# Capítulo 18 REGULACIÓN DEL PH INTRACELULAR MIOCÁRDICO - ROL DEL $NA^+$ INTRACELULAR

*Gustavo Pérez,*
*Romina Gisel Díaz*

## Palabras clave

pH intracelular, $Na^+$ intracelular, intercambiador $Na^+/H^+$, Cotransporte Na+- $HCO_3^-$, intercambiador Cl-/$HCO_3^-$ independiente de $Na^+$, hipertrofia cardíaca.

## Abreviaturas utilizadas

**aa:** aminoácidos
**AE:** intercambiador Cl-/HCO3- independiente de Na+
**Ald:** Aldosterona
**Ang II:** Angiotensina II
**CHO:** intercambiador Cl-/OH-
**$[Ca^{2+}]i$:** concentración de Ca2+ intracelular
**ET:** endotelina
**$[H^+]$:** concentración de protones
**HC:** hipertrofia cardíaca
**[Na+]i:** concentración de Na+ intracelular
**NBC:** cotransportador $Na^+$- $HCO_3^-$
**NCX:** intercambiador $Na^+/Ca^{2+}$
**NHE:** intercambiador $Na^+/H^+$
**NHE1:** intercambiador $Na^+/H^+$ miocárdico
**pHi:** pH intracelular
**ROS:** especies reactivas del oxígeno
**pHe:** pH extracelular

## Síntesis Inicial

La regulación del pHi es un aspecto crucial del medio intracelular, independientemente del tipo celular.

Los cardiomiocitos cuentan con cuatro mecanismos básicos de regulación del pHi. que son proteínas integrales de membrana especializadas en el transporte activo de ácidos y/o bases a través de ella.

Dos son alcalinizantes (NHE1 y NBC) y emplean la energía derivada del gradiente transmembrana de Na+ para funcionar, y los otros dos, acidificantes (AE y CHO), independientes de Na+ y dependientes de Cl-.

El NHE1 es el que ha sido más intensamente estudiado en los últimos años por su estrecha vinculación con el desarrollo de patologías miocárdicas.

Se describen los mecanismos reguladores del pHi, con especial atención a sus particularidades en miocardio, para luego enfocarnos en la relación entre la activación del NHE1, el aumento del Na+ intracelular y el desarrollo de HC.

## INTRODUCCIÓN

La homeostasis del pHi es un aspecto crucial del medio intracelular, independientemente del tipo de célula que se trate. Prácticamente todos los procesos celulares (crecimiento, contractilidad, corrientes iónicas a través de la membrana, metabolismo) pueden afectarse por cambios en la $[H^+]$. La gran mayoría de las células (excepto los eritrocitos) tiene un valor de $pH_i$ ~1 unidad más alcalino que el que cabría esperar si los $H^+$ estuviesen en equilibrio pasivo a ambos lados de la membrana, lo que, por otra parte, alteraría el normal funcionamiento celular. Esto, sumado al hecho de que los cambios en el pHi son con frecuencia una respuesta celular a estímulos distintos a la acidificación/

alcalinización del medio (por ej., neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento), pone en evidencia que las células cuentan con mecanismos especializados para regular el $pH_i$ y, por ende, mantenerlo dentro de rangos estrechos. En este sentido, distintas proteínas integrales de la membrana celular se especializan en el transporte activo de ácidos y/o bases a través de ella. El miocardio en particular cuenta con cuatro mecanismos básicos de regulación del pHi que permiten mantenerlo en un valor cercano a 7.2 y que se esquematizan en la fig. 18-1. Una primera clasificación general podría basarse en su función específica sobre el pHi e incluiría por un lado, a aquellos que eliminan protones y/o introducen $HCO_3^-$ a la célula, denominados "mecanismos alcalinizantes" (a la izquierda, "NHE1 y NBC"), y por el otro, a aquellos responsables de la eliminación de equivalentes alcalinos o la incorporación de equivalentes ácidos a la célula, es decir, "mecanismos acidificantes" (a la derecha, "AE y CHO"). Mientras que los primeros emplean la energía derivada del gradiente intra-extracelular de Na+ para realizar el intercambio de iones a través de la membrana, los segundos son independientes de Na+, pero dependientes de la presencia de $Cl^-$. Una segunda clasificación podría basarse en la dependencia de $HCO_3^-$, más allá de su función específica alcalinizante o acidificante, en cuyo caso deberíamos diferenciar al NHE y al CHO (independientes de $HCO_3^-$) del resto. Esta última clasificación tiene relevancia para analizar ciertos aspectos que vinculan al pHi con el crecimiento celular, tema que discutiremos más adelante.

