

## ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO DEL EFECTO DE DIFERENTES INHIBIDORES DEL INTERCAMBIADOR Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> SOBRE LA ESTRUCTURA Y FUNCION SISTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN RATAS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSAS

EDUARDO M. ESCUDERO, ANA L. TUFARE, IRENE L. ENNIS<sup>1</sup>, CAROLINA D. GARCIARENA<sup>2</sup>, OSCAR A. PINILLA<sup>3</sup>, VERONICA B. CARRANZA<sup>3</sup>

*Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata*

**Resumen** El presente estudio fue proyectado para analizar mediante ecocardiograma los efectos del HOE 642 (cariporide) (HOE) y del BIIB 723 (BIIB) sobre la estructura y función sistólica del ventrículo izquierdo en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)- 8 con 30 mg/kg/día de HOE, 8 con 30 mg/kg/día de BIIB durante 30 días y 4 sin tratamiento (grupo control) durante esos 30 días. Los distintos parámetros analizados no mostraron cambios durante ese período en las ratas controles. Si bien el HOE determinó un leve descenso de la presión arterial (C: 184 ± 1.75 mm Hg; 30d:176.20 ± 2.60 mm Hg, p <0.01), no detectada con BIIB, ambas drogas provocaron un aumento del estrés sistólico pico (HOE C:166 ± 29 kdynas/cm<sup>2</sup>; 30d: 204 ± 34 kdynas/cm<sup>2</sup>, p <0.04. BIIB C: 164 ± 25.90 kdynas/cm<sup>2</sup>; 30d: 234 ± 29.30 kdynas/cm<sup>2</sup>, p<0.02). Tanto HOE como BIIB redujeron significativamente la masa ventricular izquierda (MVI) (HOE C: 612.50±50 mg; 30d:452 ± 37 mg, p <0.01; BIIB C: 544 ± 16mg; 30 d: 374 ± 25 mg, p<0.01). El porcentaje de acortamiento endocárdico no se modificó luego del tratamiento con HOE (C: 62.30 ± 2.75; 30d 65.50 ± 2.40%, ns) y BIIB (C: 63.20 ± 2.39%; 30d 67.20 ± 1.62%, ns). Los resultados analizados permiten concluir que ambos inhibidores determinaron similar reducción de la MVI. Esa reducción se acompañó de mejoría en los índices de evaluación de la función sistólica ventricular izquierda, pese al incremento del estrés sistólico pico. Estas evidencias sugieren que independientemente del inhibidor utilizado se encuentra un aumento del inotropismo, previamente comprometido durante el desarrollo de la hipertrofia.

**Palabras clave:** hipertrofia ventricular izquierda, regresión de hipertrofia ventricular izquierda, inhibición del intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>

**Abstract** *Echocardiographic analysis of the effect of different Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitors on left ventricular structure and function in spontaneously hypertensive rats.* The aim of this study was to analyze by echocardiogram, the action of two Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange, inhibitors, HOE 642 (HOE) and BIIB 723 (BIIB) on left ventricular (LV) mass and LV systolic function. We studied 16 spontaneously hypertensive rats (SHR), 8 treated with HOE 30 mg/kg/day, 8 with 30 mg/kg/day of BIIB during 30 days and 4 SHR as controls during those 30 days. Results are expressed as mean values ± SEM. The systolic blood pressure and the echocardiographic parameters examined did not evidence changes during that period in the controls rats. Even though HOE determined a slight decrease in blood pressure (HOE C: 184 ± 1.75 mm Hg; HOE 30d: 176.20 ± 2.60 mm Hg - p <0.01) which was not detected with BIIB, both drugs provoked an increase of peak systolic stress (HOE C: 166 ± 29 kdynes/cm<sup>2</sup>; HOE 30d: 204 ± 34 kdynes/cm<sup>2</sup>, p <0.04; BIIB C: 164 ± 25.90 kdynes/cm<sup>2</sup>; BIIB 30d: 234 ± 29.30 kdynes/cm<sup>2</sup>, p <0.02). HOE and BIIB reduced LV mass after 30 days of administration (HOE C: 612.50 ± 50 mg; 30d: 452 ± 37 mg, p <0.01. BIIB C: 544 ± 16mg; 30d: 374 ± 25 mg, p <0.01). LV endocardial shortening was similar independently of the NHE inhibitors used (HOE C: 62.30 ± 2.75%; 30d: 65.50 ± 2.40%, ns. BIIB C: 63.20 ± 2,39%; 30d 67,20 ± 1.62%, ns). These data demonstrate that long-treatment with HOE or BIIB produced similar LV mass regression without changes in endocardial fractional shortening in spite of the increase of peak systolic stress. This finding could represent an increased inotropism previously depressed by the development of hypertrophy.

