




EL DIFÍCIL CAMINO DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

THE DIFFICULT PATHWAY OF NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART FAILURE

Omar Díaz-Cucho ^{1,ab}

RESUMEN

Esta es una revisión sobre el papel de los péptidos natriuréticos y los intentos de utilizarlos como diana terapéutica a medida que se iba comprendiendo mejor su papel en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. Se hace un recuento de su participación en sucesivos estudios fallidos y se explican los motivos de sus fracasos, hasta lograr el éxito deseado con la combinación del sacubitrilo/valsartan, lo que produjo un cambio de paradigma en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Péptidos natriuréticos, Neprilisina. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

This review is carried out on the role of natriuretic peptides and attempts to use them properly, as a treatment, their functioning in the pathophysiology of heart failure with depressed systolic function was better understood. It recounts its journey through multiple failed studies and explains the reasons for its failures, until it achieved the desired success with the combination of sacubitril/valsartan. This produced a paradigm shift in the management of heart failure.

Keywords: Heart failure; Natriuretic peptides; Sacubitril-valsartan; Neprilysin. (Source: MESH-NLM)

¹ Hospital Alberto Barton Thompson, Callao, Perú

^a Médico cardiólogo

^b Máster en Insuficiencia Cardíaca

Citar como: Díaz-Cucho O. El difícil camino de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. Rev Fac Med Hum. 2023;23(3):140-147. doi 10.25176/RFMH.v23i3.5089

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

En la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección deprimida, la regulación neurohormonal juega un rol fundamental. La base del tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha estado centrada por décadas, en la inhibición de las sustancias vasoconstrictoras (sistema renina angiotensina aldosterona y sistema simpático)⁽¹⁻³⁾ y ha dado buenos resultados en términos de reducción de morbilidad y mortalidad⁽⁴⁻⁸⁾.

Pese a ello, el pronóstico de la insuficiencia cardíaca es precario, con tasas residuales de mortalidad y hospitalizaciones persistentemente elevadas⁽⁹⁻¹¹⁾, por lo que ha sido importante indagar la otra cara del modelo neurohormonal; es decir, las sustancias vasodilatadoras (sistema de péptidos natriuréticos) y su beneficio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca^(12,13).

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los principales estudios clínicos enfocados en la modulación del sistema de péptidos natriuréticos como tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección deprimida y su evolución a través del tiempo, explicando los motivos de los fracasos sucesivos hasta la llegada del LCZ696.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En el periodo enero a marzo de 2021, se realizó una revisión bibliográfica en Pubmed, ScienceDirect y Clinical Key. Se utilizaron como términos de búsqueda: insuficiencia cardíaca, neprilisina, LCZ 696 y péptidos natriuréticos. Además, se emplearon los operadores booleanos AND y OR. Se incluyeron revisiones narrativas, libros y ensayos clínicos. No se estableció límite de antigüedad, ya que era necesario realizar una revisión histórica. Se excluyeron artículos que no estuviesen enfocados en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida ni en su fisiopatología, así como los que no tuviesen versiones disponibles en los idiomas español o inglés. Se realizó una revisión de los títulos y resúmenes. Y, adicionalmente, se hizo una

búsqueda secundaria usando las referencias bibliográficas de los artículos incluidos.

REGULACIÓN NEUROHORMONAL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En las etapas iniciales de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático desempeñan un papel primordial, compensatorio y beneficioso. Estos mecanismos, a través de vasoconstricción, producen aumento de la resistencia vascular sistémica, lo que permite asegurar una perfusión adecuada en órganos importantes, pese a la caída del gasto cardíaco. Por otro lado, producen retención de sodio y agua, lo que aumenta la precarga e incrementa el volumen latido gracias al mecanismo de Frank Starling. Sin embargo, la vasoconstricción prolongada produce efectos perjudiciales bien conocidos, principalmente a nivel del corazón, riñón y vasculatura, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad y a un mal pronóstico⁽¹⁻³⁾.

Las estrategias farmacológicas destinadas a bloquear la activación crónica de estos dos sistemas, a través de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los betabloqueadores y los antagonistas de la aldosterona han demostrado disminuir la morbimortalidad y son aceptadas ampliamente⁽⁴⁻⁸⁾.

