

# Tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo durante el ejercicio isométrico en un estudio doble ciego con Placebo y un Beta bloqueante (Acebutolol)

Dres. ROGELIO ALBERTO MACHADO, JULIO CESAR CACERES MONIE,  
ROLF W. ROHWEDDER y RICARDO JORGE ESPER

Servicio de Cardiología, Hospital Militar Central, Buenos Aires

## RESUMEN

*Se estudia el comportamiento de los intervalos sistólicos del ventrículo izquierdo en reposo y durante el ejercicio isométrico, en un grupo de 12 voluntarios sanos que recibieron sucesivamente placebo y acebutolol (a las dosis de 100, 200 y 300 mg en una experiencia de tipo doble ciego. Tanto con placebo como con droga, durante el ejercicio se produjo un significativo aumento de la frecuencia cardíaca (FC). Por otra parte, la FC fue siempre menor con el beta bloqueante que con placebo, tanto en reposo como durante el ejercicio. Este efecto bastó para explicar la mayor duración del período eyectivo (Ey) observado con la droga en las respectivas etapas de la prueba, así como las variaciones acaecidas durante el ejercicio tanto con placebo como con acebutolol. Con acebutolol el período preeyectivo (preEy) se prolongó durante el ejercicio, haciéndolo en forma significativa con 200 mg ( $p < 0,05$ ). En forma semejante se incrementó con el ejercicio el cociente preEy/Ey, significativamente con 200 mg ( $p < 0,005$ ) y 300 mg ( $p < 0,05$ ), mientras que la variación ocurrida con placebo careció de significación estadística. Estos rasgos pueden ser de utilidad en la caracterización del modo de acción de algunos beta bloqueantes.*

## INTRODUCCION

Los tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo han demostrado ser de utilidad en la estimación del estado contráctil del miocardio, dependiendo también de las variaciones de

la frecuencia cardíaca y de la pre y postcarga (1-5). Por otra parte, la sobrecarga aguda de trabajo que el ejercicio isométrico implica, ha sido aprovechada en varias oportunidades para poner de manifiesto diversos grados de alteración de la función ventricular, muchas veces no ostensibles durante el estado de reposo (6-14). En el presente trabajo se aplicó el ejercicio isométrico (hand-grip) al estudio de los efectos que sobre el sistema cardiovascular posee el beta bloqueante acebutolol, valorándose dichos efectos mediante los tiempos sistólicos ya mencionados. En esta forma, nos propusimos valernos del ejercicio isométrico para obtener los rasgos diferenciales significativos entre un placebo y un beta bloqueante a nivel de los intervalos sistólicos del ventrículo izquierdo, basados en la reconocida utilidad de estos últimos para delimitar diferentes situaciones funcionales del sistema cardiovascular.

## MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 12 voluntarios de ambos sexos con edades entre 21 y 25 años, sin patología cardiovascular demostrable por los estudios clínico, radiológico, electrocardiográfico, fonomecano y ecocardiográfico. Todos fueron sometidos en condiciones basales y en horas de la mañana, a un registro simultáneo de electrocardiograma, fono y carotidograma según metodología ya descrita (13, 14) con un equipo

Dirección para reimpresiones (Address for reprints):  
Dr. Rogelio Alberto Machado, Servicio de Cardiología, Hospital Militar Central, Av. Luis M. Campos 726, 1426 Buenos Aires, Argentina.

DR-8 (Electronics for Medicine) a velocidad de 100 mm/seg.

Posteriormente realizaron un ejercicio isométrico del 50 % de la contracción voluntaria máxima lograda con el antebrazo (hand grip test), obteniéndose los mismos registros al primer y segundo minuto durante el esfuerzo. En esta oportunidad se usó un nuevo dinamómetro diseñado por uno

de los autores (R.R.), que al permitir un mínimo desplazamiento aseguraba un esfuerzo lo más isométrico posible (Fig. 1). Con este procedimiento, al final del segundo minuto la fatiga muscular era considerable, y tres voluntarios no llegaron a completarlo en una oportunidad. Esta prueba fue repetida 6 veces en cada individuo, con intervalos de 48 a 72 horas. La primera fue con-