**Key words:** left ventricular hypertrophy, left ventricular hypertrophy regression, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition

Recibido: 3-X-2005

Aceptado: 2-V-2006

<sup>1</sup>Miembro de la Carrera del investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

<sup>2</sup>Becaria del CONICET

<sup>3</sup>Becarios del Centro de Investigaciones Cardiovasculares

**Dirección Postal:** Dr. Eduardo M. Escudero, 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina

Fax: (54-221) 425-5861

e-mail: cicme@atlas.med.unlp.edu.ar

El intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en su isoforma 1 (NHE-1) es la vía de extrusión de protones más importante para la regulación del pH intracelular del miocito, representando a su vez una de las formas de ingreso de sodio a la célula<sup>1</sup>. Por otra parte, el aumento de actividad del NHE-1 generado por el estiramiento de la célula como ocurre durante la sobrecarga de presión conduce subsecuentemente a un aumento del calcio intracelular a través de la forma reversa del intercambiador sodio/calcio, generando estímulos proliferativos que llevan al desarrollo de hipertrofia<sup>2</sup>. Estos hallazgos deben vincularse con otros factores de hipertrofia como la activación adrenérgica, la endotelina o la angiotensina II que también aumentan la actividad del NHE-1<sup>3-5</sup>. Además se ha demostrado que la utilización de inhibidores específicos de ese intercambiador, genera regresión de la hipertrofia en diferentes situaciones experimentales<sup>6-9</sup>.

La regresión de la hipertrofia por sobrecarga de presión podría considerarse perjudicial, si tenemos en cuenta que la misma aparece como una respuesta adaptativa por la cual el estrés parietal es normalizado para conservar la función sistólica. Sin embargo, las consecuencias de la inhibición del NHE-1 sobre la función sistólica ventricular izquierda, en corazones hipertróficos por sobrecarga de presión, no han sido claramente investigadas. Si bien HOE 642 y BIIB 723 han sido empleados en diferentes diseños experimentales, no hemos encontrado adecuada información que analice comparativamente el efecto de los mismos.

El presente estudio se proyectó a los efectos de analizar mediante ecocardiograma los efectos de la inhibición selectiva del NHE-1 provocada a través de la administración por vía oral durante 30 días de dos tipos de inhibidores (HOE 642 y BIIB 723), sobre la estructura y función sistólica del ventrículo izquierdo en ratas espontáneamente hipertensas.

## Materiales y métodos

### *Animales utilizados*

Los experimentos fueron realizados de acuerdo con la guía de cuidado y uso de animales de laboratorio (NIH *publication N° 85-23, revised 1996*), utilizando 20 ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) de 4 meses de edad. La presión arterial fue registrada semanalmente en cada rata, utilizando el método indirecto de medición en la cola del animal. Las 20 ratas fueron asignadas a los siguientes grupos: a) 8 para tratamiento con 30 mg/kg/día de HOE 642 durante 30 días; b) 8 para tratamiento con 30 mg/kg/día de BIIB 723, durante 30 días, y c) 4 sin recibir tratamiento durante esos 30 días, configurando el grupo control.

### *Inhibidores del intercambiador NHE*

Se administró, como fue referido, HOE-642 (*4-isopropyl-3-methylsulphonyl-benzoyl-guanidine methane-sulphonate*), derivado benzoilguanidínico investigado originalmente por el la-

boratorio *Hoescht* con alta selectividad para unirse al NHE-1 (0.08 micromol/l), y con concentración inhibitoria 50% (IC 50) de 3.6 micromol/l para esa isoforma del intercambiador<sup>10</sup>. El otro inhibidor utilizado, el BIIB723, es un nuevo compuesto acilguanidínico de la familia BIIB de los inhibidores del NHE<sup>11</sup> con alta biodisponibilidad oral. Se ha señalado una mayor selectividad (40 veces mayor) para unirse al receptor NHE-1 que al NHE-2 y un IC50 de 30 nmoles/l en los miocitos<sup>12</sup>. La molécula está estrechamente relacionada al sabiporide cuyas propiedades farmacológicas fueron recientemente publicadas<sup>13</sup>. En un trabajo previo de nuestro laboratorio, administrando una dosis menor de 3mg/kg/día, se obtuvieron niveles de concentración en plasma de  $410 \pm 84$  nmoles/l<sup>8</sup>.

### *Evaluación ecocardiográfica*

A los efectos de realizar el ecocardiograma transtorácico utilizando un transductor de 7.5 mHz, los animales fueron anestesiados con 35mg/kg de pentobarbital sódico intraperitoneal. Los registros se obtuvieron al inicio, y a los 30 días del protocolo, lo que significó para el grupo tratado un estudio antes y otro en el último día de recibir la medicación. Para la obtención de las imágenes se repitió la metodología empleada en estudios previos realizados en nuestro laboratorio<sup>8, 14</sup>.