En condiciones fisiológicas, las células logran mantener el pHi dentro de valores relativamente constantes, contrarrestando mediante los mecanismos alcalinizantes tanto la producción metabólica de ácidos como su difusión a través de la membrana celular. En condiciones basales, la producción metabólica de ácidos es relativamente constante para cada tipo celular, por lo tanto, el valor de pHi será expresión del grado de actividad de los mecanismos que lo regulan.

En las siguientes secciones describiremos primero algunas características generales de los cuatro mecanismos, esquematizados en la figura 18-1, y remarcaremos sus particularidades en corazón, para luego enfocarnos en el rol de la activación sostenida del NHE1 en el miocardio, el consecuente aumento de $[Na^+]_i$ y sus consecuencias patológicas.

## Intercambiador $Na^+/H^+$ (NHE)

El NHE es una proteína integral de membrana que, además de ser un importante mecanismo regulador del $pH_i$, lo es también del volumen celular y del transporte transmembrana de $Na^+$. Es responsable del intercambio electroneutro de un $H^+$ intracelular por un $Na^+$ extracelular sin consumo de energía. El factor regulador más importante de la actividad del NHE en condiciones fisiológicas es el $pH_i$. El $H^+$ intracelular no solo es transportado por el NHE, sino que además actúa como regulador alostérico intracelular, de forma tal que un aumento de su concentración estimula el transporte, el cual también puede ser modificado por fosforilación del transportador. Se conocen al menos diez isoformas del NHE que difieren en cuanto a localización tisular, sensibilidad a inhibidores y mecanismos de regulación pre- y postranscripcional. Entre ellas, la isoforma 1 (NHE1) es la que concentra nuestro mayor interés por ser la predominante en miocardio. La fig. 18-2 es una representación esquemática del NHE1, que está constituido por ~815 aa, donde se reconoce un dominio amino terminal formado por 12 segmentos transmembrana (~500 aa) responsable del transporte iónico, y un dominio carboxilo terminal citoplasmático (~315 aa), cuyo rol principal sería regulatorio, y es afectado principalmente por fosforilación en respuesta a hormonas y factores de crecimiento o acidosis sostenida.

El NHE1 juega un papel fundamental en la fisiología celular normal, pero también en el desarrollo de patologías del miocardio que cursan con un crecimiento anómalo de la masa miocárdica. Esto ha disparado una intensa investigación dirigida a la caracterización de sus mecanismos de regulación, en muchos casos como paso previo a la elaboración de estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir las consecuencias patológicas de su hiperactividad. Dada la importancia de este aspecto de la función del NHE1, dedicaremos un apartado especial al abordaje de este tema en una sección posterior de este capítulo ("Hiperactividad del NHE1, papel fisiopatológico del Na+ intracelular"), donde presentaremos evidencias experimentales que sugieren una vinculación entre la activación del NHE1 por estiramiento del miocardio, y el consecuente aumento de $[Na^+]_i$, y el desarrollo de HC.

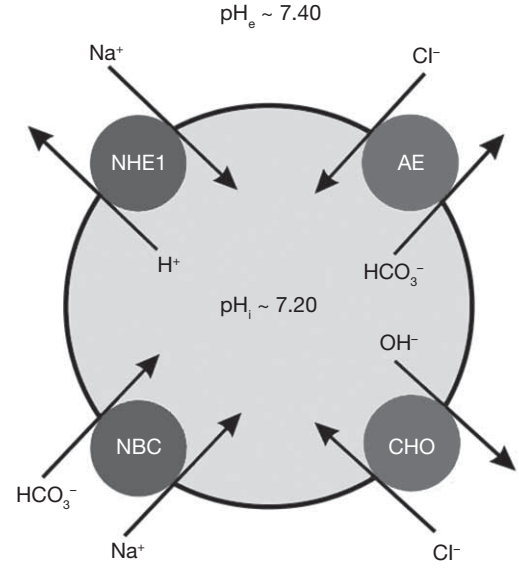



**Figura 18-1.** Representación esquemática de los principales mecanismos involucrados en la regulación del pH intracelular miocárdico. A la izquierda los mecanismos alcalinizantes: intercambiador $Na^+/H^+$ (NHE1, arriba) y cotransportador $Na^+/HCO_3^-$ (NBC, abajo). A la derecha, los mecanismos acidificantes: intercambiadores aniónicos $Cl^-/OH^-$ (AE) (arriba) y $Cl^-/OH^-$ (CHO). (abajo) pHi: pH intracelular, pHe: pH extracelular

