

# Inmunización frente a la angiotensina II

Vacuna terapéutica para la hipertensión arterial

Informe de síntesis de tecnología emergente

Immunisation against angiotensin II. A therapeutic vaccine against arterial hypertension. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-15

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



# Inmunización frente a la angiotensina II

Vacuna terapéutica para la hipertensión arterial

Informe de síntesis de tecnología emergente

Immunisation against angiotensin II. A therapeutic vaccine against arterial hypertension. *Executive abstract*

Aguado Romeo, María José

Inmunización frente a la angiotensina II. Vacuna terapéutica para la hipertensión arterial. María José Aguado Romeo, Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

32 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Hipertensión arterial / prevención y control 2. Hipertensión arterial / tratamiento 3. Angiotensina / antagonistas e inhibidores I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia y Tecnología

**Autores:** María José Aguado Romeo y Aurora Llanos Méndez

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-61-6

NIPO: 477-10-014-1

Depósito Legal: SE-6246-2010

Imprime: Artes Gráficas SERVIGRAF, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Inmunización frente a la angiotensina II

Vacuna terapéutica para la  
hipertensión arterial

Informe de síntesis de tecnología  
emergente

Immunisation against angiotensin  
II. A therapeutic vaccine against  
arterial hypertension. *Executive  
abstract*



# Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.





# Índice

Puntos clave.....	9
Executive abstract .....	11
Introducción Descripción de la tecnología.....	13
Características clínicas .....	15
Justificación y Objetivos.....	17
Metodología .....	19
Resultados .....	21
Aspectos económicos .....	27
Referencias .....	29
Anexos .....	31



# Puntos clave

- La relevancia clínica de la hipertensión arterial (HTA) no reside tanto en sus características como enfermedad, como en su alta prevalencia (25% de los individuos mayores de 18 años y el 50% de los mayores de 65 años) y en el incremento del riesgo de padecer enfermedades vasculares graves que conlleva su falta de control.
- Una vacuna terapéutica para la HTA se perfila como una potencial estrategia para conseguir un mejor control de las cifras de presión arterial y una mayor adherencia al tratamiento de los pacientes. Éstos necesitarían la administración vía subcutánea del producto una vez cada varias semanas en lugar del tratamiento actual que es diario y en muchas ocasiones de varios fármacos.
- Se ha recuperado un único ensayo clínico controlado (ECC) (fase II), de alta calidad metodológica, que aborda el estudio de la eficacia y seguridad de la vacuna (CYT006-AngQb) para el tratamiento de la hipertensión arterial moderada (<sup>3</sup>140/90 mmHg). También se analizan los resultados obtenidos con dos dosis diferentes (100 µg y 300 µg).
- El estudio evaluado se ha realizado en una población pequeña (72 pacientes) y un seguimiento corto (8 meses).
- Se describe eficacia con la administración de 300 µg consiguiendo una reducción significativa de la presión arterial (PA) fundamentalmente durante las primeras horas del día, momento en el que el sistema renina-angiotensina es más activo y se producen más eventos cardiovasculares.
- La vacuna CYT006AngQb es eficaz en el control de la HTA en la que el sistema de control renina-angiotensina-aldosterona se vea involucrado. No hay datos disponibles en la HTA severa y la HTA primaria dado que los ECC están en fase ejecución. La administración de CYT006-AngQb se muestra segura y bien tolerada. Produce efectos adversos leves, transitorios y fundamentalmente locales en el punto de la administración.
- La inmunización activa (formación de anticuerpos anti-angiotensina II) tiene una duración de 2-3 semanas, por lo que es necesario la administración de dosis recordos transcurrido este tiempo.
- El trabajo incluye un número muy reducido de mujeres y no aporta datos desagregados por sexo. Dada la relevancia la HTA en la mujer como factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y diabetes, así como, el más difícil control de las cifras de PA (comparado con el que se consigue en varones) hace imprescindible incluir un mayor número de mujeres en los ECC en ejecución.

- La vacunación puede dar una sensación de falsa seguridad a los pacientes y pueden prestar una menor atención y control a otros factores de riesgo cardiovasculares.

