

## Artículo de Revisión

## ¿Por qué el paciente hipertenso desarrolla insuficiencia cardíaca?

*Why the hypertensive patient develops heart failure?*Irene L. Ennis<sup>1</sup>, Alejandra M. Yeves<sup>2</sup>

Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani". Facultad de Ciencias Médicas. UNLP-CONICET, La Plata, Argentina.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de mayo de 2018

Aceptado el 20 de junio de 2018

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

**Palabras clave:**

Hipertensión. Hipertrofia cardíaca. Insuficiencia cardíaca. NHE-1. Entrenamiento físico.

**Keywords:**

Hypertension. Cardiac hypertrophy. Heart failure. NHE-1. Physical training.

## RESUMEN

La hipertensión arterial implica una situación de sobrecarga hemodinámica para el miocardio. El corazón responde aumentando su masa y dando lugar al desarrollo de hipertrofia cardíaca patológica. Ésta es una entidad que se caracteriza por aumento de la fibrosis intersticial, disminución de la densidad vascular, aumento de la apoptosis, re expresión del patrón génico fetal y deterioro de la contractilidad. Este remodelado estructural irreversible conlleva un aumento del riesgo cardiovascular, evolucionando muy frecuentemente hacia la insuficiencia cardíaca y muerte. Numerosas evidencias sustentan el papel protagónico en la fisiopatología de la hipertrofia cardíaca hipertensiva del intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> cardíaco (NHE-1). El estiramiento miocárdico que resulta de la carga hemodinámica impuesta por la hipertensión arterial induce la hiperactividad del NHE-1 por un mecanismo autócrino/parácrino que involucra al sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre otros actores. La consecuencia de la mayor actividad del NHE-1 es el aumento de la concentración intracelular de sodio y calcio y la activación de la vía prohipertrofica patológica calcineurina/NFAT. Evidencias recientes sustentan que el entrenamiento físico sostenido y el aumento de su principal efector humoral, el factor de crecimiento similar a insulina 1, son capaces de evitar la hiperactividad del NHE-1 permitiendo el desarrollo del remodelado miocárdico fisiológico con mejoría de la función contráctil.

**Why the hypertensive patient develops heart failure?**

## ABSTRACT

High blood pressure increases the hemodynamic load to the heart inducing the development of pathological cardiac hypertrophy. This entity is characterized by myocardial fibrosis, decreased myocardial vascular density, increased apoptosis, re-expression of fetal genes and cardiac dysfunction. It implies higher cardiovascular risk usually evolving to heart failure and cardiac death. Great amount of evidence supports that a key role of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (NHE-1) in the pathophysiology of pathologic of hypertensive cardiac hypertrophy. Myocardial stretch due to hypertension triggers an autocrine/paracrine signaling cascade involving the renin-angiotensin-aldosterone system that stimulates NHE-1 activity increasing intracellular sodium and calcium. This favors calcineurin/NFAT activity and pathologic remodeling of the heart. Interestingly, it was recently proposed that training and insulin like growth factor 1 prevent NHE-1 hyperactivity allowing physiological remodeling in response to hemodynamic overload.

**INTRODUCCIÓN**

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que puede reconocer distintas etiologías, entre ellas la hipertensión arterial ocupa definitivamente un lugar en el podio. Típicamente se caracteriza por disfunción ventricular izquierda progresiva y deterioro hemodinámico. El corazón insuficiente es incapaz de mantener el gasto cardíaco

adecuado para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo, o lo logra sólo a expensas de la activación neurohumoral.

Se trata de una pandemia que afecta a más de 26 millones de personas en la actualidad<sup>1</sup>. A pesar de los avances logrados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se estima que la prevalencia de IC,

su mortalidad y los altos costos en salud que ocasiona seguirán aumentando, en parte debido al envejecimiento de la población mundial.