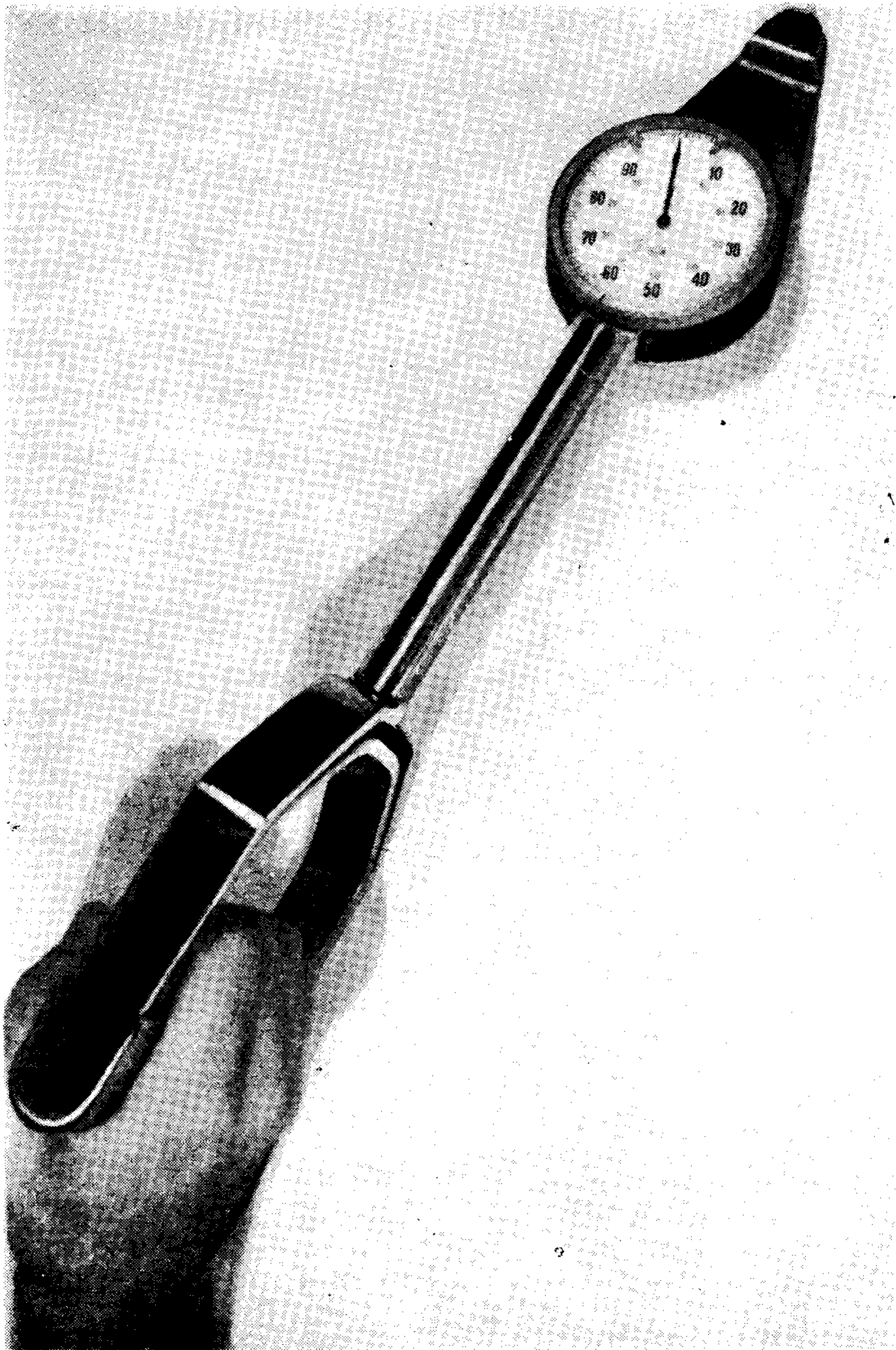


Figura 1: Dinamómetro usado en el estudio.

siderada control, y en las cinco restantes se administró placebo en dos oportunidades, y dosis crecientes de 100, 200 y 300 mg de un bloqueante beta adrenérgico (Bay 7705 - acebutolol) en una experiencia cruzada de tipo doble ciego. Los comprimidos de placebo o droga eran ingeridos dos horas antes de cada sesión.

Fueron obtenidas las siguientes variables:

**Frecuencia cardíaca**, a partir del electrocardiograma.

**Sístole electromecánica total**, desde el comienzo real del QRS hasta el componente aórtico del segundo ruido cardíaco.

**Período eyectivo del ventrículo izquierdo**, del pie a la incisura del carotidograma.

**Período preeyectivo**, por diferencia entre sístole electromecánica y período eyectivo.

**Cociente preeyectivo/eyectivo**, dividiendo la duración del período preeyectivo por la del eyectivo.

El análisis estadístico de los resultados se realizó por medio del test de Student para diferencias pareadas y por los métodos referentes al estudio de la correlación lineal. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ . Para cada media de los diversos intervalos y del cociente preeyectivo/eyectivo fue calculado el respectivo coeficiente de variabilidad porcentual (CV %) que es igual a  $(DS/m)$  por 100, siendo DS el desvío standard y m la media. La fracción DS/m expresa la dispersión en unidades de media, multiplicándose por 100 para obtener la expresión porcentual.

El CV % permite comparar directamente la dispersión de variables que tienen me-

dias de muy distinta magnitud, ya que en cada caso el desvío standard se halla referido a la respectiva media, evitándose errores de apreciación que pudieran surgir de la comparación de los valores absolutos de los desvíos.

## RESULTADOS

La serie control sirvió de aprendizaje para los voluntarios, no utilizándose sus datos en la elaboración de los resultados. Posteriormente se compararon los valores de las diferentes variables en estudio obtenidos con cada una de las dos series de placebo para las mismas etapas de la prueba, pudiendo en todos los casos aceptarse la hipótesis de una misma media para ambos placebos. Luego se sortearon ambas series utilizándose la segunda como fuente de comparación con las diversas dosis de acebutolol.

La frecuencia cardíaca aumentó durante el ejercicio, tanto con placebo como con cada una de las tres dosificaciones de droga ensayadas (Tabla 1). Dicho aumento tenía lugar a lo largo de los dos minutos que duraba la prueba y era altamente significativo en el primer minuto ( $p < 0.005$  en todos los casos). Por otra parte, la frecuencia cardíaca era en reposo significativamente menor con cualquiera de las dosificaciones de acebutolol que con placebo, pudiendo afirmarse lo mismo tanto para el primer como para el segundo minuto de ejercicio. En cuanto a las diferentes dosis de droga usadas, no se demostró que la frecuencia cardíaca se diferenciara según aquellas, ni en reposo ni durante el handgrip (Tabla 1)

TABLA 1  
FRECUCIA CARDIACA (latidos/minuto)

	Placebo *	A C E B U T O L O L		
		100 mg *	200 mg *	300 mg *
Reposo **	87 ± 4 ***	79 ± 2	76 ± 3	79 ± 3
1 minuto **	110 ± 5	95 ± 5	93 ± 3	92 ± 3
2 minutos **	119 ± 6	102 ± 5	98 ± 3	94 ± 3

\* Diferencias significativas entre Reposo y 1 min. ( $p$  siempre  $< 0,005$ ).

\*\* Diferencias significativas entre Placebo y cualquiera de las tres dosis de Acebutolol ( $p$  siempre  $< 0,05$ ).  
Diferencias entre cualquier par de dosis de Acebutolol, no significativas.

\*\*\* Media ± 1 error standard.

La sístole electromecánica se acortó durante el ejercicio, haciéndolo en forma significativa ya en el primer minuto (Tabla 2).

El período eyectivo se acortó progresivamente durante el ejercicio, tanto con placebo como con acebutolol, haciéndolo en forma significativa en el primer minuto (Fig. 2, Tabla 3). En reposo fue significativamente mayor con 200 mg de acebutolol que con placebo, y durante el ejercicio siempre ma-