EL SISTEMA DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Contrario a los efectos adversos de estos dos sistemas, existe un tercero, conocido como el sistema de péptidos natriuréticos, el cual está conformado por sustancias con función principalmente vasodilatadora, produciendo efectos favorables como el aumento de natriuresis y la diuresis, la disminución del tono simpático, la disminución de la activación de la vasopresina y de la aldosterona y la disminución del remodelado cardíaco^(2,3,12-14). (figura 1).

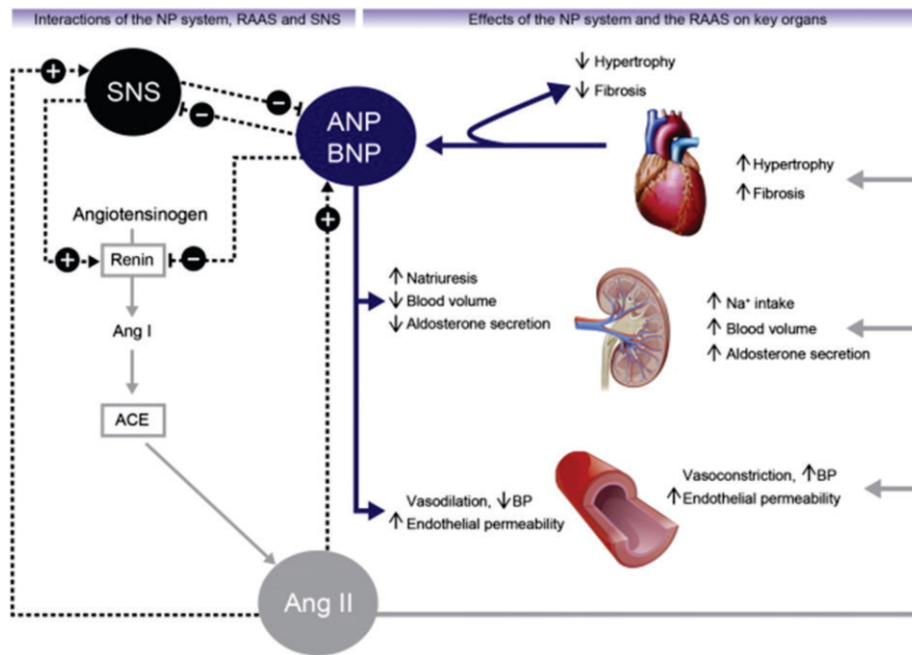


Figura 1. Interacción del sistema de péptidos natriuréticos con el sistema simpático y el sistema renina angiotensina aldosterona y sus efectos contrarreguladores en órganos clave

ACE = angiotensin converting enzyme; Ang = angiotensin; ANP = atrial natriuretic peptide; BNP = B-type natriuretic peptide; BP = blood pressure; NP = natriuretic peptide; RAAS = renin–angiotensin–aldosterone system; SNS = sympathetic nervous system (tomado de Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-9.

Los más importantes son el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético B (PNB). El PNA es almacenado en la aurícula y se libera por distensión auricular. EL PNB solo se produce en estados anormales por estrés hemodinámico ventricular como sucede en la insuficiencia cardiaca. En el endotelio, se produce péptido natriurético tipo C (PNC), de poco efecto

natriurético, pero de importante función vasodilatadora⁽²⁾. Existen, además, tres tipos receptores de péptidos natriuréticos. El PNA y el PNB se unen al receptor tipo A de péptido natriurético y permiten su activación vía guanilatociclasa. El PNC se activa al unirse al receptor tipo B de péptido natriurético. El receptor tipo C elimina péptidos⁽¹⁴⁾. (figura 2)