En el caso puntual de los pacientes hipertensos la IC generalmente se instala en un corazón que ha desarrollado previamente hipertrofia cardíaca (HC). La HC es el aumento de la masa miocárdica que ocurre como respuesta a situaciones de sobrecarga hemodinámica. Si el corazón se adapta a esta sobrecarga, como ocurre en el ejercicio físico regular o durante el embarazo, se desarrolla HC fisiológica. En cambio, cuando el remodelado cardíaco ocurre en el marco de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, se desarrolla HC patológica. Esta última, en amplio contraste con la primera, constituye un factor de riesgo independiente de morbimortalidad, evolucionando a menudo hacia la IC y muerte<sup>2,3</sup>. Aquí reside el punto crítico de esta revisión. ¿Cuál es el motivo por el que ante situaciones de sobrecarga hemodinámica el corazón puede responder de forma adaptativa (HC fisiológica) o maladaptativa (HC patológica), definiendo evoluciones diametralmente opuestas para los individuos?

En los próximos párrafos discutiremos algunos conocimientos recientes sobre los eventos subcelulares que contribuyen a responder el interrogante planteado. En este contexto, el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> cardíaco (NHE-1), una proteína integral de la membrana de los miocitos involucrada en el mantenimiento del pH intracelular, juega un papel protagónico. El NHE-1 parecería ser el interruptor de encendido/apagado de las vías de señalización intracelular que inclinan la balanza hacia el desarrollo de HC patológica<sup>4,5</sup>. De ser así, se convierte en un blanco terapéutico privilegiado, abriendo el camino hacia el diseño de nuevas estrategias destinadas no sólo a disminuir la prevalencia de HC patológica sino también, a inducir su reemplazo por HC fisiológica, lo que resultaría en un beneficio aún mayor.

### **HIPERTROFIA CARDIACA (HC).**

La HC, tal como ya lo mencionáramos, se define como un aumento de la masa miocárdica que excede al crecimiento embrionario y postnatal normal del corazón. Si bien existen ciertas cardiomiopatías hipertróficas familiares como consecuencia de mutaciones genéticas, es mucho más frecuente la hipertrofia cardíaca reactiva, provocada por sobrecarga hemodinámica. A este último grupo pertenece la HC inducida por hipertensión arterial, objeto de revisión en este trabajo.

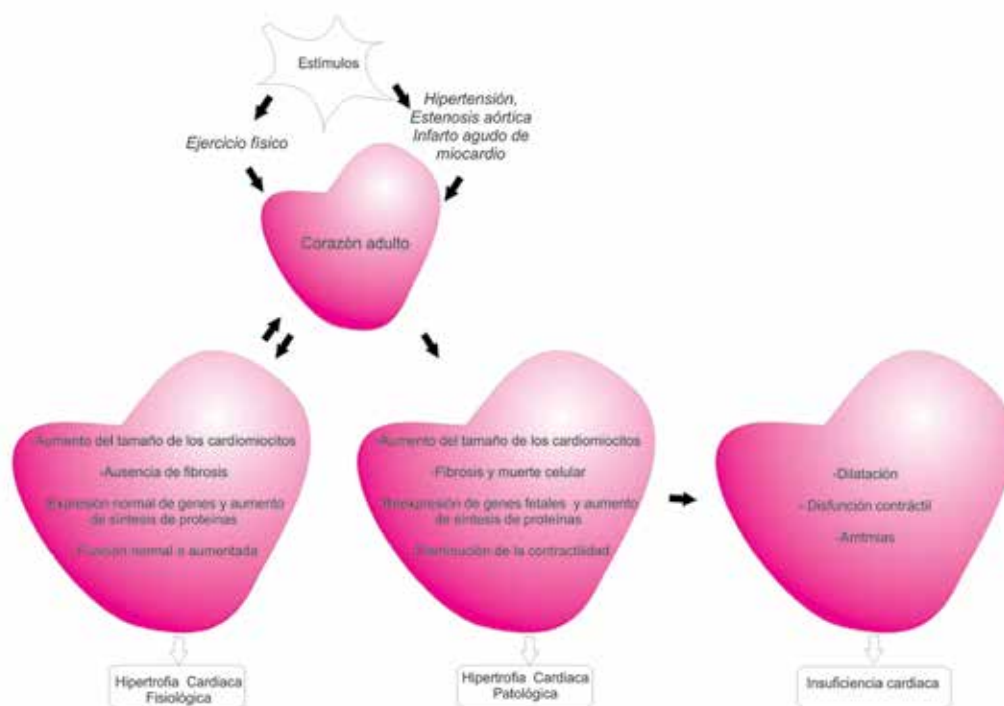
El corazón está formado por cardiomiocitos (células musculares estriadas) y otros tipos celulares que incluyen principalmente fibroblastos, células musculares lisas vasculares y células endoteliales, rodeadas de matriz extracelular. Aunque los cardiomiocitos sólo representan aproximadamente un tercio del número total de células, constituyen el 70-80% de la masa. El crecimiento postnatal normal del corazón así como el que tiene lugar durante el desarrollo de HC, ocurre fundamentalmente a expensas del aumento del

