



Inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina II: nueva estrategia prometedora en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Dual inhibition of neprilysin and angiotensin II receptor: promising new strategy in the treatment of cardiovascular disease

Fernando Manzur, MD., FACC.^(1,2); Tatiana Villarreal, MD.⁽²⁾; Carlos Moneriz, Ph.D.⁽³⁾

Cartagena, Colombia.

La inhibición de neprilisina y el bloqueo de los receptores de angiotensina II, ofrecen beneficios potenciales para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. El compuesto LCZ696 es el primer fármaco en fase de estudio como inhibidor de la neprilisina y de los receptores de angiotensina. El aumento de la concentración de los péptidos natriuréticos a través de la inhibición de la neprilisina, representa un enfoque terapéutico que tiene el potencial de conferir protección cardíaca, renal y vascular. Sin embargo, diversos estudios demuestran que los beneficios clínicos de la inhibición de la neprilisina pueden ser mejor aprovechados si se inhibe simultáneamente el sistema renina-angiotensina. Esta revisión realizada en PubMed, tiene como objetivo presentar los avances prometedores en el mecanismo dual de inhibición de la neprilisina y el receptor de angiotensina II para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

PALABRAS CLAVE: angiotensina, hipertensión, insuficiencia cardíaca, péptidos natriuréticos.

Neprilysin inhibition and angiotensin II receptor blockade offer potential benefits for the treatment of cardiovascular diseases. The compound LCZ696 is the first drug under study phase as an inhibitor of neprilysin and angiotensin receptors. The increase of the concentration of the natriuretic peptides through the inhibition of neprilysin represents a therapeutic approach which has the potential of conferring cardiac, renal and vascular protection. However, several studies show that the clinical benefits of neprilysin inhibition can be better utilized if the renin-angiotensin system is simultaneously inhibited. This review realized in PubMed aims to present the promising advances in the dual mechanism of inhibition of neprilysin and angiotensin II receptor for the treatment of hypertension and heart failure.

KEYWORDS: angiotensin, hypertension, heart failure, natriuretic peptides.

Rev Colomb Cardiol 2013; 20(6): 386-393.

(1) Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

(2) Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

(3) Laboratorio de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo (1). La hipertensión arterial aún constituye un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular ya que produce una gran carga en morbilidad y mortalidad; de hecho, se han descrito prevalencias alrededor del mundo entre el 10% y el 73% (2, 3). Adicionalmente, la hipertensión es la primera causa de enfermedad coronaria, falla cardíaca y evento cerebrovascular, y la segunda causa de falla renal (3).

En la actualidad, los principales problemas en el tratamiento de la hipertensión son la incapacidad para mantener el control de la presión arterial a largo plazo debido a la naturaleza asintomática de la enfermedad y la presencia de otras comorbilidades (tales como obesidad, diabetes y disfunción renal) (4). La patogénesis de la hipertensión arterial es altamente heterogénea, por lo que a menudo se requieren varios fármacos con actividad sobre diferentes niveles del sistema cardiovascular para lograr normalizar las cifras de presión arterial (5, 6). Por lo tanto, el uso creciente de fármacos antihipertensivos en asociación para el tratamiento de pacientes con hipertensión, no es una sorpresa, a veces incluso, como tratamiento de primera elección cuando la presión arterial sistólica es superior a 160 mm Hg o la presión arterial diastólica supera los 100 mm Hg, o cuando se presenten ambas situaciones (5, 7).

Dada la gran cantidad de sujetos afectados en todo el mundo por patologías como la falla cardíaca y la hipertensión arterial, continuamente se realizan esfuerzos en el ámbito de la investigación farmacológica con el objetivo de encontrar nuevos agentes que permitan optimizar su manejo (8). Aun así, el pronóstico de estos pacientes continúa siendo desalentador, y para muchos las opciones terapéuticas son insatisfactorias; a ello además se suma que el tratamiento y la respuesta de los pacientes con falla cardíaca descompensada no ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas. Como consecuencia de lo anterior, existe una necesidad crítica de encontrar nuevos fármacos que permitan mejorar los desenlaces clínicos (9).