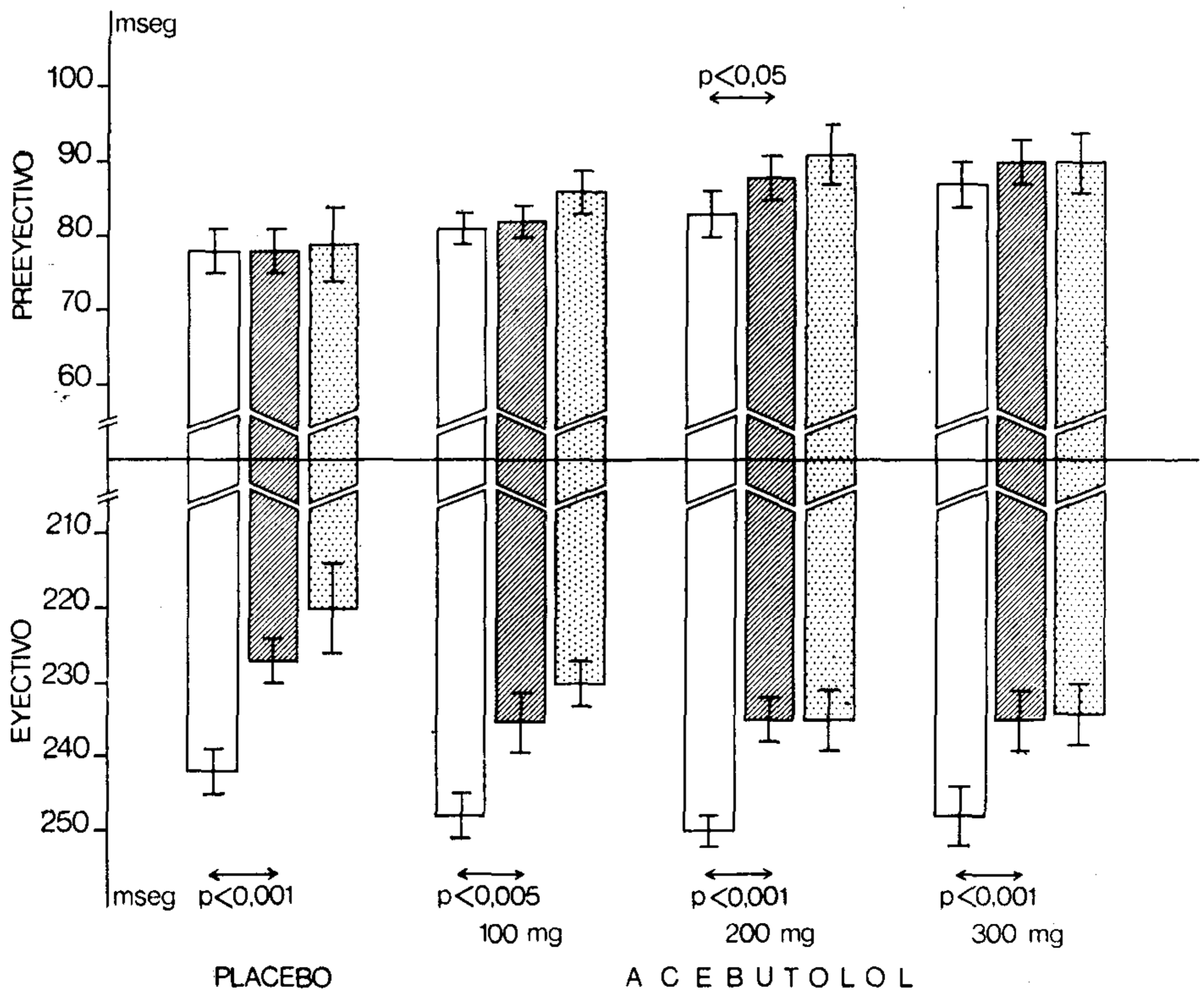
yor con 200 o 300 mg de droga, que con placebo. Entre las diversas dosis de droga ensayadas, el período eyectivo no difirió significativamente ni en reposo ni durante cada uno de los dos minutos de ejercicio realizados (Tabla 3). Se halló alta correlación lineal de signo negativo entre duración del período eyectivo y frecuencia cardíaca, tanto con placebo como con 300 mg de droga, en reposo y durante cada minuto de hand-

**TABLA 2**  
**SISTOLE ELECTROMECHANICA (milisegundos)**

	Placebo *	A C E B U T O L O L		
		100 mg *	200 mg *	300 mg *
Reposo	320 ± 4 **	329 ± 2	333 ± 4	335 ± 5
1 minuto	305 ± 5	316 ± 3	323 ± 4	324 ± 5
2 minutos	299 ± 7	316 ± 5	325 ± 5	324 ± 6

\* Diferencias significativas entre Reposo y 1 min. (p siempre < 0,01).

\*\* Media ± 1 error standard.



**Figura N° 2: Valores absolutos de los períodos eyectivo y preeyectivo con placebo y acebutolol. Se señalan las desviaciones correspondientes al error standard.**

□ Reposo      ▨ 1 minuto      ▩ 2 minutos

grip. Lo mismo ocurrió durante el reposo y segundo minuto de ejercicio con 200 mg de acebutolol, y en el segundo minuto de ejercicio con 100 mg de droga. En los restantes casos se observó una tendencia en el mismo sentido aunque el valor del coeficiente de correlación no llegara a ser estadísticamente significativo en esas cir-

cunstancias. En cuanto a la comparación de las rectas de regresión realizada por medio del análisis de la covarianza (a fin de eliminar el efecto de las variaciones de la frecuencia cardíaca sobre el período eyectivo), no se demostró que hubiera diferencias significativas entre reposo y segundo minuto de ejercicio ya sea con placebo o

TABLA 3  
PERIODO EYECTIVO (milisegundos)

	Placebo *	A C E B U T O L O L		
		100 mg *	200 mg *	300 mg *
Reposo **	242 ± 3 ***	248 ± 3	250 ± 2	248 ± 4
1 minuto **	227 ± 3	235 ± 4	235 ± 3	235 ± 4
2 minutos **	220 ± 6	230 ± 3	235 ± 4	234 ± 4

\* Diferencias significativas entre Reposo y 1 min. (p siempre < 0,005).

\*\* Diferencias significativas:

En Reposo: Placebo - 200 mg (p < 0,005).

En 1 min.: Placebo - 200 mg (p < 0,005) y Placebo - 300 mg (p < 0,01).

En 2 min.: Placebo - 200 mg (p < 0,01) y Placebo - 300 mg (p < 0,05).

\*\*\* Media ± 1 error standard.

