por los nitritos se produjo para ambas formas farmacológicas. No hubo diferencia entre la acción del isosorbide sublingual y el ungüento de nitroglicerina. Comparando para cada paciente su PEG control con la realizada con la forma de nitrito que para él hubiera tenido la más intensa acción (Fig. 1), se obtuvo para las (C) una  $\Delta R$  de  $+1,1$  mm  $\pm 0,6$  y para las ergometrías con nitrito  $-1,4 \pm 0,5$ . Se observó de esta forma una elevada significación estadística ( $p < 0,001$ ). En la Fig. 2 se observa un ejemplo del cambio de comportamiento de la onda R inducido por los nitritos.

Dado que el cambio de comportamiento de la onda R se acompañó de un aumento en el promedio de carga alcanzada por los pacientes en las ergometrías con nitritos, era importante descartar el efecto de los cambios en la mecánica torácica y la hiperventilación determinados por el hecho de estar realizando un ejercicio más intenso. Existiría la posibilidad teórica de que el aumento de la masa de aire intrapulmonar interpuesta entre el corazón y el electrodo dis-

Tabla I

Parámetros ergométricos en las PEG y las efectuadas con nitritos  
( $n = N^{\circ}$  de pacientes)

	CARGA MAX. Kgm	I.T.T. MAX.	F.C. MAX.	S.T. mm
Control $n = 30$	448 $\pm$ 29	22.248 $\pm$ 1.040	124 $\pm$ 3	2,1 $\pm$ 0,2
Sublingual $n = 29$	598 $\pm$ 39*	25.596 $\pm$ 1.234*	138 $\pm$ 3*	1,2 $\pm$ 0,2*
Ungüento $n = 25$	558 $\pm$ 27*	27.652 $\pm$ 1.290*	144 $\pm$ 4*	1,1 $\pm$ 0,3*

\*  $p < 0,001$  con respecto al control.

minuyera el voltaje del QRS. Para descartar este hecho, separamos los 9 pacientes que no aumentaron su capacidad de ejercicio con nitritos y analizamos las variaciones de la onda R en ellos. Para este subgrupo, la  $\Delta R$  en la PEG (C) fue de  $-1,9 \text{ mm} \pm 0,6$  y para la ergometría con nitritos  $-1,1 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ) pese al reducido número de casos. Esta observación elimina la posibilidad de influencia de los factores torácicos y pulmonares en las modificaciones de la onda R.

## DISCUSION

Es un hecho de observación diaria, y ha sido señalado por los grupos de trabajos de Ellestad<sup>2</sup> y Aptekar,<sup>3</sup> que la onda R disminuye de amplitud en las pruebas de esfuerzo en los sujetos normales. En pacientes coronarios, en cambio, la onda R puede tener un comportamiento variable, dependiendo de la extensión del compromiso coronario y la mayor o menor repercusión sobre la función miocárdica. La fisiopatología de este fenómeno no está aclarada aún.

Una de las explicaciones dadas a este hecho se basa en los conceptos de Brody,<sup>12</sup> quien describió que un aumento de volumen del ventrículo izquierdo puede producir un aumento del voltaje de las fuerzas medias del QRS y a la inversa, cuando disminuye dicho volumen se reducirá el voltaje de QRS. Esto se basa en la orientación radial de las fuerzas eléctricas del ventrículo izquierdo.

Por otra parte, se han publicado estudios hemodinámicos sobre el comportamiento de los volúmenes ventriculares con el ejercicio. Así, se demostró que en sujetos normales dichos volúmenes disminuyen;<sup>13</sup> en cambio, en algunos pacientes coronarios anginosos los volúmenes de fin de sístole y de fin de diástole aumentan con

Tabla II

Variaciones de onda R para las PEG realizadas con ambos tipos de nitritos y para el de más intensa acción

(SL = dinitrato de isosorbide sublingual; U = unguento de nitroglicerina; Nit = el nitrito de más intensa acción;  $n = N^{\circ}$  de pacientes)

	$\Delta$ RSL $n = 29$	$\Delta$ RU $n = 25$	$\Delta$ RNH. $n = 30$
PEG control	+ 1,2 $\pm$ 0,6	+ 1,1 $\pm$ 0,6	+ 1,1 $\pm$ 0,6
PEG c/droga	- 0,9 $\pm$ 0,5*	- 1,2 $\pm$ 0,5*	- 1,4 $\pm$ 0,5**

\*  $p < 0,01$

\*\*  $p < 0,001$

el ejercicio.<sup>13, 14</sup>

Ellestad y col.<sup>15</sup> postulan que un ventrículo izquierdo normal aumenta su contractilidad en el ejercicio como consecuencia del aumento del tono simpático y de las catecolaminas circulantes. Esto provoca aumento de la fracción de eyección y disminución de los volúmenes ventriculares, produciéndose en consecuencia una caída del voltaje de la onda R.

En pacientes coronarios con enfermedad de uno o dos vasos, el ejercicio produce isquemia de los territorios irrigados por las arterias enfermas. Si el área isquémica es de poca magnitud, el resto del miocardio en buen estado puede producir una compensación y de esta manera los volúmenes ventriculares se comportarían como en los normales, determinando una disminución de amplitud de la onda R. En cambio, cuando la enfermedad es más grave, con mayor cantidad de vasos comprometidos y áreas de hipoquinesia o aquinesia, no se puede producir la respuesta normal del ventrículo izquierdo al ejercicio, ya que la masa miocárdica isquémica y/o necrótica es mayor que la normal. De esta manera disminuye la fracción de eyección y los volúmenes de fin de sístole y de fin de diástole aumentan, siendo éste probablemente el mecanismo de producción del crecimiento de la onda R. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía un estudio simultáneo en el mismo paciente que evalúe las variaciones de volúmenes ventriculares y de la onda R con el ejercicio.