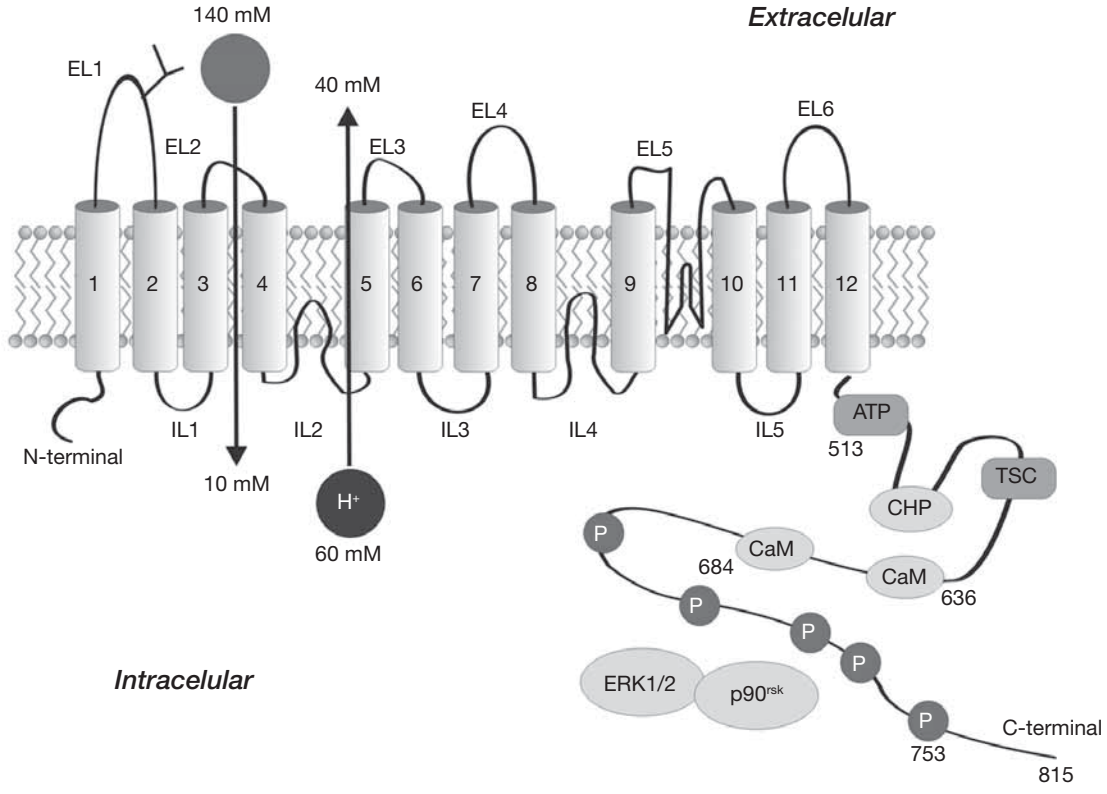



**Figura 18-2.** Esquema general del NHE1 con sus 12 dominios de transmembrana más la cola citosólica. En esta última porción aparecen además de los potenciales sitios de fosforilación, algunas moléculas que también modulan su actividad y que no se mencionan en el texto, como "calcineurin homologous protein" (CHP), "tescalcin" (TSA) y "calmodulin" (CaM).