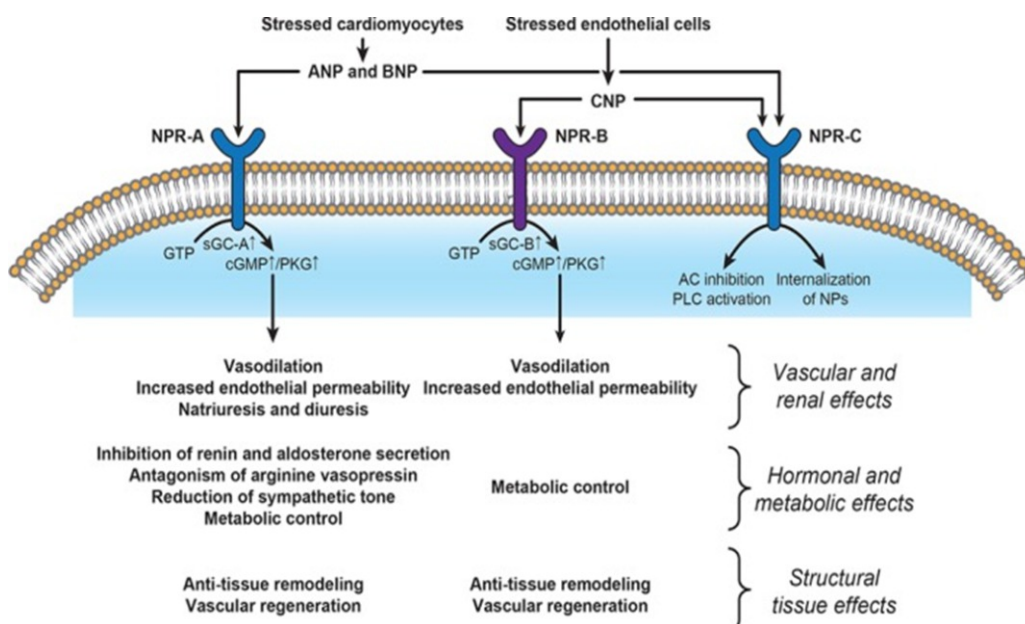


Figura 2. Interacción de los péptidos natriuréticos con sus receptores y sus efectos.

AC, adenyl cyclase; ANP, atrial natriuretic peptide; AVP, arginine–vasopressin; BNP, brain natriuretic peptide; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; CNP, C-type natriuretic peptide; GTP, guanosine triphosphate; NPR, natriuretic peptide receptor; PKG, protein kinase G; PLC, phospholipase C; sGC, soluble guanylate cyclase⁽²⁾ (tomado de Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):167-76.)

PRIMER INTENTO FALLIDO: USO DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS SINTÉTICOS

Una vez conocido los efectos beneficiosos de los péptidos natriuréticos, parecía razonable sintetizar péptidos exógenos para potenciar los efectos de los péptidos endógenos. El principal de ellos fue el nesiritide, un péptido natriurético tipo B recombinante, aprobado por la FDA, en 2001 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada al reducir la disnea y fatiga comparado con placebo ⁽¹⁵⁾. Su seguridad se puso en duda cuando empezaron a reportarse aumento de riesgo de insuficiencia renal y muerte con su uso ⁽¹⁶⁾. En el estudio ASCEND-HF, nesiritide no se asoció a empeoramiento de la función renal, sin embargo, demostró no tener impacto beneficioso en la mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca ni tampoco mejoría significativa de la disnea a los 30 días ⁽¹⁷⁾. El carperitide, un péptido tipo A recombinante fue usado en Japón, también con beneficio en insuficiencia cardíaca aguda, pero sin lograr resultados consistentes en mortalidad ni morbilidad a largo plazo ⁽¹⁸⁾.

Por lo tanto, la estrategia de usar péptidos sintéticos resultó ser ineficaz en el manejo de la insuficiencia cardíaca crónica.

¿POR QUÉ FRACASÓ EL USO DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS SINTÉTICOS?: EL ROL DE LA NEPRILISINA

Debemos recordar que los niveles de péptidos natriuréticos ya se encuentran elevados en la insuficiencia cardíaca y que sus niveles van aumentando conforme avanza la enfermedad ⁽¹⁴⁾. De hecho, los niveles elevados de péptidos natriuréticos se asocian a una peor clase funcional ⁽¹⁹⁾ y, además, se correlaciona directamente con un peor pronóstico al asociarse a mayor mortalidad por todas las causas, por falla cardíaca, muerte súbita y mayor tasa de hospitalizaciones ⁽²⁰⁾. Pero, entonces: ¿Por qué tener niveles altos de péptidos natriuréticos se asocia a una mayor morbilidad, si se ha descrito que tienen efectos beneficiosos en la insuficiencia cardíaca? La respuesta es simple: Estas grandes cantidades de péptidos natriuréticos no tienen una efectividad adecuada, representan cantidad, pero no calidad. La menor efectividad de los péptidos natriuréticos se debe principalmente a una excesiva activación del sistema renina angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, los cuales mitigan y contrarregulan sus efectos incluso a nivel renal y en la vasculatura. Por tanto, en la insuficiencia cardíaca, predominan los efectos de las sustancias vasoconstrictoras sobre las vasodilatadoras ⁽¹⁴⁾. (figura 3).