Como resultado de diversas investigaciones se han encontrado nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, algunas de las cuales aún se encuentran en fase de estudio (10). Entre estas investigaciones, recientemente se han realizado trabajos con un nuevo compuesto: el LCZ696, el cual

es capaz de inhibir en forma dual a la neprilisina y al receptor de angiotensina II (11, 12). Esta terapia ha mostrado resultados muy eficaces y prácticamente sin efectos adversos (13). Esta revisión, tiene como objetivo presentar los avances prometedores en el mecanismo dual de inhibición de la neprilisina y el receptor de angiotensina II para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. En general, esta estrategia es un paso innovador emocionante en el descubrimiento de fármacos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, lo que podría anunciar un avance sustancial en la terapéutica cardiovascular.

Metodología

Se tomaron como referencia central los artículos publicados por Ruilope y colaboradores (12) y Solomon y colaboradores (11). En la base de datos PubMed se realizó una revisión para neprilisin y LCZ696 ("neprilysin"[MeSH Terms] OR "neprilysin"[All Fields] AND "lcz696"[All Fields]). Se seleccionaron nueve artículos en inglés, incluidas publicaciones obtenidas sin distinción de modalidad, tipo de estudio o investigación. Se revisaron los resúmenes de forma separada e independiente. Seguidamente se buscaron las publicaciones en texto completo, para revisión. Se escogieron otros 28 artículos referenciados en los artículos anteriores, que se ajustaban a las exigencias del objetivo y se sometieron a revisión para complementar la presentación de las ideas en la redacción del texto.

Resultados

Reducción de la presión arterial por inhibición dual de la neprilisin y el receptor de angiotensina II

La neprilisin es una endopeptidasa que tiene la capacidad de degradar los péptidos natriuréticos, los cuales ejercen efectos fisiológicos en varios sitios y conducen a vasodilatación, natriuresis, diuresis, disminución de la liberación de aldosterona, disminución del crecimiento celular, inhibición del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibición de la producción de endotelina y vasopresina, y movilización de lípidos; además, tienen efectos antiproliferativos y antihipertróficos (14-17).

Los potentes efectos cardiovasculares y renales de los péptidos natriuréticos representan una opción terapéutica potencialmente importante para el tratamiento de la hipertensión y la falla cardíaca (17-19). Los péptidos natriuréticos constituyen una familia de péptidos similares

pero genéticamente distintos, que incluyen el péptido natriurético auricular, el tipo cerebral y el tipo C (ANP, BNP, y CNP, respectivamente) (20). El ANP y el BNP ejercen sus acciones fisiológicas a través de los receptores de péptidos natriuréticos tipo A (NPR-A) y tipo B (NPR-B) respectivamente, los cuales están acoplados a la enzima guanil ciclasa (figura 1). Por lo tanto, la activación de receptores NPRs aumenta el 3'5' monofosfato de guanosina (GMPc) intracelular, que a su vez media los efectos biológicos de los péptidos natriuréticos (19, 21).

El aumento en la concentración de los péptidos natriuréticos como resultado de la inhibición de la neprilisina, representa una aproximación terapéutica con el potencial de conferir protección cardiaca, vascular y renal (12). La inhibición de la neprilisina por sí sola no tiene efecto antihipertensivo significativo (22); sin embargo el efecto benéfico de su inhibición puede ser evidenciado con la inhibición concomitante del sistema renina-angiotensina-aldosterona (23). Los inhibidores de

vasopeptidasas reprimen simultáneamente dos enzimas clave que participan en la regulación de la función cardiovascular: la neprilisina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (12). Este tipo de inhibidores reducen la vasoconstricción y aumentan la vasodilatación, y con ello el tono vascular y la presión arterial (23, 24).

Este mecanismo se ha ensayado con el omapatrilat, el inhibidor de vasopeptidasas más estudiado, y se ha demostrado mayor reducción de la presión arterial y acción vasculoprotectora efectiva en comparación con otras alternativas terapéuticas, incluidos los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los canales de calcio (25, 26). Sin embargo, el tratamiento con omapatrilat se asoció con angioedema (25), probablemente debido a la inhibición concomitante de tres enzimas (ECA, aminopeptidasa P y neprilisina), que participan en la degradación de la bradiquinina (27); la acumulación de esta última puede ser, en parte, la responsable del angioedema que se genera en estos pacientes (28).