## Cotransportador $Na^+$- $HCO_3^-$ (NBC)

El NBC es un mecanismo alcalinizante que cataliza el cotransporte $Na^+/HCO_3^-$ a través de la membrana plasmática. Existen al menos tres isoformas que difieren en distribución tisular, estequiometría y regulación de su actividad de transporte. Una de ellas, NBC3, es electroneutra y cotransporta $1HCO_3^-/1Na^+$, mientras que las otras dos, NBC1 y NBC4, son electrogénicas y pueden cotransportar 2 o 3 $HCO_3^-$ por cada $Na^+$. La secuencia aminoacídica de los NBC está estrechamente relacionada con la de los otros transportadores de $HCO_3^-$ denominados "AE" (similitud de ~40-50%) que describiremos más adelante. El primer NBC clonado e identificado fue el NBC1 de riñón de salamandra, que luego sería identificado como NBC1a. Un segunda variante de este, NBC1b, fue luego hallado en páncreas y corazón humano. El NBC3 fue clonado de músculo esquelético y posteriormente identificado en corazón, mientras que el último descrito fue el NBC4, con una alta expresión en hígado y escasa en miocardio.

En el miocardio, los NBC son activados por un aumento de la carga ácida en los cardiomiocitos, y movilizan $HCO_3^-$ hacia el interior celular. Dado que su función implica además un influjo neto de $Na^+$ hacia el citosol, y que el aumento de $[Na^+]_i$ ha sido vinculado con el desarrollo de $HC_1$, su hiperactividad podría tener consecuencias fisiopatológicas. En tal sentido, aunque no hay evidencias contundentes que indiquen relación causal entre la actividad del NBC y la fisiopatología cardíaca, se ha descrito un aumento en la expresión del NBC en corazones de pacientes con insuficiencia cardíaca y de animales infartados, así como en un modelo de HC inducida por coartación aórtica abdominal, que fue revertida, en este último caso, por bloqueo de receptores AT1 de Ang II.[2] Por otra parte, un estudio reciente de De Giusti y colaboradores[3] ha demostrado que la Ang II (conocido agente hipertrofiante) es capaz de modular la actividad del NBC mediante la activación ROS-dependiente de las cinasas ERK1/2. Estos antecedentes permiten presumir una futura intensificación de los estudios concernientes a esclarecer el rol de este cotransportador en el desarrollo de patologías del miocardio.

## Intercambiador $Cl^-/HCO_3^-$ independiente de $Na^+$ (AE)

El AE, esquematizado en la figura 18-1, es un mecanismo acidificante del medio intracelular que cataliza el intercambio electroneutro de un $Cl^-$ por un $HCO_3^-$. Se conocen al menos 3 isoformas: AE1, AE2 y AE3. En eritrocitos, la actividad del AE1 facilita la eliminación de $CO_2$ como producto de deshecho celular. El AE2 está expresado en casi todos

los tipos celulares, mientras que el AE3 tiene un patrón de expresión más restringido, se encuentra en corazón, cerebro y retina. Recientemente, fueron identificados además otros intercambiadores Cl-/$HCO_3^-$ pertenecientes a una familia denominada "SLC26A", que difieren de los AE tanto en secuencia aminoacidica (~10% de identidad) como en la estequiometría ($1Cl^-$:$2HCO_3^-$), y que podrían además transportar otros iones.

La primera evidencia de AE en el corazón fue la demostración en cardiomiocitos de un eflujo de $HCO_3^-$ dependiente de la presencia de $Cl^-$ extracelular, signo distintivo de los intercambiadores $Cl^-/HCO_3^-$. Experimentos posteriores de biología molecular comprobaron la expresión en miocardio de dos variantes de AE3: AE3c y AE3fl. El rol fisiológico de los AE en el corazón es la acidificación celular en respuesta a una alcalinización, para lo cual extruyen $HCO_3^-$. Respecto de un posible rol de estos transportadores en fisiopatología, existen algunas evidencias que los involucran directa o indirectamente. Por un lado, se han reportado efectos cardioprotectores en isquemia/reperfusión al inhibir los AE con derivados del ácido disulfónico estilbene, aunque la escasa selectividad de estos compuestos (inhiben también canales de $Cl^-$ y al NBC) obliga a tomar con cautela estas conclusiones. Por otra parte, se ha demostrado que el AE es activado por Ang $II_4$ y por estiramiento del miocárdico[5] (el cual libera Ang II endógena y es considerado estímulo inicial para el desarrollo de HC), y que además está hiperactivo en corazones hipertróficos de ratas espontáneamente hipertensas.[6] A pesar de que ninguno de estos trabajos establece una relación causa-efecto entre el aumento de la actividad del AE por Ang II y el desarrollo de HC, es importante recordar que la Ang II es también activadora del NHE1, lo cual hace que solo genere aumento del pHi en medios libres de bicarbonato (no fisiológicos), ya que en presencia del buffer fisiológico, la potencial alcalinización que induciría el NHE1 es compensada por la activación simultánea del AE.[7] Este aspecto es de gran importancia fisiopatológica ya que elimina el "factor pH" como potencial causa de crecimiento celular (ver detalles en una sección posterior), pero no el aumento de $[Na^+]_i$ que genera la activación del NHE1, ya que este no puede ser compensado por el AE (mecanismo independiente de $Na^+$). Se conduce así a un incremento de $[Ca^{2+}]_i$ que, sostenido en el tiempo, podría llevar al desarrollo de HC.[7] Volveremos sobre este punto en una sección posterior.