Las mediciones para el análisis de la estructura y función del ventrículo izquierdo fueron efectuadas en 3 latidos consecutivos, de acuerdo a las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*<sup>15</sup>. La masa ventricular izquierda fue calculada según Devereux y Reichek<sup>16</sup>, y el índice de masa ventricular izquierda fue obtenido a través del cociente entre la masa ventricular izquierda y el peso corporal del animal. El espesor parietal relativo, el porcentaje de acortamiento endocárdico y el estrés pico sistólico, fueron calculados de acuerdo a lo descrito en trabajos previos<sup>14, 15, 17</sup>.

### *Estudio de la variabilidad de las mediciones*

Para analizar la variación que puede existir entre diferentes mediciones del mismo fenómeno, se tomaron 11 registros ecocardiográficos en forma aleatoria sobre los que un solo observador (AT) efectuó todas las mediciones en 2 ocasiones sin conocer los resultados previos.

### *Análisis estadístico*

Los datos de los parámetros cuantitativos fueron expresados a través de la media y su correspondiente error estándar. Se utilizó el análisis de varianza y el test de Student-Newman-Keuls como post-test del anterior, para definir la existencia o no de diferencias entre las variables continuas analizadas en los grupos controles. El estudio de los cambios determinados por la intervención farmacológica o la observación en el tiempo en cada animal se hizo utilizando el test de t para muestras apareadas. El test de significación para proporciones fue utilizado para analizar las diferencias proporcionales en algunos parámetros estudiados. Con el error intraobservador se cuantificó la variabilidad de las mediciones<sup>18</sup>. Se utilizó un valor de  $p < 0.05$  como límite para señalar la presencia de diferencias significativas entre los diferentes parámetros estudiados.

## Resultados

### *Variabilidad en las mediciones*

La variabilidad intraobservador para todas las mediciones fue de 2.20%, similar a la referida en trabajos pre-

vios<sup>14</sup> y dentro de los límites propuestos por Litwin y col.<sup>19</sup> para la evaluación de estructura y función ventricular izquierda en ratas.

#### Grupo control

En la Tabla 1 se pueden analizar diferentes variables que caracterizaron a este grupo. Los datos corresponden a los controles realizados en los días 1 y 30 de la observación. Sólo el peso corporal mostró diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 1.– Estructura y función ventricular en el grupo control, ratas espontáneamente hipertensas (SHR)

	SHR, Grupo Control	
	Basal	30 días
PAS mm Hg	188.00 ± 1.25	192.00 ± 1.44
Peso g	237.00 ± 2.25	264.00 ± 4.14**
DD mm	4.50 ± 0.42	4.58 ± 0.31
DS mm	1.49 ± 0.27	1.63 ± 0.30
SD mm	2.11 ± 0.85	2.00 ± 0.61
PPD mm	2.00 ± 0.23	2.01 ± 0.34
FA en %	67.40 ± 3.17	64.92 ± 4.16
SPS k dinas/cm <sup>2</sup>	98.13 ± 11.63	101.70 ± 7.74
MVI mg	576.00 ± 66.80	564.00 ± 60.50
IMVI mg/g	2.42 ± 0.27	2.14 ± 0.25
h/r	0.91 ± 0.08	0.88 ± 0.04

Los valores representan la media ± error estándar. PAS presión arterial sistólica; DD diámetro diastólico, DS diámetro sistólico, SD espesor del septum interventricular en diástole, PPD espesor de la pared posterior en diástole, FA en Fracción de acortamiento endocárdico, SPS estrés sistólico pico, MVI masa ventricular izquierda, IMVI índice de masa ventricular izquierda, h/r espesor parietal relativo. \*\* p<0.05

El análisis comparativo de los parámetros estudiados en los 3 grupos controles no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

#### Grupo tratado

En la Tabla 2 se encuentran los datos correspondientes a diferentes variables obtenidas antes y después del tratamiento con los dos inhibidores del NHE-1.