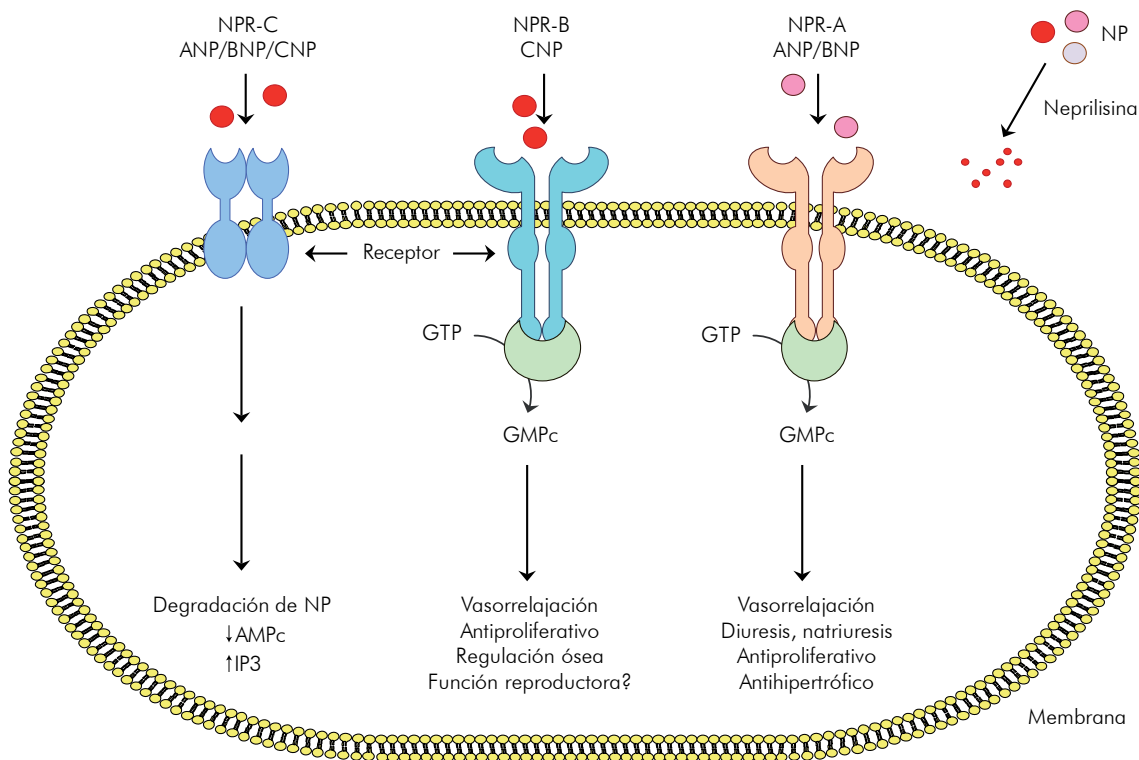


Figura 1. Señalización celular de los péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos se unen a receptores del tipo NPR-A y NPR-B, de una manera dependiente de ATP, estimulando la actividad de la guanilato ciclasa intrínseca del receptor, generando monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Los péptidos ANP y BNP reconocen el receptor tipo NPR-A y el péptido CNP reconoce el receptor tipo NPR-B. El GMPc ejerce sus efectos biológicos indirectamente a través de la proteína quinasa dependiente de GMPc o una o más fosfodiesterasas. El receptor tipo C (NPR-C) posee funciones de señalización independientes y reconoce todos los tipos de péptidos natriuréticos. Por último, los péptidos natriuréticos pueden ser degradados por las endopeptidasas neutras extracelulares (neprilisina) en el riñón y los vasos sanguíneos. ANP = péptido natriurético auricular; BNP = péptido natriurético cerebral; CNP = péptido natriurético del tipo C; GTP = trifosfato de guanosina; NP = péptidos natriuréticos.

Debido a que los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen menor riesgo de angioedema en comparación con los inhibidores de la ECA, probablemente debido a su efecto neutro sobre metalopeptidasas que participan en la degradación de la bradiquina (29), los fármacos que inhiben simultáneamente a la neprilisina y bloquean los receptores de angiotensina II podrían ofrecer los beneficios cardioprotectores de los inhibidores de vasopeptidasas sin incrementar el riesgo de angioedema (12).