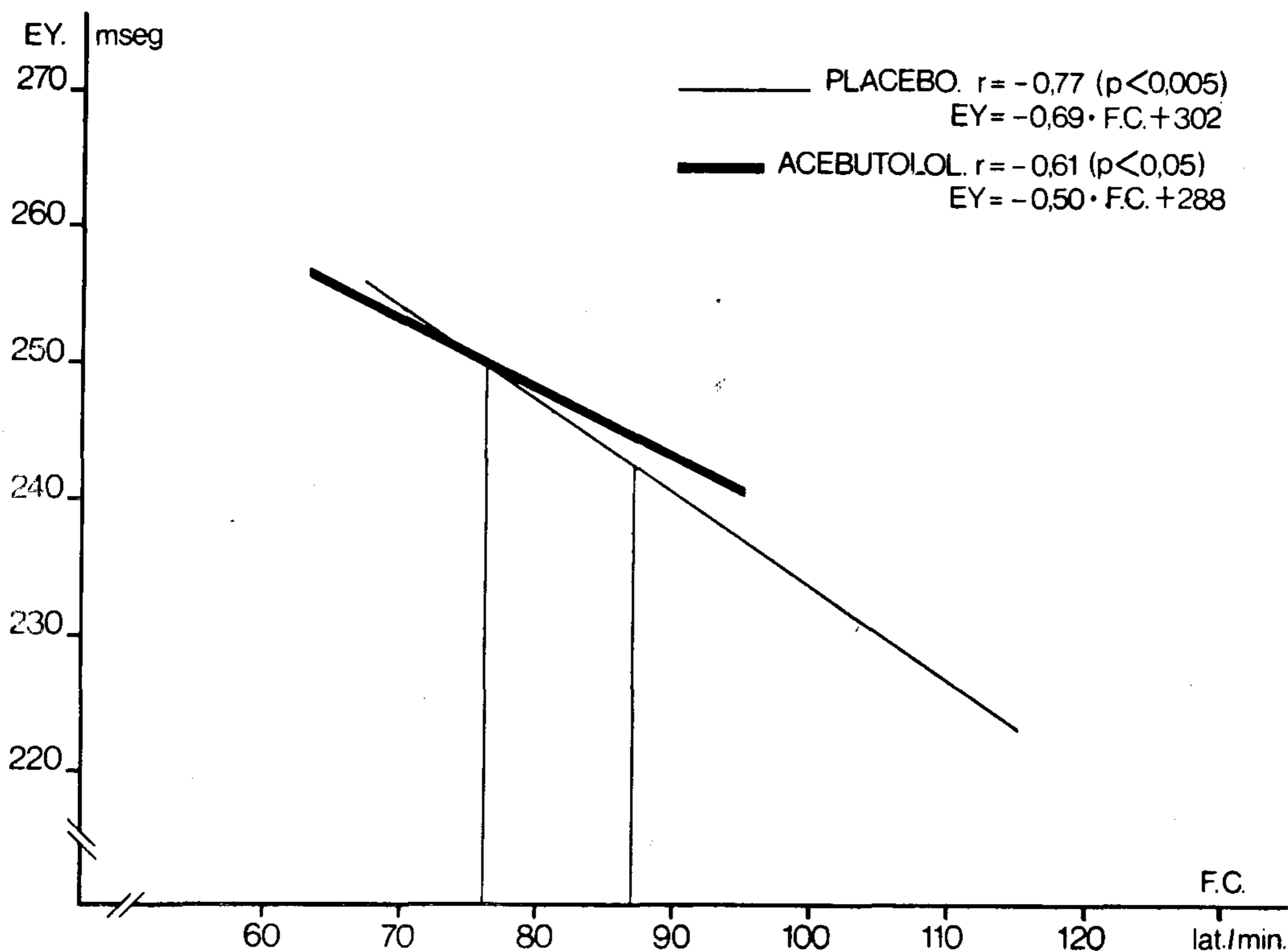


Figura 3: Rectas de regresión del período eyectivo en la frecuencia cardíaca durante el reposo, con placebo y con 200 mg de acebutolol.

con acebutolol, como tampoco entre placebo y acebutolol en iguales etapas de la prueba. (Figs. 3 y 4).

El período preeyectivo se prolongó significativamente durante el ejercicio a la dosis de 200 mg de acebutolol ( $p < 0.05$  en el primer minuto), haciéndolo en forma no significativa en los demás casos (Fig. 2, Tabla 4). En el primer minuto de ejercicio

fue con placebo significativamente menor que con 300 mg de droga, no habiendo otras diferencias entre placebo y acebutolol (Tabla 4). Calculado el coeficiente de correlación entre período preeyectivo y frecuencia cardíaca con placebo y con cada una de las tres dosis de acebutolol empleadas y a su vez en reposo y durante el primer y segundo minuto de ejercicio, si bien no alcanzó