# Executive abstract

**Title:** Immunisation against angiotensin II. A therapeutic vaccine against arterial hypertension.

**Authors:** Maria José Aguado, Aurora Llanos Méndez

## Key points

- The clinical relevance of arterial hypertension (AHT) does not lie so much in its characteristics as a disease, but rather in its high prevalence (25% of individuals over 18 years of age and 50% of those over 65 years of age) and in the increased risk of suffering serious vascular diseases associated with its lack of control.
- A therapeutic vaccine for AHT is outlined as a potential strategy to obtain better control of arterial pressure and greater compliance with the treatment by the patients. These would need the subcutaneous administration of the product once every few weeks instead of the current treatments that are daily, and in many cases with several drugs.
- Only one controlled clinical trial (CCT) (phase II) was recovered that had high methodological quality, and which studied the effectiveness and safety of the vaccine (CYT006-AngQb) for the treatment of moderate arterial hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg). In addition, the results obtained with two different doses were analysed (100  $\mu$ g and 300  $\mu$ g).
- The assessed study was made in a small population (72 patients) and had a short follow-up (8 months).
- Effectiveness with the administration of 300  $\mu$ g was described, obtaining a significant reduction of the arterial pressure (AP) basically during the first hours of the day, the time at which the renin-angiotensin system is more active and more cardiovascular events take place.
- The CYT006-AngQb vaccine is effective in the control of AHT in which the renin-angiotensin-aldosterone control system is involved. There are no data available for severe AHT and primary AHT since the CCT are in the execution phase. The administration of CYT006-AngQb was shown to be safe and well tolerated. It produced slight, transitory and fundamentally local adverse effects at the point of administration.
- The active immunization (formation of anti-angiotensin II antibodies) lasts for 2-3 weeks, which is why it must be remembered to re-administer the dose after this time.
- The work included a very small number of women and thus did not contribute data broken down by gender. Given the importance of AHT

in women as a risk factor for cardiovascular diseases and diabetes, as well as the more difficult control of the AP (compared with that obtained in men), make it essential to include a greater number of women in the CCTs underway.

- The vaccination can give a sensation of false security to the patients, who may then give less attention and control to other cardiovascular risk factors.

# Introducción

## Nombre de la tecnología

CYM006-AngQb (llamada hasta ahora sólo AngQb)  
Vacuna terapéutica para la hipertensión arterial.

## Descripción de la tecnología

Inmunización activa para desarrollar anticuerpos contra la angiotensina II. Para ello, se conjuga químicamente la angiotensina II con partículas recombinantes virus like derivadas del RNA-fagoQ<sup>3</sup> β.

Su administración induce la formación de anticuerpos específicos que se unirían a la angiotensina II circulante en el plasma contrarrestando su efecto sobre los vasos sanguíneos reduciéndose con ello las cifras de PA.

El hidróxido de aluminio es el adyuvante de la formulación.

Su administración se realiza mediante inyección subcutánea con el objetivo de que sean pocas (aun por determinar) las administraciones anuales necesarias.

## Estado de desarrollo de la tecnología

Ensayos clínicos en fase II

## Tecnologías alternativas

Tratamiento farmacológico con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores tipo I de la angiotensina II (ARAI).

Otros fármacos empleados son los diuréticos, los betabloqueantes, anticálcicos y vasodilatadores.





# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Tratamiento

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio

## Indicaciones

Pacientes con hipertensión arterial grado 1 (PA<sup>3</sup>140/90 mmHg)<sup>2</sup>.

La tecnología que evaluamos actúa únicamente sobre el sistema renina-angiotensina. Este sistema participa como mecanismo de regulación de la PA de acción intermedia (minutos) y a largo plazo (horas-días).

## Número de pacientes

La HTA es una condición muy frecuente, presenta una prevalencia considerable en los países desarrollados, afectando a casi el 40% de los adultos<sup>3,4</sup>.

En España, la HTA también constituye un problema de salud pública, su prevalencia en adultos, mayores de 18 años, es aproximadamente de un 35%, llegando al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años. Afecta a unos 10 millones de sujetos adultos. Aproximadamente, de 54.000 muertes totales anuales ocurridas en la población española de edades medias, unas 17.000 son atribuibles a presión arterial elevada (<sup>3</sup>200 mmHg de presión sistólica), es decir, algo más del 30% de las defunciones<sup>5,6</sup>.

La prevalencia de la HTA en España ha variado poco en las últimas décadas y en los últimos años podríamos estar asistiendo a un repunte en su incremento motivado por un progresivo envejecimiento de la población y por el importante aumento de la obesidad<sup>6</sup>.



# Justificación y Objetivos

La HTA es un problema sanitario de primer orden por su alta prevalencia y su condición de importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, accidentes vasculares encefálicos, insuficiencia renal crónica. También en los pacientes hipertensos se puede producir una alteración de la curva de tolerancia a la glucosa lo cual predispone al padecimiento de diabetes mellitus con el consiguiente deterioro de la calidad de vida de estos enfermos.

La HTA es una enfermedad silente con poca sintomatología por lo que su diagnóstico es difícil y en general tardío, cuando ya se han producido daños en los órganos diana (cerebro, corazón y riñones).