tamaño de los cardiomiocitos. Al respecto, continúa siendo controvertida la capacidad mitogénica del músculo cardíaco. Existen evidencias que sustentan la presencia en el corazón adulto de células madre/progenitoras capaces de generar nuevos miocitos que cumplirían una función de autorrenovación permanente<sup>6</sup>. Por otro lado, recientemente ha sido publicado un artículo en el que se propone que los propios cardiomiocitos pueden entrar en división celular<sup>7</sup>. Sin embargo, la magnitud y el peso relativo de estos procesos en el desarrollo de HC no han sido fehacientemente determinados y parecerían ser muy escasos.

### **Tipos de hipertrofia cardíaca: patológica vs fisiológica.**

Como ya hemos dicho, la HC puede clasificarse en fisiológica o patológica. La HC fisiológica se observa en individuos que cumplen rutinas de entrenamiento aeróbico intenso (“corazón del atleta”) o durante el embarazo. La HC patológica tiene lugar en el marco de distintas enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo la hipertensión arterial, algunas valvulopatías o el post infarto agudo de miocardio, entre las más frecuentes. Si bien ambas formas de HC en etapas tempranas de su desarrollo parecen compartir un mismo fenotipo, son numerosas y categóricas las evidencias que indican que se trata de entidades diferentes. El estímulo para el desarrollo de HC en ambos casos parece ser el estiramiento del miocardio que es percibido por las células cardíacas de un modo aún no completamente esclarecido. Los cardiomiocitos tendrían un mecanismo mecanosensor intrínseco en el que las integrinas, canales iónicos activados por estiramiento y el NHE-1 serían posibles nexos entre la matriz extracelular, el citoesqueleto y las vías de señalización intracelular prohipertróficas. Las razones por las que ante un mismo estímulo (estiramiento del miocardio) en un caso se desarrolla una respuesta adaptativa que preserva o mejora la función cardíaca (HC fisiológica) y en el otro un proceso que conlleva morbimortalidad (HC patológica) aún no han sido dilucidadas.

La HC fisiológica se caracteriza por el aumento reversible de la masa cardíaca a expensas del crecimiento de los cardiomiocitos con aumento proporcional del resto de los elementos estructurales del miocardio. En contraste, en la HC patológica el crecimiento de los cardiomiocitos se acompaña de un aumento del depósito de colágeno en la matriz extracelular produciendo fibrosis intersticial; mayor incidencia de muerte celular; disminución de la densidad capilar y reprogramación de la expresión génica con inducción de genes fetales. En cuanto al metabolismo celular, en la HC patológica el miocardio deja de utilizar como principal sustrato energético a los ácidos grasos y aumenta su dependencia del metabolismo glucolítico<sup>8</sup>, mientras que ha sido descrito que la sobreexpresión miocárdica de una forma constitutivamente activa de la quinasa PI3K (uno de los principales mediadores intracelulares de la HC fisiológica) aumenta la capacidad mitocondrial de oxidación de ácidos grasos<sup>9</sup>. Por último, en la HC patológica, pero no en la fisiológica, existe un aumento del estrés oxidativo producido