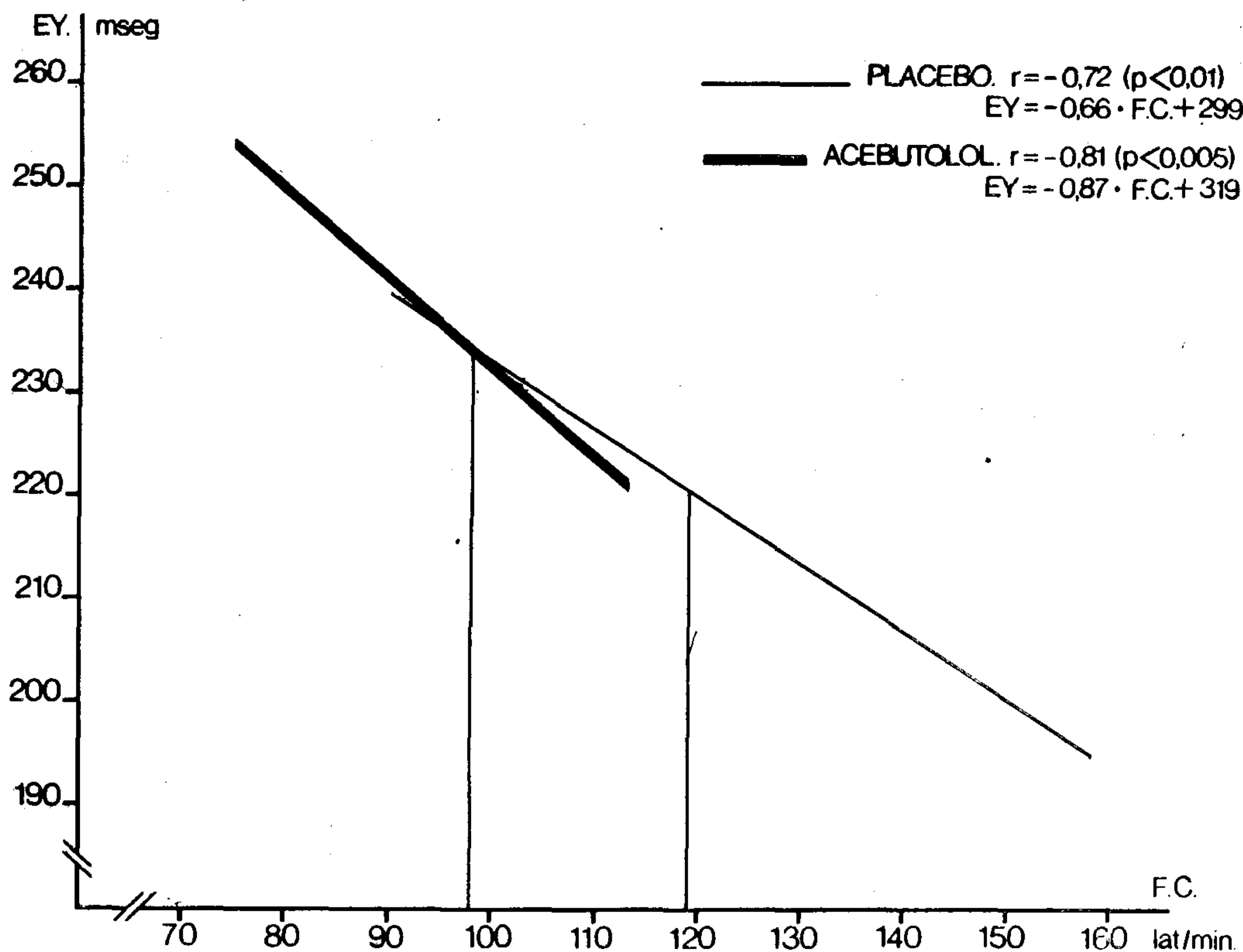


Figura 4: Rectas de regresión del período eyectivo en la frecuencia cardíaca durante el segundo minuto de ejercicio, con placebo y con 200 mg. de acebutolol.

TABLA 4  
PERIODO PREEYECTIVO (milisegundos)

	Placebo *	A C E B U T O L O L		
		100 mg	200 mg *	300 mg
Reposo	78 ± 3 ***	81 ± 2	83 ± 3	87 ± 3
1 minuto **	78 ± 3	82 ± 2	88 ± 3	90 ± 3
2 minutos	79 ± 5	86 ± 3	91 ± 4	90 ± 4

\* Diferencia significativa entre Reposo y 1 min. ( $p < 0,05$ ).

\*\* Diferencia significativa entre Placebo y 300 mg ( $p < 0,05$ ).

\*\*\* Media ± 1 error standard.

significación estadística, fue siempre negativo y osciló entre  $-0.03$  y  $-0.57$ .

El cociente preeyectivo/eyectivo no se diferenció en forma significativa entre placebo y diversas dosis de acebutolol, ni en reposo ni durante el ejercicio. Por otra parte, con el ejercicio se incrementó significativamente ya en el primer minuto en

los experimentos correspondientes a 200 y 300 mg de droga, sin hacerlo significativamente con 100 mg ni con placebo (Fig. 5, Tabla 5). Los valores del cociente obtenidos para la serie de placebo aleatoriamente no incluida en el análisis definitivo de los datos fueron 0.328, 0.324 y 0.322 para el reposo y primer y segundo minutos de ejercicio respectivamente.

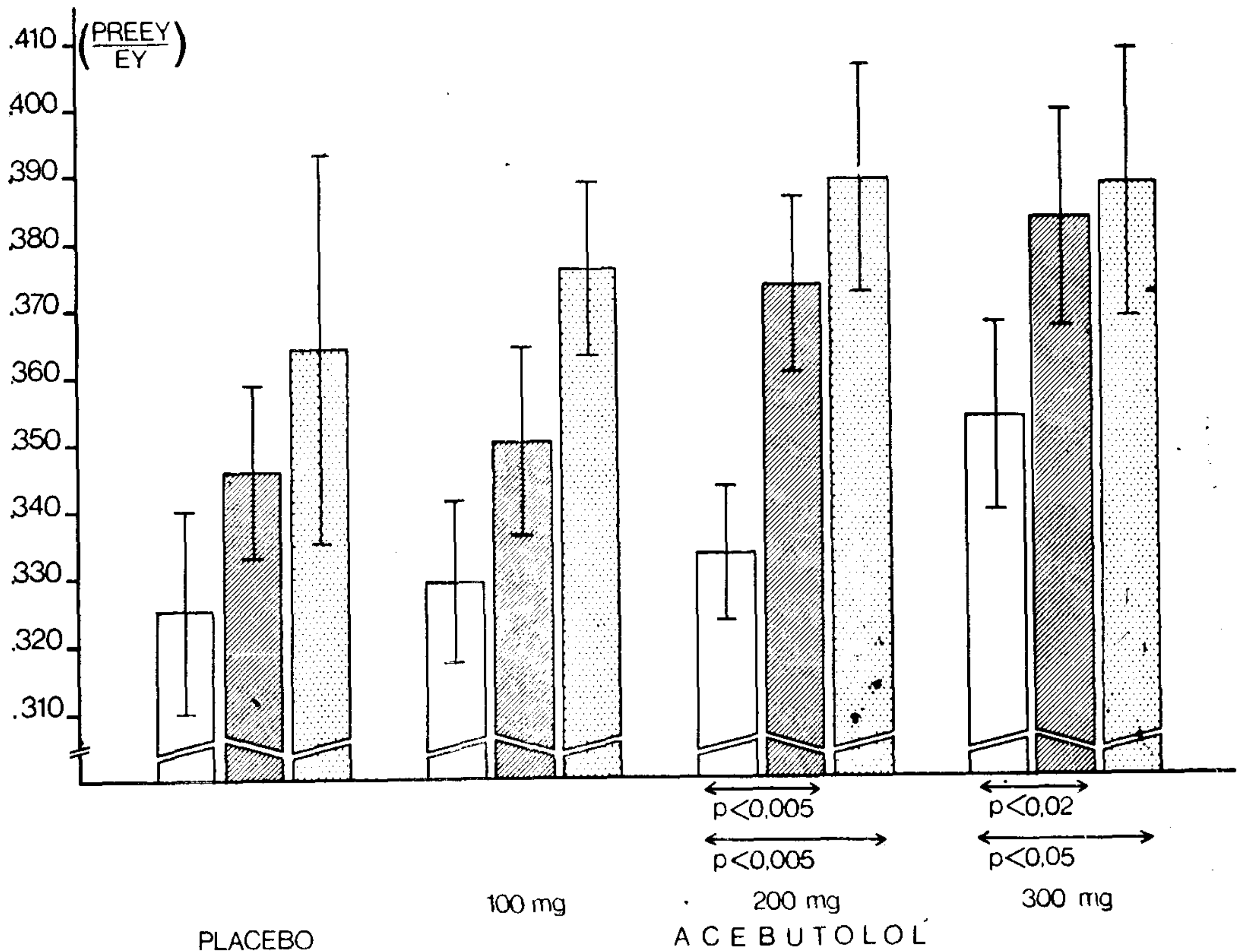


Figura 5: Cociente preeyectivo/eyectivo con placebo y acebutolol. Se señalan las derivaciones correspondientes al error standard.