En la presente experiencia, al administrar nitritos a los pacientes lo que producimos es una mejoría de la función ventricular, disminu-

yendo el área isquémica y los volúmenes ventriculares. Cuando comparamos las PEG realizadas con nitritos con las ergometrías control de los mismos pacientes, observamos una tendencia con significación estadística a la disminución del voltaje de la onda R producida por los nitritos.

Sólo un enfermo mostró una respuesta atípica; debemos señalar que tenía en su electrocardiograma basal una hipertrofia ventricular izquierda, hecho que dificulta la medición de los cambios de voltaje de la onda R.

Este comportamiento de la onda R con los nitritos sugiere que, mejorando la función ventricular y produciendo una reducción de los volúmenes en el ejercicio, con la administración de dicha droga se lograría una disminución del voltaje de la onda R.

Evidentemente ésta es una forma indirecta de investigación de este fenómeno, que necesita confirmación ulterior con métodos de medición directa de volúmenes ventriculares simultáneamente con el registro de los cambios de voltaje de la onda R.

Consideramos que las variaciones de voltaje de la onda R deben ser tenidas en cuenta en la valoración de cada paciente y en el control de distintos tipos de tratamiento por medio de la ergometría.

#### NITRITES ACTION OVER R WAVE CHANGES IN STRESS TESTING

*Thirty coronary patients with angina were studied with 3 consecutive stress tests, in order to assess the effect of nitrites over on R wave changes. An interval of 1 to 3 days separated each test. The first one was a control test (C) without any pharmacological agent. The second one was made after a tablet of 5 mg isosorbide dinitrate was administered sublingually, (S), and the third after the percutaneous administration of 2 inches of nitroglycerin ointment (U); R wave was measured at rest and the immediate postexercise period in EV5 lead. The average R Wave difference between rest and postexercise ( $\Delta R$ ) in (C) test was  $+1,1 \pm 0,6$  mm, in (S)  $-0,9 \pm 0,5$  mm, and in (U) test  $-1,2 \pm 0,5$  mm ( $p < 0,01$ ). The pharmacologic action of nitrites consists a reduction of left ventricular preload*

*and afterload. By this way, myocardial oxygen demand is decreased, and ischemic area is reduced. As a result of this, left ventricular systolic and diastolic volume diminishes, and left ventricular function improves. If this action and the result of our study are considered, it can be concluded that there is a direct relationship between R wave changes in stress testing, and the behaviour of left ventricular volumes during exercise.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bonoris P, Greenberg P, Christison G, Castellanet M, Ellestad M: Evaluation of R wave amplitude changes vs ST segment depression in exercise testing. *Circulation* 57: 904, 1978.
2. Bonoris P, Greenberg P, Castellanet M, Ellestad M: Significance of changes in R wave amplitude during treadmill stress testing: Angiographic correlation. *Am J Cardiol* 41: 846, 1978.
3. Aptecar M, Grinfeld de Roncoroni L, Mindlin de Aptecar F: Las variaciones de voltaje del complejo QRS en la interpretación de las pruebas ergométricas. *Rev Arg Cardiol* 47: 33, 1979.
4. Berman J, Wayne J, Cohn P: Hemodynamic correlates of increased R wave sum in multiple lead treadmill exercise test. 28th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (Abstr). *Am J Cardiol* 43: 354, 1979.
5. Battler A, Slutsky R, Pfisterer M, Watanabe K, Christison G, Ashburn W, Froëlicher V: The relation between QRS amplitude changes and left ventricular ejection fraction during exercise (Abstr). *Am J Cardiol* 43: 354, 1979.
6. Mason D, Braunwald E: The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 32: 755, 1965.
7. Franciosa J, Mitulic E, Cohn J: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 1020, 1974.
8. Awam N, Miller R, Maxwell B, Mason D: Cardiocirculatory and antianginal actions of nitroglycerin ointment. *Chest* 73: 14, 1978.
9. Parker J, Augustine R, Burton J, West R, Armstrong P: Effect of nitroglycerin ointment on the clinical and hemodynamic response to exercise. *Am J Cardiol* 38: 162, 1976.
10. Karsh D, Umbach R, Cohen L, Langon R: Prolonged benefit of nitroglycerin ointment in exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 96: 587, 1978.
11. Boskis B, Lerman J, Perosio A, Scattini M: Manual de Ergometría y Rehabilitación en Cardiología, cap III. ECTA, Buenos Aires, 1974.
12. Brody D: A theoretical analysis of intracavitary blood mass influence in the heart les relationship. *Circ Res* 4: 731, 1956.
13. Thadani U, Parker J: Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subject. *Am J Cardiol* 41: 52, 1978.

14. Sharma B, Goodwin J, Raphael M, Steiner R, Rainbow R, Taylor S: Left ventricular angiography on exercise: A new method of assessing left ventricular function in ischemic heart disease. *Br Heart J* 38: 59, 1976.
15. Ellestad M, Cooke B, Greenberg P: Stress testing: Clinical application and predictive capacity. *Prog Cardiovasc Dis* 21: 431, 1979.