El tratamiento con HOE 642 provocó un leve descenso estadísticamente significativo de la presión arterial (C: 184 ± 1.75 mm Hg; 30d: 176.20 ± 2.60 mm Hg, p<0.01), no evidenciado con la administración de BIIB 723 (C: 179.30 ± 2.58 mm Hg; 30d: 177.50 ± 2.50 mm Hg, ns) (Fig. 1, panel superior). Sin embargo, como se puede analizar en el panel inferior de la misma figura, ambas drogas provocaron un aumento similar del estrés sistólico pico, como consecuencia de la disminución del espesor parietal. (HOE C: 166 ± 29 k dinas/cm<sup>2</sup>; HOE 30d: 204 ± 34 k dinas/cm<sup>2</sup>, p<0.04. BIIB C: 164 ± 25.90 k dinas/cm<sup>2</sup>; BIIB 30d: 234 ± 29.30 k dinas/cm<sup>2</sup>, p<0.02). Al analizar el aumento del estrés sistólico pico como cambio porcentual respecto a la situación pre-tratamiento se puede observar un incremento mayor con BIIB, aunque sin significación estadística (HOE: 23%- BIIB: 42%, ns). Esta diferencia puede explicarse por el descenso de presión arterial señalado en las ratas en tratamiento con HOE.

#### Estructura ventricular izquierda

Los diámetros diastólico y sistólico no mostraron cambios significativos luego del tratamiento, independientemente de la droga utilizada, como se puede apreciar en la Tabla 2. Sin embargo, tanto el tratamiento con HOE como con BIIB determinaron una disminución significati-

TABLA 2.– Estructura y función ventricular en los grupos de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) en tratamiento

	SHR Grupo HOE		SHR BIIB 723	
	Basal	30 días	Basal	30 días
Peso g	253.20 ± 10.46	286.00 ± 8.15**	251.00 ± 11.50	287.00 ± 7.30*
DD mm	4.75 ± 0.24	4.90 ± 0.22	4.72 ± 0.11	4.91 ± 0.12
DS mm	1.80 ± 0.17	1.69 ± 0.15	1.74 ± 0.13	1.60 ± 0.09
SD mm	2.07 ± 0.57	1.63 ± 0.09*	1.90 ± 0.03	1.46 ± 0.07*
PPD mm	1.99 ± 0.06	1.64 ± 0.07*	1.93 ± 0.07	1.44 ± 0.08*
FA en %	62.30 ± 2.75	65.50 ± 2.40	63.20 ± 2.39	67.20 ± 1.62
SPS k dinas/cm <sup>2</sup>	166.00 ± 29.00	204.00 ± 34.00**	164.00 ± 25.90	234.00 ± 29.30**
MVI mg	612.50 ± 50.00	452.00 ± 37.00*	544.00 ± 16.00	374.00 ± 25.00*
IMVI mg/g	2.46 ± 0.27	1.58 ± 0.14*	2.17 ± 0.30	1.32 ± 0.12*
h/r	0.85 ± 0.04	0.68 ± 0.04*	0.82 ± 0.04	0.58 ± 0.04*

Los valores representan la media ± error estándar; DD diámetro diastólico, DS diámetro sistólico, SD espesor del septum interventricular en diástole, PPD espesor de la pared posterior en diástole, FA en Fracción de acortamiento endocárdico, SPS estrés sistólico pico, MVI masa ventricular izquierda, IMVI índice de masa ventricular izquierda, h/r espesor parietal relativo. \* p<0.01, \*\* p<0.05,

va del espesor diastólico de la pared posterior y del septum interventricular (Tabla 2). Si se analiza la reducción proporcional de esos espesores en relación a la situación pre-tratamiento, se puede observar un efecto similar de ambos inhibidores (HOE: 17%; BIIB: 24%;ns). En la Fig. 2 se muestra el registro ecocardiográfico de una rata SHR antes y después del tratamiento con HOE.

Esa disminución del espesor parietal explica la regresión de masa ventricular izquierda observada con el tratamiento utilizando HOE o BIIB (HOE C: 612.50 ± 50 mg; HOE 30d: 452 ± 37 mg, p< 0.01. BIIB C: 544 ± 16 mg; BIIB 30d: 374 ± 25 mg, p<0.01), como queda representado en la Fig. 3.

Es importante señalar que esa reducción fue proporcionalmente similar utilizando HOE 642 o BIIB 723 (Fig. 4).

*Función sistólica ventricular izquierda*

Luego de 30 días de tratamiento con ambos inhibidores y habiendo aumentado el estrés parietal, el porcentaje

de acortamiento endocárdico, utilizado como un parámetro de evaluación de la función sistólica, no mostró cambios significativos, como se observa en la Fig. 5. (HOE C: 62.30 ± 2.75- HOE 30d: 65.50 ± 2.4%, ns y con BIIB C: 63.20 ± 2.39%; BIIB 30d: 67.20 ± 1.62%,ns).