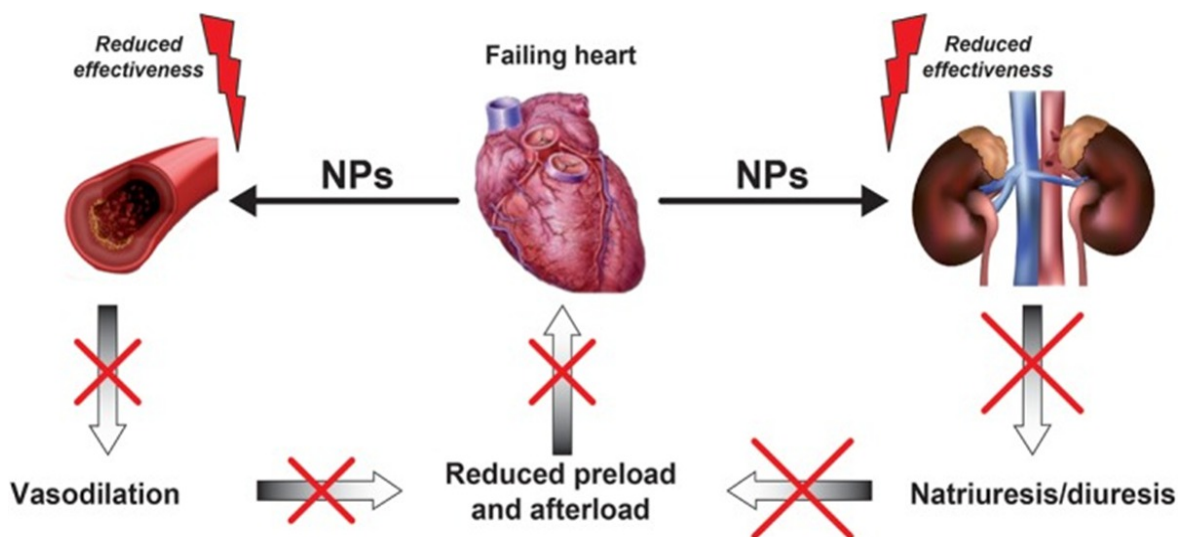


Figura 3. Consecuencias de la disminución de la efectividad de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca

(tomado de Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. Eur J Heart Fail. 2017; 19(2):167-76.

Sin embargo, ¿por qué el uso de fármacos que bloquean al sistema renina angiotensina aldosterona y sistema simpático no implicaba una mayor efectividad de los péptidos natriuréticos? Esto se debe a que, en la insuficiencia cardíaca, además de tener cantidades elevadas de péptidos natriuréticos, también se produce un aumento de la enzima que se encarga de degradar péptidos natriuréticos por un mecanismo diferente al del receptor tipo C de péptido natriurético⁽²¹⁻²³⁾. Esta enzima, llamada neprilisina, es una metaloproteínasa dependiente del zinc. Se encuentra ampliamente distribuida en el organismo, principalmente en el riñón a nivel del túbulo contorneado proximal, pero también, en el cerebro, pulmón, endotelio, cardiomiocitos, fibroblastos, adipocitos y neutrófilos^(24,25).

En resumen, a pesar de tener niveles incrementados de péptidos natriuréticos, estos no eran efectivos, debido a que, antes de llegar a su sitio diana, eran degradadas por la neprilisina.

SEGUNDO INTENTO FALLIDO: INHIBICIÓN AISLADA DE LA NEPRILISINA

El siguiente paso razonable fue usar inhibidores de la neprilisina y, de esta forma, disminuir la degradación de péptidos natriuréticos. El fosforamidón demostró evitar la eliminación de PNA en tejido renal de ratones a nivel del túbulo contorneado proximal y en el glomérulo⁽²¹⁾.