Estudios recientes perfilan al LCZ696 como el primer inhibidor dual de los receptores de angiotensina II (RAII) y de la neprilisina (figura 2): bloqueo de RAII con la molécula de valsartán e inhibición de la neprilisina con la molécula AHU377 en una relación molar 1:1 (12, 17, 30). El producto farmacéutico LCZ696 es un complejo supramolecular de sodio de doble efecto, con fórmula

molecular $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5H_2O$, que se sintetiza por disolución del AHU377 con el valsartán en una solución de hidróxido de sodio acuoso, que proporciona los cationes de sodio y las moléculas de agua necesarios para inducir la cristalización del LCZ696 (17, 30). Este compuesto se estabiliza intrínsecamente por cationes de sodio y moléculas de agua, y al disociarse en el organismo origina una molécula de valsartán y otra molécula de AHU377 (17, 30). El fármaco LCZ696 es el primer compuesto sintetizado en forma de complejo que une dos moléculas con efectos diferentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (30); usualmente las combinaciones terapéuticas en este campo se han realizado en forma individual y se unen en un mismo producto farmacéutico. La estrategia de unir dos moléculas en un mismo complejo supramolecular se justificaría a la hora de mejorar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de dicho producto (17).

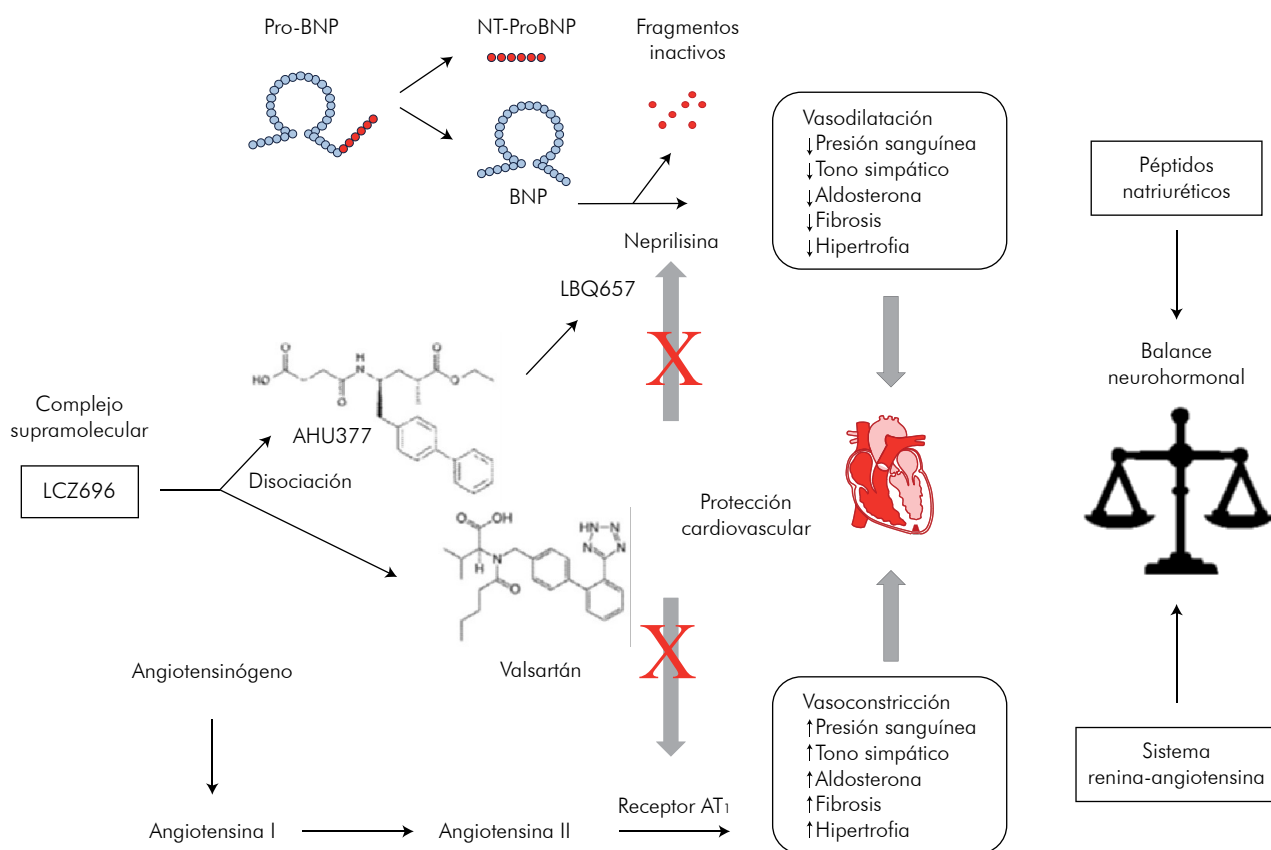


Figura 2. Acción dual de inhibición de la neprilisina y bloqueo del receptor de angiotensina II. El fármaco LCZ696 es un complejo supramolecular de sodio compuesto por una molécula de valsartán (un bloqueador del receptor de la angiotensina II) y una molécula de AHU377 (que después se metaboliza por esterificación a LBQ657, un inhibidor específico de la neprilisina) en una relación de 1:1. La administración del fármaco inhibe simultáneamente a la neprilisina y al receptor de angiotensina II de tipo 1, favoreciendo la vasodilatación, la disminución de la presión sanguínea y la reducción de los valores del NT-ProBNP.