## Intercambiador $Cl^-/OH^-$ (CHO)

El CHO, propuesto por Sun y colaboradores[8] y esquematizado en la figura 18-1, es un transportador independiente tanto de $Na^+$ como de $HCO_3^-$, pero dependiente de la concentración de $Cl^-$. Es escasa la información que se dispone acerca del mismo pero se sabe que se activa en respuesta a una alcalinización intracelular, y aunque se especula que podría tratarse de un cotransportador $Cl^-/H^+$ (hacia el citosol), lo más probable es que se trate de un intercambiador $Cl^-/OH^-$.

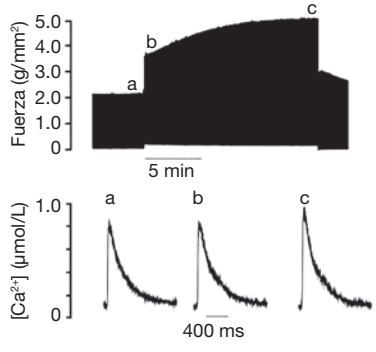
## Hiperactividad del NHE1, rol fisiopatológico del $Na^+$ intracelular

Una de las áreas más importantes de investigación respecto a la influencia del pHi sobre las funciones celulares es su vinculación con el crecimiento y la proliferación celular. Posiblemente, el primer hallazgo relevante acerca de este tema haya sido la demostración de un aumento significativo del $pH_i$ (~0.4 unidades) en huevos de erizo de mar inmediatamente después de la fertilización, necesario para que se inicie el crecimiento. Posteriormente aparecieron trabajos que mostraron un rápido aumento del $pH_i$ en células de mamíferos por activación del NHE en respuesta a distintos factores de crecimiento celular, como el epidérmico, el derivado de plaquetas, la insulina o la Ang II. A pesar de ello, el rol de la alcalinización en la iniciación del crecimiento celular ha sido cuestionado, ya que se ha probado que los cambios en el $pH_i$ no inducen per se crecimiento ni división celular. Un aspecto no menor a tener en cuenta es que la mayoría de los experimentos iniciales que vincularon la alcalinización con el crecimiento celular fueron realizados en ausencia del buffer fisiológico $CO_2/HCO_3^-$, y cuando se repitieron en presencia del mismo, los factores de crecimiento no siempre promovieron aumento del $pH_i$ e incluso en algunos casos produjeron acidificación. Esto sugiere que los factores de crecimiento estimulan mecanismos antagónicos de regulación del $pH_i$, de modo que el valor final de $pH_i$ dependerá del balance de la activación simultánea de los mismos. Estos hallazgos, por un lado, quitaron fuerza a la idea de la alcalinización como paso clave para el crecimiento, pero, por el otro, dieron lugar a un concepto más amplio, cuyos principales aspectos se podrían resumir como sigue: 1) la célula necesitaría mantener un $pH_i$ por encima de cierto valor crítico para estar en condiciones de iniciar el crecimiento, por lo que el $pH_i$ tendría solo un efecto "permisivo" sobre esa función; 2) la activación de los mecanismos reguladores del $pH_i$ por factores de crecimiento prepararía a la célula para mantener una $[H^+]$ relativamente estable en un período de gran actividad metabólica; 3) descartada la alcalinización como disparador de crecimiento, debiera existir otro factor cumpliendo esa función; el aumento de la $[Na^+]_i$, que la actividad de los mecanismos reguladores del $pH_i$ genera, es el candidato más probable.