**Discusión**

Las presentes observaciones nos permiten demostrar que la utilización de dos tipos de inhibidores del NHE-1, HOE 642 o BIIB 723, administrados por vía oral durante 30

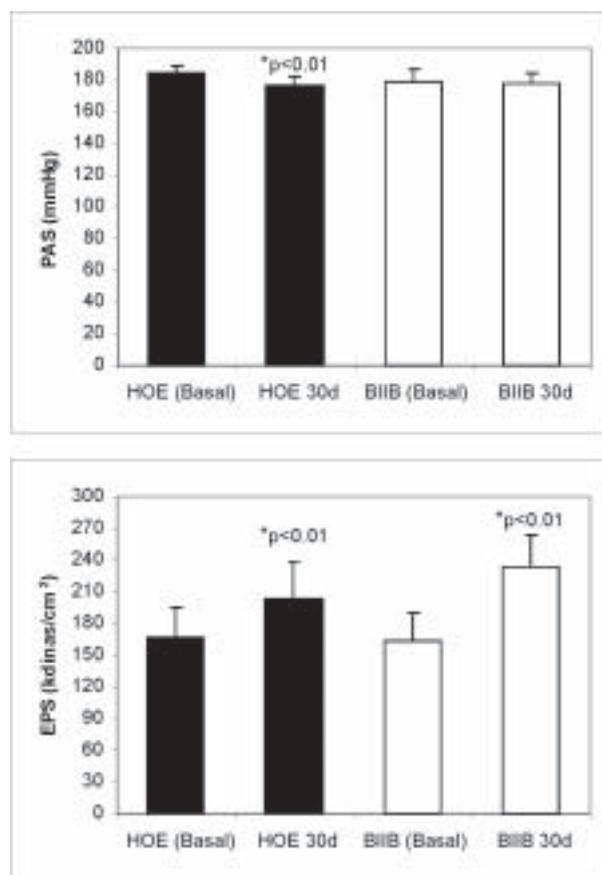


Fig.1.– Los gráficos de barra en la parte superior muestran el comportamiento de la presión arterial sistólica (PAS) antes y a los 30 días del tratamiento con HOE 642 (barras negras) y BIIB 723 (barras blancas). En la parte inferior se representa la respuesta del estrés sistólico pico (EPS) ante la misma situación. Los valores de p corresponden a la comparación entre la situación pre y post tratamiento en cada grupo.



Fig. 2.– Imágenes correspondientes al registro ecocardiográfico obtenido en una rata SHR antes y a los 30 días de tratamiento con HOE 642. Los diámetros diastólicos son similares antes y después del tratamiento (5.92 mm, 5.85 mm). El espesor de la pared posterior pasó de 2.1 mm antes del tratamiento a 1.58 mm después de la droga. La distancia de las marcas que aparecen en las figuras es de 2 mm.

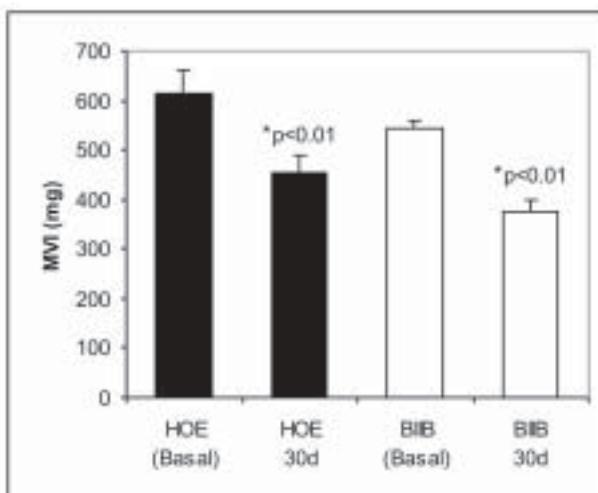


Fig. 3.– Representación gráfica de la disminución de la masa ventricular izquierda (MVI) en las ratas estudiadas luego de la administración de HOE 642 (barras negras) y BIIB 723 (barras blancas). Los valores de p se analizan igual que en la Figura 1.

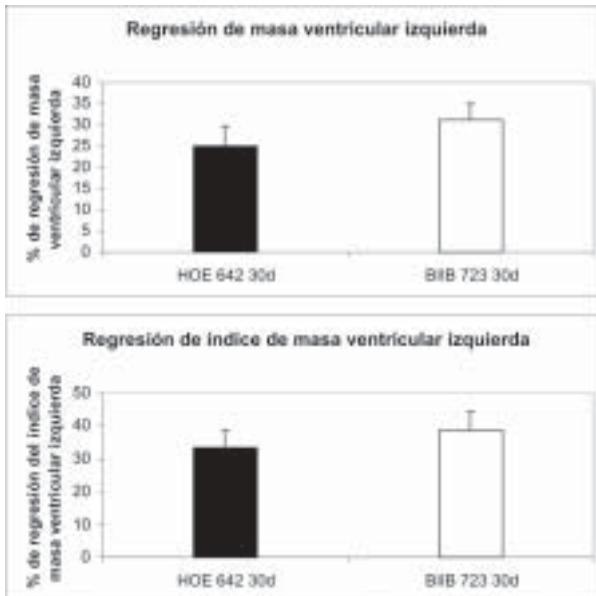


Fig. 4.— En la parte superior las barras muestran el cambio porcentual de la masa ventricular izquierda como resultado de la administración de HOE 642 (barras negras) y BIIB 723 (barras blancas). En la parte inferior se representa el cambio porcentual del índice de masa ventricular izquierda.