Los antagonistas del receptor de angiotensina II son benéficos para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales. De igual forma, la eficacia antihipertensiva de estos fármacos se podría aumentar mediante la reducción de sodio corporal total (5). Tradicionalmente, este objetivo ha sido alcanzado por la co-administración de un diurético. De forma alternativa, la eficacia también podría aumentarse por la inhibición de la degradación de los péptidos natriuréticos endógenos liberados por las aurículas (péptido natriurético auricular) o los ventrículos (péptido natriurético cerebral) (5), ya que éstos también actúan como vasodilatadores, inhiben la secreción de aldosterona y controlan la actividad del sistema nervioso simpático (16).

El efecto antihipertensivo del LCZ696 fue evaluado por Ruilope y colaboradores, en un estudio aleatorio doble ciego publicado en la revista Lancet, en el cual, a 1.328 pacientes de 18-75 años con hipertensión arterial leve a moderada, se les administraron tratamientos diarios por ocho semanas a ocho grupos con diferentes dosis así: 100 mg (n = 156 pacientes), 200 mg (n = 169) o 400 mg (n = 172) de LCZ696; 80 mg (n = 163), 160 mg (n = 166), o 320 mg (n = 164) de valsartán; 200 mg de AHU377 (n = 165), o placebo (n = 173) (12). El interés inicial de este estudio consistió en ensayar tres dosis de LCZ696 con tres dosis de valsartán y una dosis de AHU377 (5). Las tres dosis de LCZ vs. valsartán se ajustaron de acuerdo con estudios farmacocinéticos realizados por Gu y colaboradores, proporcionando una exposición sistémica igual de valsartán en el organismo y asegurando con ello un bloqueo equipotente del receptor

de angiotensina II (17). El objetivo principal consistió en evaluar si al adicionar un inhibidor de la neprilisina se conseguía potenciar el efecto hipotensor.

Ruilope y colaborador demostraron que el LCZ696 proporciona una reducción significativamente superior en comparación con el valsartán, cuando se analizó la media de las tres diferencias de los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica durante el periodo de tratamiento de ocho semanas (tabla 1) (12). La medida de reducción entre los cambios generados por las tres dosis de LCZ696 vs. las tres dosis de valsartán fue de -2,17 mm Hg (IC95%: -3,28 a -1,06; p<0,0001) para la medida de la presión diastólica y -4,20 mm Hg (IC95%: -5,94 a -2,46; p<0,0001) para la medida de la presión sistólica (12).