El candoxatril oral, usado en humanos, se esperaba que disminuyese la presión arterial al aumentar la biodisponibilidad de péptidos natriuréticos. Sin embargo, en un estudio en hipertensos, a pesar de aumentar los niveles de PNA, la reducción en la presión arterial no fue sostenida⁽²⁶⁾. En un estudio posterior, realizado, también, en pacientes hipertensos, candoxatril aumentó significativamente los niveles de angiotensina II; por ende, producía mayor vasoconstricción. Se concluye que sus efectos en la hipertensión arterial eran impredecibles, ya que podía aumentar la presión arterial, disminuirla o no tener efecto alguno, de acuerdo al equilibrio de sus efectos vasoconstrictores y vasodilatadores⁽²⁷⁾.

¿POR QUÉ FRACASÓ EL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA NEPRILISINA?: NEPRILISINA, UNA ENZIMA “MUY PROMISCUA”

En la literatura científica, la neprilisina, se comporta

como una enzima “promiscua”, dado que tiene muchos sustratos. No solo degrada péptidos vasodilatadores, como los natriuréticos, la adrenomedulina, bradicinina; también, péptidos vasoconstrictores, como la angiotensina I y II, y la endotelina-1. Por tanto, el uso de inhibidores de la neprilisina funciona como un arma de doble cañón; mientras que, por un lado, aumenta el nivel de péptidos natriuréticos, por el otro, eleva, asimismo, los niveles de angiotensina II, lo que mitiga potencialmente los efectos beneficiosos⁽²⁸⁻³²⁾.

TERCER INTENTO FALLIDO: USO DE VASOPEPTIDASAS, INHIBICIÓN DUAL DE NEPRILISINA Y ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Ante este nuevo fracaso, se plantea como solución potenciar el efecto del inhibidor de la neprilisina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, para bloquear los efectos del sistema renina angiotensina aldosterona. Esta combinación dual recibe el nombre de vasopeptidasa⁽³³⁾. El más usado fue el omapatrilato, que, en ratas, mostró disminución del remodelado cardíaco⁽³⁴⁾.

En el estudio OCTAVE, se demostró mejor control de presión arterial en comparación con enalapril en pacientes hipertensos no tratados, sin embargo, reportó una tasa elevada de angioedema⁽³⁵⁾. Por otro lado, el ensayo clínico OVERTURE, el uso de omapatrilato comparado con enalapril, en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, disminuyó la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por causa cardiovascular. Sin embargo, además, se asoció a altas tasas de angioedema, por lo que se tuvo que abandonar esta estrategia⁽³⁶⁾.

EL FRACASO DE LA INHIBICIÓN DUAL DE NEPRILISINA Y ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA: ¿POR QUÉ LAS VASOPEPTIDASAS SE ASOCIARON A UNA MAYOR TASA DE ANGIOEDEMA?

El angioedema, básicamente, se ha descrito asociado a un aumento en los niveles de bradiquininas⁽³⁷⁾. Tanto, la enzima convertidora de angiotensina como la neprilisina degradan bradiquininas. Por otro lado, el omapatrilato, también, inhibe a la aminopeptidasa P, que a su vez cataboliza bradiquinina⁽³⁸⁾. Por lo tanto, el excesivo aumento de los niveles de bradiquinina produjo la alta tasa de angioedema y conllevó al fracaso de este fármaco⁽³⁹⁾.

CUARTO INTENTO: ARNI Y EL SURGIMIENTO DE UN NUEVO PARADIGMA

Bajo la premisa de superar este nuevo fracaso y reducir la potenciación de la bradiquinina, se diseña un nuevo fármaco, conocido inicialmente como LCZ696, actualmente llamado sacubitrilo/valsartan, un fármaco único en su clase, al ser inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNI, por sus siglas en

inglés). El sacubitrilato, su metabolito activo no inhibe a la aminopeptidasa P, lo que implicaba que no aumentase el riesgo de angioedema, tal y como ocurría con el omapatrilato^(40,41). Al ser probado en pacientes hipertensos, produjo mayor reducción de presión arterial que el valsartan⁽⁴²⁾. Sus efectos se resumen en la figura 4.