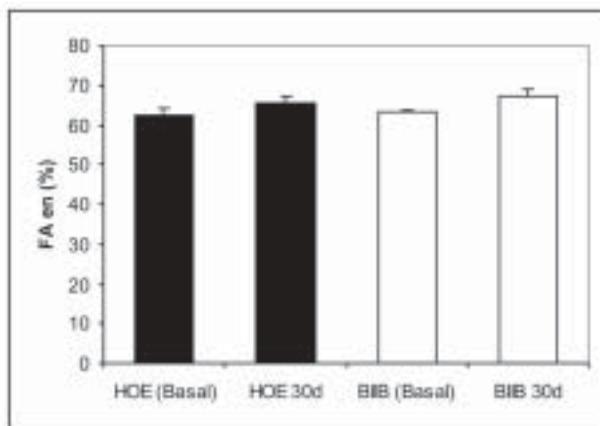


Fig. 5.— El par de barras oscuras muestra el comportamiento del porcentaje de acortamiento endocárdico (FAen) con HOE 642 y las rayadas con BIIB 723. En ambos casos el porcentaje de acortamiento no cambió a pesar del aumento del estrés sistólico pico.

días, en ratas con hipertrofia ventricular izquierda por sobrecarga de presión, determinó una reducción de la masa ventricular de similar magnitud. Otro efecto encontrado durante ese período de observación fue la mejoría en la función sistólica ventricular izquierda, que acompañó a la regresión de la hipertrofia, independientemente del inhibidor utilizado.

La hiperactividad o la sobre-expresión del NHE-1 han sido señaladas como responsables de alteraciones estructurales y funcionales del miocardio durante la isquemia y/o en distintos tipos de hipertrofia<sup>3-5, 20, 21</sup>. Esa hiperactividad al incrementar la concentración del sodio

intracelular determina consecuentemente un aumento del calcio en el citosol<sup>1</sup>, a partir del cual se pueden generar señales para el desarrollo de hipertrofia o a través de una sobrecarga de ese ión producir la muerte celular.

En nuestro diseño experimental hemos utilizado un modelo de ratas que desarrollaron hipertrofia a través de una sobrecarga de presión por hipertensión arterial; donde en estudios previos se ha demostrado la sobre-expresión del intercambiador NHE-1<sup>6, 22-24</sup>.

Considerando estas evidencias, diferentes investigadores han señalado recientemente a la inhibición del NHE-1 como una nueva estrategia en la regresión de la hipertrofia<sup>7</sup>. Si bien en observaciones nuestras y de otros autores, se ha demostrado la regresión de hipertrofia secundaria a sobrecarga de presión, utilizando diferentes inhibidores del intercambiador NHE-1, no hemos encontrado un análisis comparativo entre las mismas que señale si existen o no diferencias que justifiquen la elección de uno en particular. Si bien se observó una ligera disminución de la presión arterial al tratar a las ratas con HOE 642, debemos señalar que el estrés sistólico pico ascendió significativamente en los dos grupos, sugiriendo que la regresión de la hipertrofia es independiente de las condiciones de sobrecarga.

La disminución de la masa ventricular en estas ratas hipertensas resultó secundaria a la reducción del espesor de las paredes del ventrículo, sin cambios en la dimensión de la cavidad tanto al utilizar HOE como BIIB, observándose a su vez la recuperación de la relación espesor parietal-radio de la cavidad a sus niveles normales.

Los efectos de la regresión de la hipertrofia secundaria a la inhibición del NHE-1 sobre la función sistólica ventricular izquierda plantean todavía algunos interrogantes. La reducción de la masa ventricular por disminución del espesor de la pared en la hipertrofia por sobrecarga de presión, debería generar un deterioro de la función sistólica, si consideramos que esa respuesta es una adaptación para normalizar el estrés sistólico<sup>25</sup>. Sin embargo, diversas observaciones clínicas y experimentales han señalado la presencia de una depresión de la función contráctil en la hipertrofia<sup>26-30</sup>.