□ Reposo      ▨ 1 minuto      ▩ 2 minutos

TABLA 5  
PERIODO PREEYECTIVO/EYECTIVO

	Placebo	A C E B U T O L O L		
		100 mg	200 mg *	300 mg*
Reposo	.325 ± .015**	.329 ± .012	.333 ± .010	.353 ± 0.14
1 minuto	.346 ± .013	.350 ± .014	.373 ± .013	.383 ± .016
2 minutos	.364 ± .029	.376 ± .013	.389 ± .017	.388 ± .020

\* Diferencias significativas:

Con 200 mg: Reposo - 1 min.  $p < 0,005$  y Reposo - 2 min. ( $p < 0,005$ ).

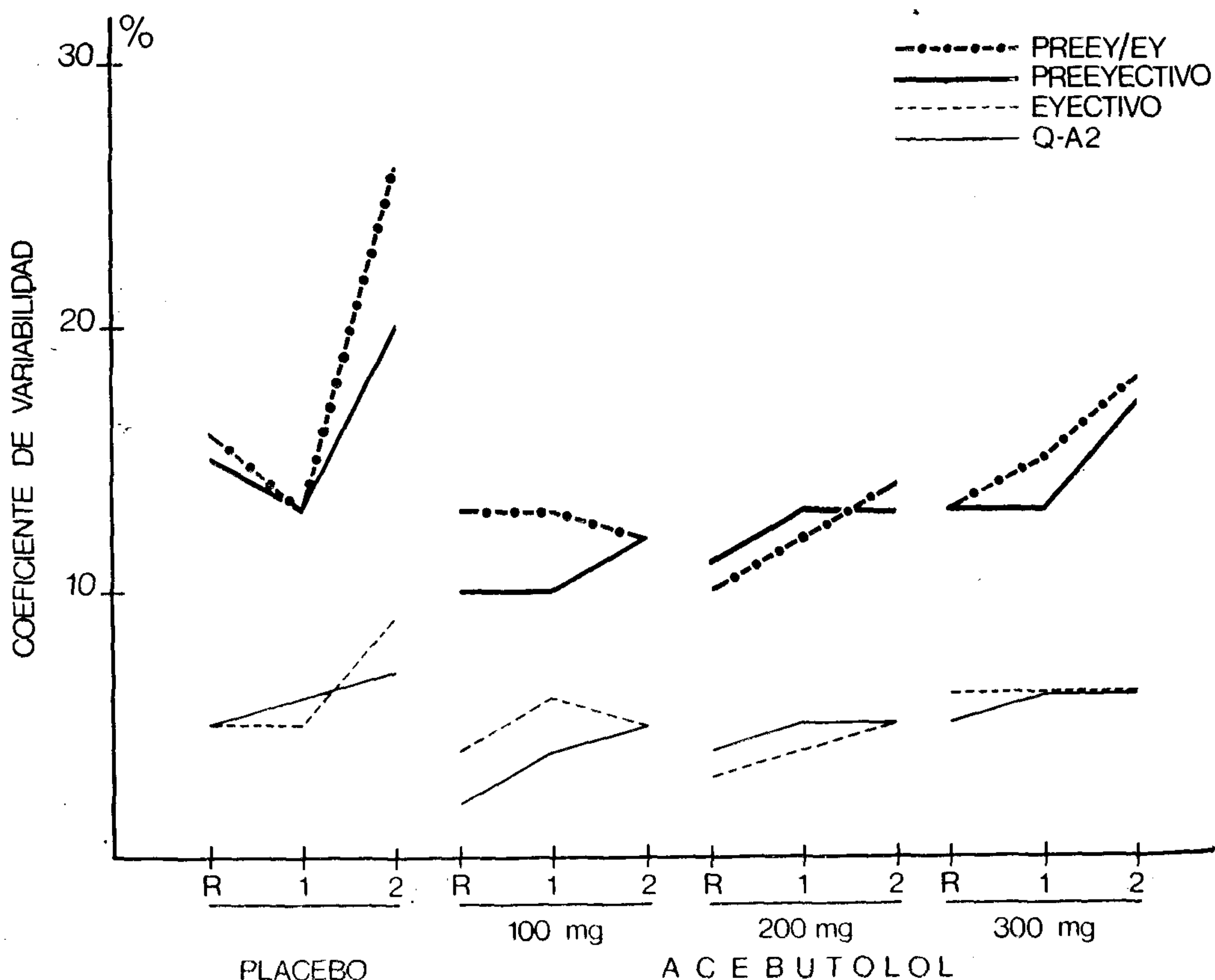
Con 300 mg: Reposo - 1 min. ( $p < 0,02$ ) y Reposo - 2 min. ( $p < 0,05$ ).

\*\* Media ± 1 error standard.

**TABLA 6**  
**COEFICIENTES DE VARIABILIDAD PORCENTUALES**

	A C E B U T O L O L											
	Placebo			100 mg			200 mg			300 mg		
	R	1m	2m	R	1m	2m	R	1m	2m	R	1m	2m
Q - A2	5	6	7	2	4	5	4	5	5	5	6	6
Eyectivo	5	5	9	4	6*	5	3	4	5	6	6	6
Preeyectivo	15	13	20	10	10*	12	11	13	13	13	13	17
Preey./Eyectivo	16	13	26	13	13	12	10	12	14	13	15	18

R, reposo. 1m, primer minuto. 2m, segundo minuto. Q - A2, sístole electromecánica. Las cifras expresan los desvíos standard como porcentajes de la media. Todas las diferencias en columna entre: QA2 - Preeyectivo, QA2 - Preeyectivo/eyectivo, Eyectivo-Preeyectivo y Eyectivo-Preeyectivo/eyectivo, son siempre significativas ( $p < 0,05$ ), con una única excepción (\*).