Los resultados de este estudio también mostraron que el LCZ696 reduce la presión arterial de manera dependiente de la dosis. Las de 200 mg y 400 mg de LCZ696 permitieron una reducción significativa de la presión arterial en comparación con 160 mg y 320 mg de valsartán, respectivamente. En el caso de la dosis de 100 mg de LCZ696, aunque permitió una reducción en la presión arterial en comparación con 80 mg de valsartán, la diferencia no fue significativa (tabla 1) (5, 12). Cabe destacar que el fármaco AHU377, que bloquea a la neprilisina mas no al receptor de la angiotensina II, también fue superior en comparación con el placebo en cuanto a su efecto hipotensor: -2,99 mm Hg (-4,89 a -1,09, p=0,0021) para la medida de la presión arterial diastólica y -4,20 mm Hg (-7,18 a -1,23, p=0,0057)

Tabla 1.
MEDIDA DE LAS REDUCCIONES PROMEDIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL COMPARANDO LCZ696 Y VALSARTÁN DURANTE LAS OCHO SEMANAS DE TRATAMIENTO. LAS MEDICIONES SE CORRIGIERON FRENTE A LOS VALORES DEL PLACEBO.

Presión sistólica					
Dosis LCZ696	ΔP^L (mm Hg)	Dosis Valsartán	ΔP^V (mm Hg)	$\Delta P^L - \Delta P^V$	p^a
100 mg (n=154)	-6,02	80 mg (n=163)	-4,72	-1,3	0,4000
200 mg (n=168)	-11,0	160 mg (n=163)	-5,69	-5,31	0,0006
400 mg (n=170)	-12,5	320 mg (n=163)	-6,44	-6,06	< 0,0001
X (ΔP_s)	-9,84	--	-5,62	-4,22	--
Presión diastólica					
Dosis LCZ696	ΔP^L (mm Hg)	Dosis Valsartán	ΔP^V (mm Hg)	$\Delta P^L - \Delta P^V$	p^b
100 mg (n=154)	-3,19	80 mg	-2,36	-0,83	0,4000
200 mg (n=168)	-6,14	160 mg	-3,17	-2,97	0,0023
400 mg (n=170)	-6,85	320 mg	-4,15	-2,70	0,0055
X (ΔP_d)	-5,39	--	-3,23	-2,17	--

ΔP = variación de la presión; L = LCZ696; V = valsartán; a = LCZ696 vs. valsartán para la presión sistólica; b = LCZ696 vs. valsartán para la presión diastólica. Los valores significativos se determinaron usando p< 0,05.

Diseñada y adaptada de Ruilope y colaboradores (12).

para la medida de la sistólica (12). En particular, este ensayo ha mostrado que la monoterapia con un inhibidor de neprilisina tiene un efecto ligero sobre la presión arterial (12). Infortunadamente, el estudio no reportó las dosis a las que LCZ696 y valsartán fueron más eficaces que AHU377 (5).

En todos los grupos de estudio, la presencia de efectos adversos no superó los registrados con el placebo (12). Además y como aspecto a resaltar, LCZ696 fue bien tolerado y no se reportaron casos de angioedema, lo que sugiere que la inhibición de neprilisina no conduce a la acumulación de bradiquinina, cuando se conserva la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (12). Sin embargo, los investigadores aclaran que debe confirmarse este hallazgo en estudios subsecuentes incluyendo más población de raza negra, que fue en quienes más se encontró angioedema en los estudios previos con omapatrilat (5, 12).

Hasta ahora, los resultados clínicos con este complejo supramolecular resultan alentadores para justificar la realización de grandes ensayos clínicos en diversos trastornos, especialmente hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca o renal (13). Dichos ensayos deberían incluir una suficiente proporción de pacientes de raza negra y de edad avanzada para validar todos estos resultados (5, 31).

Estudio PARAMOUNT en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada cuenta hasta con la mitad de los casos de falla cardíaca en el mundo, asociándose con una tasa alta de morbilidad y mortalidad, y hasta la fecha no existen tratamientos con resultados clínicos eficaces (9, 11, 32).

La inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina II, ha mostrado avances prometedores en el manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (11, 33, 34). La neprilisina degrada los péptidos natriuréticos biológicamente activos, incluyendo ANP, BNP y CNP, pero no es capaz de degradar al NT-proBNP (fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral), que no es un sustrato para esta enzima y es un péptido biológicamente inerte (35). Al aumentar los péptidos natriuréticos activos por la inhibición de neprilisina, se incrementa la generación de GMPc, lo que mejora la relajación miocárdica y reduce la hipertrofia (11).