Como se mencionó en una sección anterior, si bien el NHE1 juega un papel fundamental en la fisiología miocárdica normal, también se lo ha relacionado muy estrechamente con el desarrollo de patologías que se caracterizan por un anormal crecimiento celular, como la HC, y se ha depositado la atención en el aumento de la $[Na^+]_i$ que su hiperactividad conlleva como potencial responsable.[1] Se demostró que el NHE1 está hiperactivo en células sanguíneas de pacientes con hipertensión arterial, habiéndose probado además una relación directa entre el aumento de la actividad del intercambiador en eritrocitos de estos pacientes y el grado de hipertrofia ventricular izquierda que acompaña a la enfermedad. En conexión, un trabajo de nuestro laboratorio permitió demostrar la hiperactividad del NHE1 en el mio-

cardio hipertrófico de ratas espontáneamente hipertensas,[6] lo cual planteó la pregunta de si la alteración detectada era causa o efecto del desarrollo de HC. Es importante destacar que el $pH_i$ no se encontraba alterado en este modelo de HC debido al aumento simultáneo de la actividad del AE6, el cual, al igual que lo descrito en una sección anterior para la Ang II, compensaba mediante la extrusión de $HCO_3^-$ la potencial alcalinización del medio intracelular que cabría esperarse por la estimulación del NHE1. Sin embargo, una vez más, esta compensación no era tal para el incremento de $[Na^+]_i$ mediado por el NHE1, lo que refuerza la idea de que este ión, y no el $pH_i$, sería el responsable del desarrollo de HC, a través de la inducción de la elevación de $[Ca^{2+}]_i$, conocido disparador de crecimiento celular.

La actividad aumentada del NHE1 ha sido descrita en varios tipos celulares de individuos o animales hipertensos, además de los mencionados. Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es más efectivo para disminuir la HC que otros tratamientos antihipertensivos, lo que sugiere la importancia de interferir con el sistema renina-Ang II-Ald para prevenir o revertir este daño orgánico. En conexión, actualmente se sabe que la Ang II, potente activador del NHE1, además de sintetizarse en la circulación general también se produce localmente en diversos tejidos, incluido el miocardio, por lo que podría desempeñar sus acciones por un mecanismo autócrino/parácrino local, además del tradicional endócrino. A continuación, resumiremos evidencias experimentales que han permitido sugerir que tanto la Ang II producida localmente posestiramiento del cardiomiocito como la subsiguiente activación del NHE1 serían señales tempranas clave para el desarrollo de HC. En el año 1993, experimentos in vitro permitieron demostrar que el estiramiento de cardiomiocitos producía hipertrofia celular y además, lo que tal vez sea aún más interesante, que los cardiomiocitos estirados eliminaban al medio circundante algún "factor de crecimiento", dado que si se adicionaba medio "condicionado" por el estiramiento celular a cardiomiocitos normotróficos, estos se hipertrofiaban. Los autores del estudio detectaron que el "factor de crecimiento" que "condicionaba" el medio luego del estiramiento celular era Ang II, producida endógenamente por los cardiomiocitos. Por otra parte, experimentos contemporáneos demostraron además que otro factor de crecimiento, ET generada endógenamente, estaba involucrada en el efecto hipertrofiante de Ang II. Esta pionera serie de experimentos despertó un profundo interés en el estudio de los mecanismos agudos que se disparan con el estiramiento del músculo cardíaco, y permitió sugerir que la activación del NHE1 y el consecuente aumento de la $[Na^+]_i$ luego de la liberación autócrina/parácrina de factores neurohumorales prohipertróficos serían pasos claves para el desarrollo de HC.[7] Se ha probado experimentalmente que estos factores activan vías de señalización intracelular que involucran el aumento de ROS (fundamentalmente mitocondriales) y que confluyen en la mencionada activación del NHE1, y promueven así aumento de $[Na^+]_i$ y consecuentemente de $[Ca^{2+}]_i$ a través del NCX. Este aumento de $Ca^{2+}$ es responsable en lo inmediato (10-15 minutos) de la fase lenta de aumento de fuerza contráctil conocida como SFR (del inglés slow force response) que se manifiesta luego del aumento inicial debido al mecanismo de Frank-Starling (fig. 18-3),[7] pero también, si el estímulo mecánico persiste en el tiempo, de la migración al núcleo de factores desencadenantes de síntesis proteica que conducen a la HC. La similitud entre los mecanismos agudos que conducen a la SFR y las señales intracelulares que conducen a la HC es sorprendente y ha hecho de la SFR un buen modelo para analizar la fisiopatología cardiovascular.[7] Este modelo ha permitido demostrar que el mecanismo autócrino/parácrino disparado por el estiramiento del miocardio involucra la activación sucesiva de receptores AT1 de Ang II, ETA de ET, de mineralocorticoides (disparando efectos no genómicos)[9] y del factor de crecimiento epidérmico, como pasos previos a la mencionada formación de ROS mitocondriales, la activación de cinasas redox-sensibles y la consecuente activación del NHE1 por fosforilación. En concordancia con lo que hemos descrito antes para Ang II, la activación del NHE1 por estiramiento no altera el pHi porque los mismos factores de crecimiento que estimulan