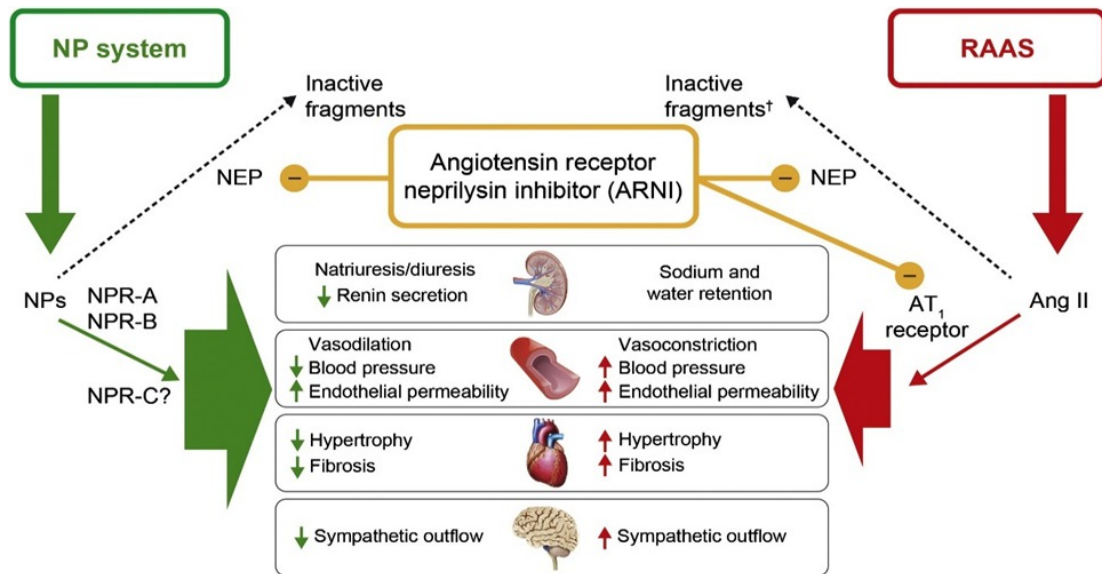


Figura 4. Mecanismo de acción del ARNI. El sacubitril inhibe a la neprilisina mejorando los niveles de péptidos natriuréticos, los cuales resultan beneficios en la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, el valsartan, mediante el bloqueo del receptor AT, inhibe al sistema renina-angiotensina-aldosterona, contrarrestando los efectos perjudiciales de la elevación de la angiotensina II.

Ang II = angiotensin II; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; AT1 = angiotensin type 1 receptor; CV = cardiovascular; NEP = neprilysin; NP = natriuretic peptide; NPR = natriuretic peptide receptor; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system" (tomado de Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-9.

Las expectativas de éxito de este nuevo medicamento fueron superadas grandemente. En el año 2014, se publicaron los resultados del estudio PARADIGM-HF, un ensayo doble ciego, en el que participaron 8442 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección menor del 40%, con clase funcional II a IV y tratamiento médico óptimo.

El estudio tuvo que ser interrumpido tempranamente, debido a que el sacubitrilo/valsartan en comparación con enalapril, demostró reducir el end point primario de riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en 20%; además, produjo una reducción: del 16% del riesgo de muerte por cualquier causa, del 20% del riesgo de muerte súbita, del 21% de

muerte por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, del 23% de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, de un 18% el ingreso a unidad de cuidados intensivos y mejoró la calidad de vida. No presentó diferencias significativas en la tasa de angioedema⁽⁴³⁾.

Los resultados de este ensayo son tan consistentes ($p < 0.00125.29$) que equivaldría a haberse realizado al menos cuatro ensayos clínicos con los mismos resultados⁽¹³⁾. Sin duda, estos hallazgos llevaron a un cambio de paradigma en el manejo de la insuficiencia cardíaca, lo que se plasmó en recomendaciones de grado fuerte en las últimas versiones de las guías de insuficiencia cardíaca^(44,45).

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo con tasas de morbimortalidad residuales importantes, a pesar del uso del tratamiento médico óptimo dirigido a inhibir los efectos de las sustancias vasoconstrictoras. Luego de años de investigaciones y sendos fracasos, hemos llegado a un cambio en el paradigma de la modulación del sistema neurohormonal, encabezada

por una nueva clase de fármaco, el ARNI sacubitrilo/valsartan, el cual potencia el efecto de las sustancias vasodilatadoras y mitiga el efecto de las sustancias vasoconstrictoras. De esta manera, los resultados obtenidos son contundentes en disminución de la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección deprimida.