La estrategia dual de inhibición de la neprilisina y bloqueo del receptor de angiotensina II en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada, se evaluó en el estudio PARAMOUNT, donde se usó el fármaco LCZ696 (11). El estudio es un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y a doble ciego, llevado a cabo en 301 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase II-III de la *New York Heart Association*, con fracción de eyección ventricular izquierda $\geq 45\%$ y NT-proBNP > 400 pg/mL. Se asignó aleatoriamente a los participantes en proporción 1:1 un tratamiento con LCZ696 o valsartán durante un periodo de 36 semanas. Los pacientes seleccionados iniciaron un tratamiento con 50 mg de LCZ696 dos veces al día o 40 mg de valsartán dos veces al día durante las dos primeras semanas y de ahí en adelante se ajustó la dosis con 200 mg de LCZ696 dos veces al día o 160 mg de valsartán dos veces al día hasta la semana 36 (11).

El objetivo primario del estudio consistió en evaluar la variación del NTproBNP (un marcador de estrés de la pared ventricular izquierda) a las doce semanas respecto al valor basal; se incluyó en el análisis a todos los pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento de los que se disponía de un valor basal y al menos una determinación posterior (11).

El NT-proBNP se redujo significativamente a las doce semanas en el grupo del LCZ696 en comparación con el grupo de valsartán (Figura 3). El LCZ696 también se asoció con mayor reducción de la presión arterial en este punto del estudio. Sin embargo, la reducción en

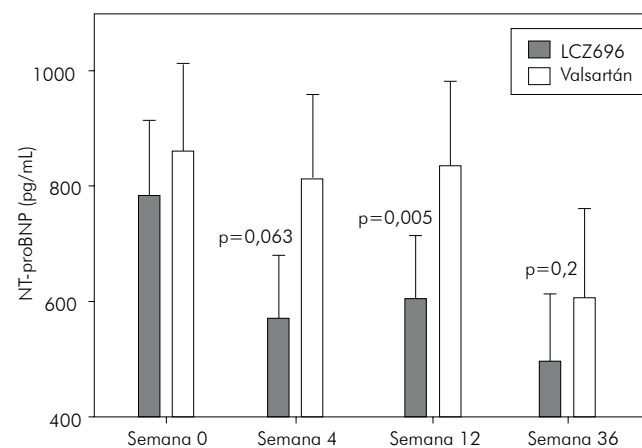


Figura 3. Cambios en los valores de NT-proBNP durante el tratamiento con LCZ696 o valsartán. Los valores significativos se determinaron usando $p < 0,05$. La gráfica ha sido diseñada y adaptada de Solomon y col. (2012) (11).

los niveles de NT-pro-BNP en el grupo LCZ696, siguió evidente aun después del ajuste de la presión arterial, y por lo tanto, podría considerarse que es independiente del efecto de la disminución de la presión sanguínea. Algo similar, pero no estadísticamente significativo, se encontró a las 36 semanas. El LCZ696 se toleró bien, con unos efectos adversos similares a los de valsartán; 22 pacientes (15%) tratados con LCZ696 y 30 (20%) tratados con valsartán presentaron uno o varios acontecimientos adversos graves (11, 33).

Aunque el estudio PARAMOUNT no se diseñó para evaluar el estado clínico cardiovascular, el fármaco LCZ696 se asoció con una reducción en el volumen de la aurícula izquierda y con más casos de mejoría de pacientes con falla cardíaca en comparación con el valsartán (13). No obstante, los investigadores aclaran que cualquier beneficio clínico debe ser confirmado de forma prospectiva en un ensayo de tamaño adecuado (33).

Por otro lado, y a pesar de estos resultados alentadores, se ha despertado cierta preocupación por el efecto que pudiesen tener los inhibidores de la neprilisina en el metabolismo de los lípidos. Los péptidos natriuréticos estimulan la lipólisis en los adipocitos humanos a través de la activación del receptor del péptido natriurético tipo A, respuesta que no es atenuada por el bloqueo del receptor adrenérgico. La infusión sistémica de péptido natriurético atrial ocasiona una elevación dependiente de la dosis en los niveles circulantes de ácidos grasos libres y glicerol, mejorando la oxidación lipídica postprandial en humanos (36).