**Intervenciones farmacológicas que previenen la SFR o efecto Anrep**

-Bloqueo de receptores AT1 de Ang II (losartan)

-Bloqueo de receptores ETA de ET (BQ123)

-Bloqueo de receptores MR de Ald (eplerenone)

-Bloqueo de receptores EGFR de EGF (AG1478)

-Prevención de ROS (MPG, apocinina, 5HD)

-Inhibición del NHE1 (cariporide)

-Bloqueo del NCX (KBR7943)

**Figura 18-3.** Efectos del estiramiento sobre el músculo cardíaco. A la izquierda se muestra un trazado original de fuerza contráctil desarrollada por una preparación multicelular aislada (músculo papilar) sometida repentinamente a un estiramiento (panel superior) y los correspondientes registros de cambios transitorios de $Ca^{2+}$ intracelular (panel inferior). Se observa una primera fase de aumento de fuerza posestiramiento, de "a" a "b", sin cambios en el $Ca^{2+}$ intracelular (mecanismo de Frank-Starling) seguido de la SFR o efecto Anrep, de "b" a "c", debida a un aumento del $Ca^{2+}$ intracelular. A la derecha se enumeran las intervenciones farmacológicas que previenen la SFR, muchas de las cuales han sido efectivas para prevenir la HC. Modificado de Cingolani, H.E. y col. NIPS 16:88-91, 2001, con autorización.

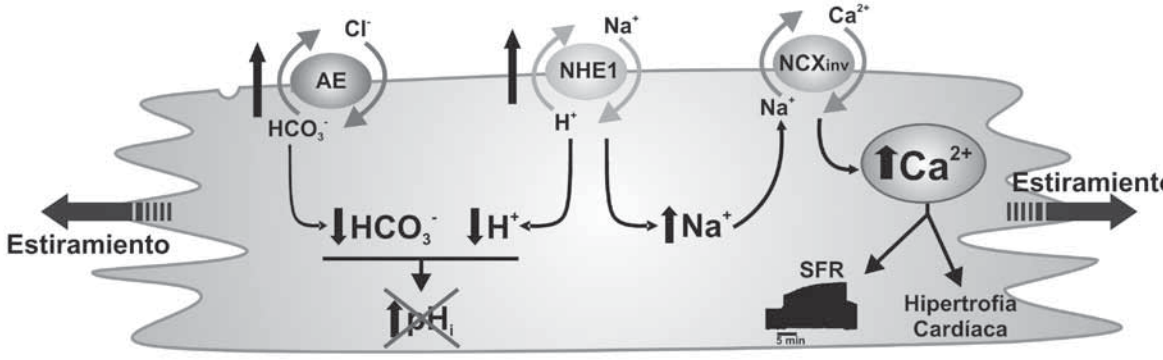



**Figura 18-4.** Resumen esquemático de los efectos del estiramiento miocárdico sobre la actividad del NHE1 y del AE, así como de sus consecuencias inmediatas y a largo plazo. El estiramiento dispara un mecanismo autócrino/parácrino que culmina en la activación simultánea de un mecanismo alcalinizante, el NHE1, y de uno acidificante, el AE. Como consecuencia de ello, el $pH_i$ no varía, pero la $[Na^+]_i$ aumenta, lo que favorece el funcionamiento inverso del NCX, y aumenta así la $[Ca^{2+}]_i$. Este aumento de $[Ca^{2+}]_i$ es responsable de la SFR en lo inmediato, pero también lo sería del desarrollo de HC si el estímulo mecánico (estiramiento) se sostuviera en el tiempo.