En nuestras observaciones y a pesar de la regresión de la hipertrofia en las ratas SHR utilizando cualquiera de los dos inhibidores, se encontró una mejoría de la función sistólica. Ambas drogas determinaron un aumento de la post-carga (elevación del estrés sistólico pico) sin comprometer el acortamiento endocárdico a los 30 días de tratamiento. Similares hallazgos han sido referidos utilizando HOE 642 en ratones con hipertrofia por coartación de la aorta torácica<sup>9</sup> y en otros protocolos experimentales donde se utilizaron diferentes intervenciones para la reducción de la hipertrofia<sup>31-33</sup>.

Considerando estos hallazgos y teniendo en cuenta por un lado que las señales de hipertrofia inducidas por

hipertensión disminuyen la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio<sup>34</sup> y por otro que la inhibición del NHE-1 operaría disminuyendo los niveles de calcio intracelular<sup>1</sup>; la mejoría de la función sistólica referida en las SHR estudiadas puede ser atribuida a la regresión de la hipertrofia y no a efectos directos de la inhibición del intercambiador. La regresión de la hipertrofia independientemente de la droga utilizada mejora la función sistólica como consecuencia de un efecto inotrópico positivo resultante de la recuperación de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio. Los efectos de las señales de hipertrofia sobre el intersticio que pueden también comprometer la función contráctil al modificar el estiramiento del miocito quedarían descartadas, si se tiene en cuenta que observaciones de Cingolani y col. han demostrado que la inhibición del NHE-1 en SHR si bien induce regresión de hipertrofia al mes de tratamiento, no disminuye la síntesis del colágeno tipo 1, el volumen de colágeno intersticial ni mejora la rigidez miocárdica hasta los 3 meses de tratamiento<sup>35</sup>.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la inhibición del NHE-1 durante 30 días disminuyó la hipertrofia ventricular izquierda y mejoró la función sistólica de ese ventrículo en ratas espontáneamente hipertensas. Estos efectos fueron obtenidos de forma similar por cualquiera de los inhibidores considerados, pudiendo ser utilizados indistintamente el HOE 642 o el BIIB 723 en este tipo de diseño experimental. Sin embargo, si se pretenden analizar los efectos de la regresión de la hipertrofia en forma independiente a los cambios de presión arterial, la utilización del BIIB parecería de elección de acuerdo a estos resultados

La asociación entre regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y mejoría de la función sistólica puede resultar de importancia en las estrategias terapéuticas para aplicar a pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, debido a los efectos para impedir el camino hacia la progresión del remodelamiento patológico y la disfunción sistólica.

## Bibliografía

1. Cingolani HE, Pérez NG, Pieske B, von Lewinski D, Camilión de Hurtado MC. Sreht-elicited Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activation: the autocrine-paracrine loop and its mechanical counterpart. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 953-60.
2. Takewaki S, Kuro-O M, Hiroi Y, et al. Activation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter (NHE-1) gene expression during growth hypertrophy and proliferation of the rabbit cardiovascular system. *J Moll Cell Cardiol* 1995; 27: 729-42.
3. Wallert M, Frohlich O.  $\alpha$ 1- Adrenergic Stimulation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: 1096-02.
4. Khandoudi N, Ho J, Karmazyn M. Role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange in mediating effects of endothelin-1 on normal and ischemic/reperfused hearts. *Circ Res* 1994; 75: 369-78.
5. Matsui H, Barry WH, Livsey C, Spitzer KW. Angiotensin II stimulates sodium-hydrogen exchange in adult rabbit ventricular myocytes. *Cardiovas Res* 1995; 29: 215-21.
6. Camilión de Hurtado MC, Portiansky EL, Pérez NG, Rebolledo OR, Cingolani HE. Regression of cardiomyocyte hypertrophy in SHR following chronic inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 862-8.
7. Cingolani HE, Camilión de Hurtado MC. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition: a new antihypertrophic tool. *Circ Res* 2002; 90: 751-3.
8. Ennis IL, Escudero EM, Pérez NG, Camilión de Hurtado MC, Cingolani HE. Regression of isoproterenol-induced myocardial hypertrophy by Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition. *Hypertension* 2003; 41(6): 1324-9.
9. Marano G, Vergari A, Catalano L, et al. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibition attenuates left ventricular remodeling and preserves systolic function in pressure-overloaded hearts. *British Journal of Pharmacology* 2004; 141: 526-32.
10. Graul A, Prous J, Castañer J. Cariporide Mesilate-HOE 642. *Drugs of the future* 1997; 22: 1197-00.
11. Gumina RJ, Buerger E, Eickmeier C, Moore J, Daemmgen J, Gross GJ. Inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs. *Circulation* 1999; 100: 2519-26.
12. Avila MY, Seidler RW, Stone RA, Civan MM. Inhibitors of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange reduce mouse intraocular pressure. *Invest Ophthal & Visual Sci* 2002; 43: 1897-02.
13. Touret N, Tanneur V, Godart H, et al. Characterization of sabiporide, a new specific NHE-1 inhibitor exhibiting slow dissociation kinetics and cardioprotective effects. *Eur J Pharmacol* 2003; 459: 151-58.
14. Escudero EM, Camilión de Hurtado MC, Pérez NG, Tufare AL. Echocardiographic assessment of left ventricular midwall mechanics in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Echocardiography* 2004; 5: 169-75.
15. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weymann A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
16. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determinations of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
17. Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of LV shortening and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 945-51.
18. Vignola PA, Bloch A, Kaplan AD, Walker HJ, Chiotellis PN, Myers GS. Interobserver variability in echocardiography. *J Cardiac Ultrasound* 1977; 5: 238-42.
19. Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS: Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1994; 89: 345-54.
20. Humpreys RA, Haist JV, Chakrabarti S, Feng Q, Arnold JMO, Karmazyn M. Orally administered NHE1 inhibitor cariporide reduces acute responses to coronary occlusion and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: H749-57.
21. Karmazyn M, Sostaric JV, Gan XT. The myocardial Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger: a potential therapeutic target for the prevention of myocardial ischaemic and reperfusion injury and attenuation of postinfarction heart failure. *Drugs* 2001; 61: 375-89.
22. Engelhardt S, Hein L, Keller U, Klambt K, Lohse MJ. Inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange prevents hypertrophy, fibrosis, and heart failure in beta 1 - adrenergic receptor transgenic mice. *Circ Res* 2002; 90: 814-9.