**FIGURA 1.**

La hipertrofia cardíaca fisiológica es una respuesta adaptativa a la sobrecarga hemodinámica provocada por el entrenamiento físico intenso y el embarazo. Es reversible y se caracteriza por preservar o aun mejorar la contractilidad. En cambio, la hipertrofia cardíaca patológica se desarrolla en el marco de una enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial, favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte.

por el desequilibrio entre los mecanismos de producción y eliminación de especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) que juega un rol clave en la progresión hacia la IC<sup>10</sup>. En este sentido, nosotros hemos demostrado que el miocardio hipertrófico de las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) presenta mayor daño oxidativo que el miocardio no hipertrófico de ratas normotensas<sup>11</sup>. En la *Figura 1* se resumen las diferencias estructurales y funcionales que caracterizan a la HC fisiológica y patológica.

El aumento de la masa cardíaca contráctil podría interpretarse "a priori", en todos los casos, como una respuesta beneficiosa del miocardio frente a la mayor carga hemodinámica. De acuerdo a lo enunciado por la Ley de Laplace (Tensión: Presión x Radio/2 x Espesor) al aumentar el espesor de la pared ventricular, se favorecería la normalización del estrés al que está sometido el ventrículo ante una sobrecarga hemodinámica permitiendo una mejor función contráctil. Por ello, no caben dudas de que un aumento de la masa contráctil que mantenga las características del músculo normal sería deseable en el paciente con hipertensión arterial. Sin embargo, existen numerosas evidencias que sustentan que la HC patológica no es ventajosa para la compensación funcional a pesar de prevenir o atenuar el aumento del estrés parietal. La inhibición de su desarrollo en distintas condiciones experimentales, así como la inducción de su regresión mediante el tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos, no perjudican la función contráctil y por el contrario se ha demostrado que reducen el riesgo cardiovascular independientemente del tratamiento por el que se logre<sup>12-15</sup>. La causa de este efecto contradictorio de la HC hipertensiva parece residir en las alteraciones estructurales y ultraestructurales ya mencionadas que caracterizan a la HC patológica. Por ello, quizás lo más oportuno

ante situaciones patológicas de sobrecarga hemodinámica, como lo es la hipertensión arterial, sería no impedir el desarrollo de HC, sino generar intervenciones que favorezcan el fenotipo de HC fisiológica y repriman el patológico. De esta forma permitiríamos al corazón situarse en mejores condiciones para afrontar con éxito el aumento del trabajo cardíaco. En este sentido, existen evidencias que nos permiten postular que el entrenamiento aeróbico crónico constituye una buena maniobra para conseguirlo<sup>16,17</sup>. Por otro lado, el conocimiento cada vez más detallado de los eslabones moleculares que favorecen la respuesta adaptativa al ejercicio sostenido en el miocardio patológico permitirá, posiblemente, diseñar también nuevas estrategias farmacológicas destinadas a evitar las consecuencias de la HC patológica. En relación a lo expuesto anteriormente, no resulta tan irreal pensar en una "píldora" que remede los efectos del entrenamiento y pueda sumarse en no tan largo plazo al esquema terapéutico de los pacientes con hipertensión arterial e HC patológica.

#### Bases moleculares de la hipertrofia cardíaca.

En relación a los mecanismos celulares y moleculares, las evidencias indican que la HC es el resultado del balance de la activación de señales disparadas por el estiramiento miocárdico y la activación neurohumoral<sup>18,19</sup>. Sin embargo, la predominancia de ciertas vías de señalización determina el desarrollo de un tipo u otro de HC. Mientras que en la HC patológica predominan los niveles crónicos aumentados de angiotensina II (Ang II), endotelina 1 (ET-1) y catecolaminas, en la HC fisiológica son importantes los aumentos del factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y la apelin, entre otros<sup>18,20-22</sup>.