al NHE1 hacen lo propio con el AE.[7] Una vez más, el AE compensa el posible aumento del pHi, pero no el de $[Na^+]_i$, por lo que el aumento de este ión se constituye en la clave para aumentar la fuerza contráctil y para disparar la ruta hipertrófica. Resulta interesante destacar aquí que un estudio reciente ha demostrado que la sola activación del NHE1 es suficiente para generar HC.[10]

Es importante resaltar que, así como la ruta de señalización intracelular que lleva a la SFR tiene una gran similitud con aquella que promueve HC, muchas de las intervenciones que cancelan la SFR (véase fig. 18-3) también han sido efectivas para prevenir la HC. Esto refuerza aún más la idea de que la cadena de eventos disparada por el estiramiento, y que conduce a la SFR en lo inmediato (minutos), podría, de sostenerse en el tiempo, ser la causante del desarrollo de HC. La figura 18-4 resume esquemáticamente los efectos del estiramiento miocárdico sobre la actividad del NHE1 y del AE, así como sus consecuencias inmediatas y a largo plazo.

Es interesante resaltar que en la ruta de señalización descrita, la activación de mecanismos reguladores del $pH_i$ pareciera ser esencial para desencadenar el aumento de fuerza y el proceso prohipertrófico, pero, paradójicamente, no es el $pH_i$ sino el $Na^+$ intracelular el factor clave a considerar.

## Bibliografía sugerida


1. Doggrell, S.A. y Hancox, J.C. Is timing everything? Therapeutic potential of modulators of cardiac Na(+) transporters. Expert opinion on investigational drugs. Jul 2003;12(7):1123-1142.
2. Yamamoto, T.; Shirayama, T. y col. Enhanced activity of ventricular Na+-HCO3- cotransport in pressure overload hypertrophy. American journal of physiology. Aug 2007;293(2):H1254-1264.
3. De Giusti, V.C.; Garciarena, C.D. y Aiello, E.A. Role of reactive oxygen species (ROS) in angiotensin II-induced stimulation of the cardiac Na+/HCO3- cotransport. J Mol Cell Cardiol. Nov 2009;47(5):716-722.
4. Camilion de Hurtado, M.C.; Alvarez, B.V. y col. Angiotensin II activates Na+-independent Cl--HCO3- exchange in ventricular myocardium. Circulation research. Mar 9 1998;82(4):473-481.
5. Cingolani, H.E.; Chiappe, G.E. y col. Influence of Na+-independent Cl--HCO3- exchange on the slow force response to myocardial stretch. Circulation research. Nov 28 2003;93(11):1082-1088.
6. Perez, N.G.; Alvarez, B.V.; Camilion de Hurtado, M.C. y Cingolani, H.E. pHi regulation in myocardium of the spontaneously hypertensive rat. Compensated enhanced activity of the Na(+)-H+ exchanger. Circulation research. Dec 1995;77(6):1192-1200.
7. Cingolani, H.E.; Ennis, I.L.; Aiello, E.A. y Perez, N.G. Role of autocrine/paracrine mechanisms in response to myocardial strain. Pflugers Arch. Jul 2011;462(1):29-38.
8. Sun, B.; Leem, C.H. y Vaughan-Jones, R.D. Novel chloride-dependent acid loader in the guinea-pig ventricular myocyte: part of a dual acid-loading mechanism. The Journal of physiology. Aug 15 1996;495 ( Pt 1):65-82.
9. Caldiz, C.I.; Diaz, R.G. y col. Mineralocorticoid receptor activation is crucial in the signalling pathway leading to the Anrep effect. The Journal of physiology. Dec 15 2011;589(Pt 24):6051-6061.
10. Nakamura, T.Y.; Iwata, Y. y col. Activation of Na+/H+ exchanger 1 is sufficient to generate Ca2+ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. Circulation research. Oct 10 2008;103(8):891-899.