Desde este punto de vista, los medicamentos que aumentan los niveles de péptido natriurético podrían elevar la movilización y oxidación de los lípidos, lo cual podría ser benéfico en pacientes con sobrepeso u obesos. De otra parte, la movilización excesiva de lípidos puede promover el almacenamiento graso en músculo e hígado, y, secundario a ello, resistencia a la insulina (36, 37).

Conclusiones

La inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina puede representar un enfoque terapéutico atractivo para una amplia gama de enfermedades cardiovasculares, incluidas la hipertensión, la diabetes y la insuficiencia cardíaca o renal, en el que la vasoconstricción, la sobrecarga de volumen y la activación neurohormonal desempeñan un papel en la fisiopatología.

Aunque hasta la fecha no se han presentado efectos adversos de importancia con la utilización de esta estrategia terapéutica, la realización de ensayos clínicos futuros debería incluir un tamaño de muestra adecuado, una suficiente proporción de pacientes de raza negra y personas de edad avanzada, así como su repercusión, desde el punto de vista clínico, en las enfermedades cardiovasculares a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, Ho C, Shishani K, Jaarsma T. The global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2011; 26 (4 Suppl): S5-14.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; 365 (9455): 217-23.
3. Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Colomb Cardiol.* 2007;1 3 (supl. 1):187- 5.
4. Trial watch: dual inhibition shows promise in hypertension. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9 (5): 350.
5. Waeber B, Feihl F. Blood-pressure reduction with LCZ696. *The Lancet.* 2010; 375 (9722): 1228-9.
6. Struijker-Boudier HA, Ambrosioni E, Holzgreve H, Laurent S, Mancia G, Ruilope LM, et al. The need for combination antihypertensive therapy to reach target blood pressures: what has been learned from clinical practice and morbidity-mortality trials? *Int J Clin Pract.* 2007; 61 (9): 1592-602.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105-87.
8. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2739-47.
9. Aronson D, Krum H. Novel therapies in acute and chronic heart failure. *Pharmacol Ther.* 2012; 135 (1): 1-17.
10. Paulis L, Steckelings UM, Unger T. Key advances in antihypertensive treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9 (5): 276-85.
11. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012; 380 (9851): 1387-95.
12. 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. *The Lancet.* 2012; 375 (9722): 1255-66.
13. Segura J, Salazar J, Ruilope LM. Dual neurohormonal intervention in CV disease: angiotensin receptor and Neprilysin inhibition. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22 (7): 915-25.
14. Weber MA. Vasopeptidase inhibitors. *The Lancet.* 2001; 358 (9292): 1525-32.
15. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension.* 2007; 49 (3): 419-26.
16. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998; 339 (5): 321-8.
17. 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.

18. Lee CY, Burnett JC, Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev.* 2007; 12 (2): 131-42.
19. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC, Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013; 34 (12): 886-93c.
20. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol.* 2004; 99 (2): 71-5.
21. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006; 27 (1): 47-72.
22. 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.
23. Campbell DJ. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? *Hypertension.* 2003; 41 (3): 383-9.
24. Burnett JC, Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens Suppl.* 1999; 17 (1): S37-43.
25. 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.
26. Mitchell GF, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation.* 2002; 105 (25): 2955-61.
27. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, Lin CW, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol.* 2008; 153 (5): 947-55.
28. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet.* 2000; 356 (9230): 608-9.
29. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (8): 910-3.
30. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, Liu Y, Hook DF, Hu B, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters.* 2012; 53 (3): 275-6.
31. 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).* 2010; 12 (10): 809-12.
32. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (1): 18-28.
33. Mearns BM. Phase II PARAMOUNT trial of LCZ696. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9 (11): 612.
34. Crunkhorn S. Trial watch: dual-acting combination meets heart failure end point. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11 (10): 740.
35. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (3A): 3-8.
36. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Franke G, et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (6): 3622-8.
37. Birkenfeld AL, Adams F, Schroeder C, Engeli S, Jordan J. Metabolic actions could confound advantageous effects of combined angiotensin II receptor and neprilysin inhibition. *Hypertension.* 2011; 57 (2): e4-5.