23. Pérez NG, Alvarez BV, Camilión de Hurtado MC, Cingolani HE. pHi regulation in myocardium of the spontaneously hypertensive rat. Compensated enhanced activity of the Na<sup>+</sup>/ H<sup>+</sup> exchanger. *Circ Res* 1995; 77: 1192-200.
24. Yoshida H, Karmazyn M. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibition attenuates hypertrophy and heart failure in 1-wk postinfarction rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H300-04.
25. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979; 59: 679-88.
26. Bing OHL, Matsushita S, Fanburg BL, Levine BL, Levine HJ. Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy. *Circ. Res* 1971; 28: 234-45.
27. Alpert NR, Hamrell BB, Halpen W. Mechanical and biomechanical correlates of cardiac hypertrophy. *Circ. Res* 1974; 34-35 (Suppl II): II-71-82.
28. Hamrell BB, Hultgren PB. Sarcomere shortening in pressure overload hypertrophy. *Fed Proc* 1986; 45: 2591-6.
29. Tagawa H, Koide M, Sato H, Zile MR, Carabello BA, Cooper G. Cytoskeletal role in the transition from compensate to descompensate hypertrophy during adult canine left ventricular overloading. *Circ Res* 1998; 82: 751-61.
30. Aurigemma GP, Silver KH, Fox MA, Gaasch WH. Depressed midwall and long axis shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 195-02.
31. Chen L, Chen CX, Gan XT, Beier N, Scholz W, Karmazyn M. Inhibition and reversal of myocardial infarction - induced hypertrophy and heart failure by NHE-1 inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H381-87.
32. Espósito G, Rapacciuolo A, Naga Prasad SV, et al. Genetical alterations that in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002; 105: 85-92.
33. Hill JA, Karini M, Kutschke W, et al. Cardiac hypertrophy is not required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation* 2000; 101: 2863-9.
34. Pérez NG, Hashimoto K, McCune S, Altschuld RA, Marbán E. Origin of contractile dysfunction in heart failure: calcium cycling versus myofilaments. *Circulation* 1999; 99: 1077-83.
35. Cingolani HE, Rebolledo OR, Portiansky EL, Pérez NG, Camilión de Hurtado MC. Regression of hypertensive myocardial fibrosis by Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibition. *Hypertension* 2003; 41: 373-7.

----

## LA TAPA

**Jorge Ezequiel Petray. Flores. 1979**

Monocopia, 50 × 45 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto. La exposición permanente está abierta al público.

Jorge E. Petray nació en Buenos Aires en 1934 y falleció en 1991. En 1949 inició sus estudios de dibujo y asistió a la Academia de Bellas Artes. Las técnicas que empleó fueron acuarela, óleo, pastel, acrílico y monocopias. Realizó numerosas muestras individuales y colectivas. Obtuvo importantes premios: Pío Collivadino (Salón Nacional), Segundo Premio Adquisición del Salón Nacional, Primer Premio Monocopia del Salón Nacional de Gravado y Dibujo. Sus obras figuran en colecciones del país y de Europa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Extractado de: Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA, 103. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p 108.