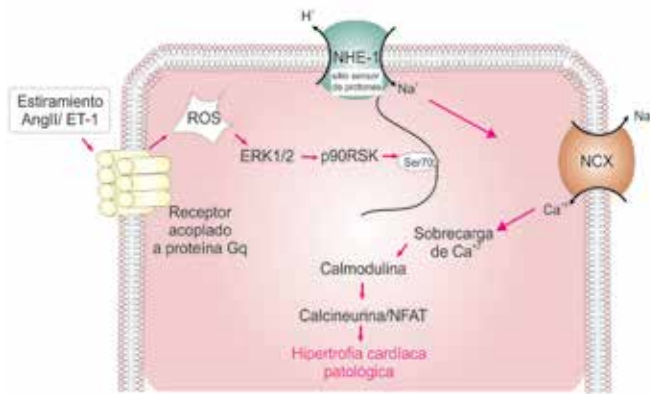


FIGURA 2.

El intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cardíaco (NHE-1) cumple un papel protagónico en la fisiopatología de la hipertrofia cardíaca hipertensiva. Se activa por una modificación post traduccional de su porción citoplasmática regulatoria (fosforilación del residuo serina 703) disparada por el estiramiento del miocardio. Su hiperactividad conduce al aumento secuencial de las concentraciones intracelulares de sodio y de calcio y la consecuente activación de la vía prohipertrofica patológica de la calcineurina/NFAT, lo que culmina con el desarrollo de hipertrofia cardíaca patológica.

### NHE-1 E HIPERTROFIA CARDIACA PATOLÓGICA.

El NHE-1 es una proteína integral de la membrana de los cardiomiocitos, que consta de un dominio de transporte para el sodio y los protones, un sitio alostérico de sensor de protones y un dominio o "cola" citoplasmática regulatoria, con múltiples sitios sensibles a modificaciones postraduccionales<sup>23</sup> (Figura 2). Entre ellas, la fosforilación de residuos específicos del dominio regulatorio induce la hiperactividad del NHE-1 posiblemente por un cambio conformacional que "acerca" la cola citoplasmática al sitio alostérico aumentando su afinidad por los protones<sup>23</sup>.

Trabajos de nuestro grupo de investigación realizados durante las últimas dos décadas han contribuido a esclarecer el mecanismo molecular disparado por el estiramiento miocárdico (sobrecarga hemodinámica) que lleva al desarrollo de HC. Cuando el miocardio es sometido a estrés biomecánico tiene lugar una cascada de eventos autocrinos/paracrinos que comprenden la liberación de Ang II y ET-1, transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, activación del receptor de mineralocorticoides, producción de ROS y activación de las quinasas ERK1/2 y p90RSK<sup>24</sup>. Estas quinasas redox sensibles fosforilan el residuo serina 703 de la cola citoplasmática del NHE-1 e inducen su hiperactividad. La hiperactividad del NHE-1 provoca una sobrecarga de sodio que a su vez modifica la actividad de otro intercambiador de membrana, el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX), provocando el aumento del calcio intracelular. Este último sería uno de los principales responsables de la activación de señales moleculares, fun-

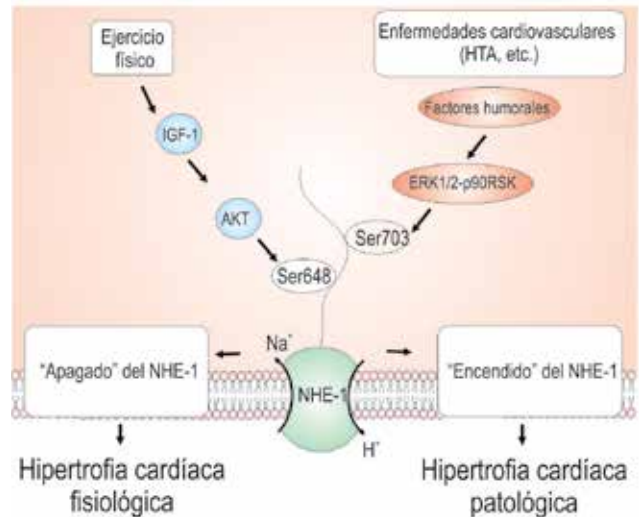


FIGURA 3.

El intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cardíaco (NHE-1) actuaría como interruptor o "tecla" de encendido o apagado de la HC patológica frente a situaciones de sobrecarga hemodinámica. El entrenamiento físico sostenido a través del aumento del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) es capaz de evitar la hiperactividad del NHE-1 a través de una fosforilación inhibitoria en el residuo serina 648 de la cola citosólica del intercambiador, inclinando la señalización intracelular hacia el remodelado fisiológico del miocardio.

damentalmente la fosfatasa calcineurina, que estimulan la transcripción génica y el desarrollo específicamente de HC patológica (Figura 2)<sup>19</sup>. La calcineurina induce la transcripción génica al desfosforilar una familia de factores de transcripción denominada NFAT. Tanto su rol protagónico en el desarrollo de HC patológica, como su no participación en la HC fisiológica han sido ampliamente demostradas en numerosos modelos experimentales<sup>25</sup>. En el caso particular de la HC hipertensiva, hemos demostrado que la activación de la calcineurina depende del aumento de las concentraciones de calcio intracelular que ocurre, al menos parcialmente, como consecuencia del aumento del sodio intracelular provocado por la hiperactividad del NHE-1 inducida por el estiramiento del miocardio<sup>12</sup>.

El protagonismo de la hiperactividad del NHE-1 en la fisiopatología de la HC patológica ha sido ampliamente demostrado no solo en numerosos modelos experimentales, sino también en biopsias miocárdicas de pacientes con IC<sup>26</sup>. Más aun, la sobreexpresión génica de una forma constitutivamente activa del NHE-1 a nivel cardíaco fue demostrada como suficiente para inducir el desarrollo de HC patológica<sup>27</sup>. Por otro lado, la inhibición del NHE-1 por distintos métodos induce la regresión e impide el desarrollo de HC patológica aun en modelos experimentales en los que persiste la sobrecarga hemodinámica<sup>12,28</sup>. Lamentablemente, a pesar de los resultados alentadores del uso de inhibidores farmacológicos del NHE-1 en estudios preclínicos, los ensayos clínicos realizados hasta el momento no han corroborado de forma concluyente dichos resultados<sup>29,30,31</sup>. Las

especulaciones respecto a la causa de estas discrepancias involucran diferencias en el régimen de administración, dosis y duración de la acción de las drogas, entre otras<sup>32</sup>. Es posible también que la magnitud de la inhibición NHE-1 sea un factor a considerar. La inhibición farmacológica podría estar interfiriendo con la actividad basal del intercambiador, imprescindible para una correcta homeostasis del pH intracelular, limitando sus potenciales beneficios.

Un enfoque más racional, basado en las evidencias existentes, sería evitar exclusivamente la hiperactividad del intercambiador (provocada por la fosforilación de su dominio regulatorio inducida por el estiramiento del miocardio) y por ende la sobrecarga intracelular de sodio y de calcio, sin interferir en su actividad basal. Al respecto, en nuestro grupo hemos demostrado que el sildenafil, inhibidor de la fosfodiesterasa 5A, al estimular la actividad de fosfatasa por efecto del aumento de la proteína quinasa G, evita la sobreactivación del NHE-1 por desfosforilación de su residuo serina 703 y previene el remodelado cardíaco patológico post infarto agudo de miocardio<sup>33,34,35</sup>.

#### Entrenamiento, IGF-1 e hipertrofia cardíaca patológica.

En el año 2009 arribamos a un hallazgo muy interesante; demostramos en un modelo experimental que la HC patológica inducida por hipertensión arterial, podía reconvertirse en un fenotipo fisiológico de HC en respuesta a una rutina de natación<sup>16</sup>. Además observamos que en estos corazones la vía de señalización de calcineurina (que se encuentra río abajo de la activación del NHE-1) estaba inhibida, sugiriendo que posiblemente no hubiese hiperactividad del intercambiador en estas condiciones. Otro hallazgo importante fue que las ratas hipertensas que fueron sometidas a la rutina de entrenamiento presentaron una mejoría en la contractilidad cardíaca evaluada por ecocardiografía aún sin descensos significativos en los valores de presión arterial.