R, reposo - 1, primer minuto - 2, segundo minuto

**Figura 6: Coeficientes de variabilidad porcentuales de los intervalos estudiados y del cociente preeyectivo/eyectivo. Q-A2, sístole electromecánica. Ver Tabla 6.**



Los coeficientes de variabilidad porcentuales para los intervalos medidos y para el cociente preeyectivo/eyectivo se dan en la Tabla 6 (Fig. 6).

## DISCUSION

La semejanza de los resultados obtenidos con las dos series de placebo avala la confiabilidad de los que se obtienen con acebutolol y de las diferencias en adelante encontradas en el análisis de los datos. Además, señala claramente la repetibilidad del método.

Para la evaluación de los resultados, estimamos que es conveniente partir de dos hechos conocidos y nuevamente presentes en nuestro material: en primer lugar el franco aumento de la frecuencia cardíaca producido por el ejercicio isométrico, que en este estudio tiene lugar tanto con placebo como con cualquiera de las tres dosis de acebutolol usadas. En segundo lugar, el que tanto en reposo como durante el ejercicio la frecuencia es siempre menor bajo la acción del beta bloqueante que con placebo. En nuestro caso, esta comprobación se hace extensiva al ejercicio isométrico. Por otra parte, resulta interesante que la frecuencia cardíaca sea influida en grado semejante con cualquiera de las tres dosis de acebutolol, en tanto que la significativa diferencia con el placebo estaría expresando la presencia farmacológica del beta bloqueante.

Dado que la sístole electromecánica está compuesta por la suma de los períodos eyectivo y preeyectivo, su análisis no agrega nueva información a la ya aportada por el análisis de estos períodos y no será examinada en la presente discusión.

El acortamiento del período eyectivo con el aumento de la frecuencia cardíaca inducido por el ejercicio isométrico, tiene lugar con droga o sin ella, siendo las variaciones de aquella suficientes para explicarlo. En efecto, el método de análisis de la covarianza permite deducir que el período eyectivo no variaría significativamente con el ejercicio de ser similares la frecuencia cardíaca alcanzada y la observada previamente en el estado de reposo. Esta afirmación es válida tanto para el placebo como para las

tres dosis de acebutolol empleadas. Por otra parte, la menor frecuencia cardíaca puede por sí sola dar cuenta del alargamiento del período eyectivo que se observa con dicha droga respecto del placebo en las diversas etapas de la prueba. En el mismo sentido se puede observar que así como la frecuencia cardíaca no difirió entre las diversas dosis de acebutolol, tampoco lo hicieron los valores absolutos del período eyectivo.

El período preeyectivo, que mostró en reposo valores semejantes con placebo y las tres distintas dosis de droga, durante el ejercicio se alargó significativamente con 200 mg de acebutolol, haciéndolo en forma no significativa en los demás casos, prácticamente sin variar con placebo. Por otra parte, es conocida la relación inversa entre la duración de dicho período y la frecuencia cardíaca (1), que en nuestro estudio se manifestó solamente como tendencia no significativa, probablemente por el relativamente reducido número de casos incluidos. Es así que la taquicardia inducida por el handgrip debería haber tendido a acortar el período preeyectivo, lo que no ocurrió, verificándose en cambio el alargamiento arriba mencionado. Estas consideraciones aumentan la validez del incremento que parece durante el ejercicio con 200 mg de acebutolol y dan cierto peso a los observados con 100 y 300 mg, aunque el análisis de la covarianza realizado a fin de eliminar el efecto de la frecuencia cardíaca no permitiera objetivar otros incrementos significativos que el correspondiente a 200 mg.

El cociente preeyectivo/eyectivo disfruta del hecho de ser independiente de la frecuencia cardíaca (2) y su aumento refleja un aumento **relativo** del numerador respecto del denominador. En nuestro caso, la tendencia del período preeyectivo a aumentar con el ejercicio mientras que el período eyectivo se acortaba, se reflejó en un significativo aumento del cociente, ya en el primer minuto de ejercicio, con las dosis de 200 y 300 mg de acebutolol, estando muy cerca de ser significativo el incremento que tuvo lugar con 100 mg de droga. Con placebo, con el cual el período preeyectivo se mantuvo casi constante a través del ejercicio, el incremento del cociente no llegó a ser significativo, hecho corroborado por los

valores obtenidos de la serie de placebo no incluida en los análisis estadísticos (0.328, 0.324 y 0.322, ver Resultados). Por otra parte, la considerable dispersión de los valores individuales del cociente, explicaría por qué si bien siempre fue en promedio menor con placebo que con cualquiera de las tres dosis de acebutolol, las diferencias no llegaron a ser significativas para el grupo en estudio.

Con respecto a la dispersión de las variables hasta aquí consideradas, en la Tabla 6 se observa que el coeficiente de variabilidad fue para el período eyectivo y la sístole electromecánica aproximadamente la mitad que para el período preeyectivo y el cociente preeyectivo/eyectivo, con placebo o droga y en reposo o durante el ejercicio. Esta diferencia notable, estadísticamente significativa, explica por qué un incremento del 3.3 % de la media del período eyectivo en reposo, al pasar de placebo a 200 mg de acebutolol, es detectado como muy significativo ( $p < 0.005$ ), mientras que un aumento del 15.2 % de la media del período preeyectivo en el segundo minuto, al pasar de placebo a 200 mg de droga no aparece como significativo. De esta forma, el período preeyectivo calculado, aparece como un estimador relativamente menos eficiente que el eyectivo o la sístole electromecánica, pudiendo decirse lo mismo del cociente preeyectivo/eyectivo, en cuyo cálculo interviene el período preeyectivo. En la determinación del coeficiente de variabilidad del período preeyectivo intervienen las varianzas del período eyectivo y la sístole electromecánica, el coeficiente de correlación entre estas variables, y el tamaño de la media del período preeyectivo. Son ellos los que determinan la magnitud de dicho coeficiente.