Contribuciones de autoría: ODC ha participado como único autor en la concepción del artículo, búsqueda de información, redacción y aprobación de la versión final.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 28 de Agosto, 2022.

Aprobado: 02 de Agosto, 2023.

Correspondencia: Omar Díaz Cucho.
Dirección: Jr. Río Chira 552, San Luis, Lima.
Teléfono: (+51) 990011235
Correo electrónico: omardiazcucho@hotmail.com

REFERENCIAS

- Hartupée J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-8.
- Miranda D, O' Gara P, Lilly L. Insuficiencia cardiaca. En: *Cardiología Bases Fisiopatológicas De Las Cardiopatías.* 6°. Wolters Kluwer; 2015. p. 220-48.
- Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-9.
- SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9386):772-6.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9146):9-13.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
- Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm shifts in heart-failure therapy—a timeline. *N Engl J Med.* 2014;371(11):989-91.
- Mosterd A, Hoes A. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-41.
- Jaagosaild P, Dawson NV, Thomas C, Wenger NS, Tsevat J, Knaus WA, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. SUPPORT Investigators. The Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Arch Intern Med.* 1998;158(10):1081-9.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6-245.
- Volpe M, Carnovali M, Mastrocinquino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci.* 2016;130(2):57-77.
- Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart Br Card Soc.* 2016;102(17):1342-7.
- Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):167-76.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(4):246-53.
- Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(15):1900-5.
- O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;365(1):32-43.
- Hata N, Seino Y, Tsutomoto T, Hiramitsu S, Kaneko N, Yoshikawa T, et al. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2008;72(11):1787-93.
- Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci Lond Engl.* 1979. 2005;108(1):23-36.
- Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-38.
- Shima M, Seino Y, Torikai S, Imai M. Intrarenal localization of degradation of atrial natriuretic peptide in isolated glomeruli and cortical nephron segments. *Life Sci.* 1988;43(4):357-63.
- Potter LR. Natriuretic Peptide Metabolism, Clearance and Degradation. *FEBS J.* 2011;278(11):1808-17.
- Fielitz J, Dendorfer A, Pregla R, Ehler E, Zurbrugg HR, Bartunek J, et al. Neutral endopeptidase is activated in cardiomyocytes in human aortic valve stenosis and heart failure. *Circulation.* 2002;105(3):286-9.
- Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisin: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(7):647-9.
- Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisin y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardiaca. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):120-7.
- Bevan EG, Connell JM, Doyle J, Carmichael HA, Davies DL, Lorimer AR, et al. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. *J Hypertens.* 1992;10(7):607-13.



27. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens*. 1993;11(4):407-16.
28. Von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther*. 2014;144(1):41-9.
29. Abassi Z, Golomb E, Keiser HR. Neutral endopeptidase inhibition increases the urinary excretion and plasma levels of endothelin. *Metabolism*. 1992;41(7):683-5.
30. Erdős EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1989;3(2):145-51.
31. Skidgel RA, Engelbrecht S, Johnson AR, Erdős EG. Hydrolysis of substance P and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase. *Peptides*. 1984;5(4):769-76.
32. Stephenson SL, Kenny AJ. Metabolism of neuropeptides. Hydrolysis of the angiotensins, bradykinin, substance P and oxytocin by pig kidney microvillar membranes. *Biochem J*. 1987;241(1):237-47.
33. Von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC, et al. Renin-Angiotensin Blockade Combined With Natriuretic Peptide System Augmentation: Novel Therapeutic Concepts to Combat Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):594-605.
34. Trippodo NC, Fox M, Monticello TM, Panchal BC, Asaad MM. Vasopeptidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34(6):782-90.
35. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):103-11.
36. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920-6.
37. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9117):1693-7.
38. Richards AM, Wittert GA, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, Frampton C. Effect of inhibition of endopeptidase 24.11 on responses to angiotensin II in human volunteers. *Circ Res*. 1992;71(6):1501-7.
39. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57-77.
40. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):401-14.
41. Bloch MJ, Basile JN. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2010;12(10):809-12.
42. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9722):1255-66.
43. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
45. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61.