Más recientemente demostramos que tanto el entrenamiento como su principal efector, el IGF-1, son capaces de evitar la hiperactividad del NHE-1 a pesar de la activación por el estiramiento miocárdico de las quinasas estimuladoras del intercambiador<sup>4,17</sup>. Esto se debe a que el entrenamiento/IGF-1 inducen la activación de la vía de las quinasas PI3K/AKT y esta última quinasa es responsable de una fosforilación inhibitoria en el aminoácido serina 648 del NHE-1<sup>4,17</sup>. Evitar la hiperactividad del NHE-1, y por ende el aumento de sodio y calcio intracelular, en el contexto de sobrecarga hemodinámica/estiramiento miocárdico parece ser la clave para el desarrollo del fenotipo fisiológico de HC.

En resumen, estas evidencias posicionan al NHE-1 en un papel protagónico como interruptor de encendido o apagado de la HC patológica (Figura 3). Por lo tanto, la inhibición de la hiperactividad del NHE-1 preservando su actividad basal que puede lograrse mediante ejercicio físico regular o factores que activen la vía de IGF-1/AKT representan herramientas terapéuticas potencialmente efectivas para inducir un remodelado fisiológico del corazón en situaciones de sobrecarga hemodinámica patológica.

#### CONCLUSIONES.

Los corazones sometidos a la sobrecarga hemodinámica representada por la hipertensión arterial, así como otras patologías cardiovasculares, desarrollan un tipo de HC maladaptativo, que habitualmente constituye el primer hito del camino hacia la IC. En este proceso la hiperactividad del NHE-1 disparada por el estiramiento del miocardio juega un papel protagónico. Provoca la sobrecarga intracelular de sodio y calcio que culminarán con la activación de la vía de la calcineurina/NFAT y transcripción de genes responsables del desarrollo de HC patológica. El entrenamiento físico regular, así como el IGF-1, constituye una herramienta útil para evitar la hiperactividad del NHE-1 permitiendo el desarrollo de HC fisiológica. El aumento de la masa miocárdica respetando las características estructurales y funcionales del miocardio sano posiciona al corazón en una situación ventajosa para hacer frente al aumento del trabajo impuesto por la sobrecarga hemodinámica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* **2014**; 1: 4-25.
2. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* **1994**; 90: 1786-93.
3. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* **1986**; 105: 173-8.
4. Yéves AM, Villa-Abrille MC, Pérez NG, et al. Physiological cardiac hypertrophy: critical role of AKT in the prevention of NHE-1 hyperactivity. *J Mol Cell Cardiol* **2014**; 76: 186-95.
5. Weeks KL, Avkiran M. Exchanging cardiac phenotype: Is AKT-mediated NHE1 inhibition a permissive switch in physiological hypertrophy? *J Mol Cell Cardiol* **2014**; 77: 175-7.
6. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* **2003**; 100: 10440-5.
7. Chen X, Wilson RM, Kubo H, et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ Res* **2007**; 100: 536-44.
8. Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* **2011**; 90: 234-42.
9. O'Neill BT, Kim J, Wende AR, et al. A conserved role for phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt signaling in mitochondrial adaptations that accompany physiological cardiac hypertrophy. *Cell Metab* **2007**; 6: 294-306.
10. Munzel T, Gori T, Keaney JF, et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J* **2015**;
11. Alvarez MC, Caldiz C, Fantinelli JC, et al. Is cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats the cause or the consequence of oxidative stress? *Hypertens Res* **2008**; 31: 1465-76.
12. Ennis IL, Garcarena CD, Escudero EM, et al. Normalization of the calcineurin pathway underlies the regression of hypertensive hypertrophy induced by Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 (NHE-1) inhibition. *Can J Physiol Pharmacol* **2007**; 85: 301-10.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* **1998**; 97:48-54.