En conclusión, mientras que el período eyectivo no fue afectado por el beta bloqueante a las dosis empleadas, sino a través de las modificaciones en la frecuencia cardíaca, el período preeyectivo se prolongó significativamente durante el ejercicio con 200 mg de droga. Un aumento en la duración del período preeyectivo, pero en reposo, ha sido comunicado reiteradamente para el propranolol (15, 16), y es sabido que dicho período tiende a acortarse con el ejercicio y que el alprenolol obstaculiza este efecto,

al menos en los coronarios (12, 17, 18, 19). Dado que no es de esperar que el beta bloqueante condicione durante el ejercicio una menor precarga que el placebo, sino por el contrario, que tienda a aumentarla (16, 20), es lo más probable que el incremento en la duración del período preeyectivo observado en tales circunstancias se deba en su mayor parte a una menor rapidez en el desarrollo de fuerza por parte del ventrículo izquierdo, sin descartar variaciones de la poscarga. En cuanto al cociente preeyectivo/eyectivo, es posible que su aumento durante el ejercicio, con 200 y 300 mg de droga, esté en su mayor parte determinado por el del período preeyectivo, al par que por el solo efecto de la taquicardia disminuye el período eyectivo del ventrículo izquierdo. Todos estos rasgos pueden ser de utilidad en la caracterización del modo de acción de determinados beta bloqueantes, entre los cuales se incluiría por lo tanto el acebutolol.

## SUMMARY

### LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC TIME INTERVALS DURING ISOMETRIC EXERCISE IN A DOUBLE BLIND TRIAL WITH PLACEBO AND A BETA BLOCKING AGENT (ACEBUTOLOL)

*The behavior of the left ventricular systolic time intervals is studied at rest and during isometric exercise, in a group composed by 12 healthy volunteers who received successively placebo and acebutolol (at 100, 200 and 300 mg doses) in a double blind trial. A significant increase in heart rate (HR) during exercise, was observed with placebo as well as with drug. On the other hand, the HR was always lower with the beta blocking agent than with placebo, during rest as well as during exercise. This effect was sufficient to explain the longer duration of the left ventricular ejection time (LVET) observed with the drug in the respective stages of the test, and the variations produced during exercise as well with placebo as with acebutolol. With acebutolol, the preejection period (PEP) prolonged during exercise, significantly with 200 mg ( $p < 0.05$ ). In a similar way, the PEP/LVET ratio increased with exercise, significantly with 200 mg ( $p < 0.005$ ) and 300 mg ( $p < 0.05$ ), while the variation occurred with placebo lacked of value to establish the pattern of some beta blocking agents.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Weissler, A. M.; Harris, W. S. y Schoenfeld, C. D.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, 37: 149, 1968.
2. Weissler, A. M.; Harris, W. S. y Schoenfeld, C. D.: Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.*, 23: 577, 1969.
3. Garrard, C. L., Jr.; Weissler, A. M. y Dodge, H. T.: The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation*, 42: 455, 1970.
4. Esper, E. J.: Tiempos sistólicos del ventrículo izquierdo. *Rev. Arg. Card.*, 41: 451, 1973.
5. Esper, E. J. y Madoery, R. J.: *Progresos en auscultación y fonomecanocardiografía*. Buenos Aires, López Libreros Editores, 1974.
6. Jacobs, W. F.; Nutter, D. O.; Siegel, W.; Schlant, R. C. y Hurst, J. W.: Hemodynamic response to isometric handgrip in patients with heart disease. *Circulation*, 42 (Suppl. 111): 169, 1970.
7. Mullins, C. B.; Leshin, S. J.; Mierzwiak, D. S.; Matthews, O. A. y Blomqvist, G.: Isometric exercise (handgrip) as a stress test for evaluation of left ventricular function. *Circulation*, 42 (Suppl. 111): 122, 1970.
8. Kivowitz, C.; Marcus, M.; Donoso, R.; Ganz, W.; Swan H. J. C. y Parmley, W. W.: Evaluation of cardiac performance with a hand grip dynamometer in patients with heart disease — "the grip test". *Circulation*, 42 (Suppl. 111): 122, 1970.
9. Krayenbuehl, H. P.; Rutishauser, W.; Schoenbeck, M. y Amende, I.: Evaluation of left ventricular function from isovolumic pressure measurements during isometric exercise. *Am. J. Cardiol.*, 29: 323, 1972.
10. Amende, I.; Krayenbuehl, H. P.; Rutishauser, W. y Wierz, P.: Left ventricular dynamics during handgrip. *Br. Heart J.*, 34: 688, 1972.
11. Siegel, W.; Gilbert, C. A.; Nutter, D. O.; Schlant, R. C. y Hurst, J. W.: Use of isometric handgrip for the indirect assessment of left ventricular function in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 30: 48, 1972.
12. Lindquist, V. A.; Spangler, R. D. y Blount, S. G., Jr.: A comparison between the effects of dynamic and isometric exercise as evaluated by the systolic time intervals in normal man. *Am. Heart J.*, 85: 227, 1973.
13. Machado, R. A.; Esper, R. J.; Nordaby, R. A. y Bidoggia, H. J.: Tiempos sistólicos en normales y coronarios durante el ejercicio isométrico. *Rev. Arg. Card.*, 42: 416, 1974.
14. Esper, R. J.; Machado, R. A.; Nordaby, R. A. y Bidoggia, H. J.: Results of a comparative study with Adalat: phonomechano-cardiograms in normal persons and patients with coronary heart disease. En: Lochner, W.; Braasch, W. y Kroneberg, G. (ed.), 2nd International Adalat Symposium. Springer-Verlag, Berlín, 1975, pág. 178.
15. Hunt, D.; Sloman, G.; Clark, R. M. y Hoffman, G.: Effects of beta-adrenergic blockade on the systolic time intervals. *Am. J. Med. Sci.*, 259: 97, 1970.
16. Frishman, W.; Smithen, C.; Belfer, B.; Klikfield, P.; Killip, T.: Noninvasive assessment of clinical response to oral propranolol therapy. *Am. J. Cardiol.* 35: 635, 1975.
17. Miller, J. B.; Mills, W. y Salzman, S. H.: Systolic time intervals during muscular exercise in normals and patients with angina pectoris. *Circulation (Abstr.)* 41 y 42 (Suppl. 111): 65, 1970.
18. Pouget, J. M.; Harris, W. S.; Mayron, B. R. y Naughton, J. P.: Abnormal responses of the systolic time intervals to exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*, 43: 289, 1971.
19. López-Aróstegui, F.; Bhaduri, U.; Harris, W. S. y Pouget, J. M.: Effect of  $\beta$ -adrenergic receptor blockade on responses of systolic time intervals to exercise: diagnostic differences between normal and angina pectoris. *Circulation (Abstr.)* 43 y 44 (Suppl. 11): 196, 1971.
20. Esper, R. J.: Evaluación ecocardiográfica de la contractilidad miocárdica en sujetos sanos y bajo efectos de un  $\beta$  bloqueante. *Medicina (Buenos Aires)*. En prensa.