Sólo un tercio de los pacientes con HTA presentan controlados sus valores de presión arterial. Los principales motivos que pueden explicar, al menos en parte, la elevada proporción de pacientes con hipertensión arterial no controlada son diagnósticos y prescripciones inadecuadas y la baja adherencia a los tratamientos farmacológicos, en general motivada por los efectos colaterales de los medicamentos y la toma de medicación por tiempo prolongado en ausencia de síntomas.

El beneficio potencial de cualquier terapéutica antihipertensiva reside en la capacidad de reducir la probabilidad de padecer una complicación cardiovascular mortal o no mortal mediante el descenso de las cifras de PA inferiores a 140/90 mmHg en todos los pacientes con más de 18 años o menores si padecen diabetes, enfermedades cardiovasculares o insuficiencia renal.

De ahí el interés de la vacuna contra la HTA que evaluamos.

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

En este caso, el objetivo específico se centró en valorar la eficacia y seguridad de la vacuna para la hipertensión arterial.



# Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados en las siguientes bases de datos (sin límite de fecha hasta noviembre de 2008): MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>)

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y la versión española de CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*).



# Resultados

## Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se recuperaron 14 referencias bibliográficas de las fuentes investigadas después de eliminar duplicados. Tras la primera fase de lectura de título y resumen, se excluyeron 6 revisiones narrativas, 4 trabajos que no trataban específicamente el tema de investigación, 1 editorial y 1 estudio controlado en fase I. Se seleccionaron para la lectura completa del texto 2 artículos.

Únicamente se consideró un artículo para su evaluación crítica, un ECC en fase II7. El otro trabajo se eliminó por ser una revisión narrativa.

## Descripción del estudio

El ECC evaluado fue un estudio controlado en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de buena calidad metodológica. Se realizó un análisis por intención de tratar con los resultados de seguridad y titulación de anticuerpos y un análisis por protocolo con el resto de resultados7.

El objetivo de este estudio fue conocer la eficacia y la seguridad de la vacuna CYT600-AngQb en el tratamiento de la HTA media- moderada.

Para ello, los autores incluyeron en el estudio una población (n=72) de hombres y mujeres (sin posibilidad de gestación bien por haber sido esterilizadas quirúrgicamente o por ser postmenopáusicas) entre 18 y 65 años y con HTA media-moderada (<sup>3</sup>140 mmHg de presión sistólica y <sup>3</sup>90 mmHg en la diastólica)2 de nuevo diagnóstico o en tratamiento en los que su inclusión en el estudio no supusiera ningún riesgo para el paciente dado que deberían abandonar su medicación al menos quince días.

Consideraron un grupo control de 24 pacientes a los que se les administró un placebo y dos grupos intervención. En uno de ellos (G11: 24 pacientes) se evaluó una dosis de 100 µg de CYT006-AngQb y en el otro (G12:24 pacientes) se evaluó una dosis de 300 µg de CYT006-AngQb.

El producto se administró de forma subcutánea en las semanas 0, 4 y 12. La tercera inyección se administró según el criterio de un comité de seguridad sólo en aquellos pacientes en los que el título de anticuerpos anti-angiotensina II fuera inferior al 25% de la titulación conseguida después de la segunda inyección.

# Principales resultados

Los autores realizaron dos estudios, uno de seguridad y tolerancia y otro sobre los efectos farmacodinámicos (inmunización y efectos sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona) de la vacuna CYT006-AngQb.

El seguimiento de los pacientes fue de 8 meses tras la finalización de las 16 semanas necesarias para la administración de las tres dosis de la vacuna y 4 semanas de control inmediato. Se realizaron un total de 11 visitas médicas durante estas semanas.

Durante el estudio se produjeron 5 abandonos, ninguno en el grupo control, 2 en el GI1 (100 µg) y 3 en el GI2 (300µg). No se especificaron las causas de los abandonos.

## 1. Eficacia

Los resultados sobre la eficacia de la vacuna CYT006-AngQb se obtuvieron de los datos obtenidos de 22 pacientes del GI1 (100µg) y 21 del GI2 (300µg).

### 1.1 - Control de la presión arterial

Se realizó la medición de la PA (monitor Spacelabs 90217 Ultralite ABP) cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche y se calcularon sus cifras medias cada 24 horas.

Se observó un descenso en las cifras de PA diastólica en los dos GI ( $p=0,0041$ ).

En el GI2 (300 µg) la diferencia entre los cambios de PA basal y la PA media en la semana 14 fue -9.0 mmHg para la PA sistólica ( $p=0,015$ ) y -4.0 mmHg para la PA diastólica ( $p=0,0064$ ).

Los datos del control diario de la PA en el GI2 mostró una reducción estadísticamente significativa de la PA media a primera hora de la mañana (0500h-0800h) con relación a la PA del GC, con valores de -25 mmHg en la PA sistólica ( $p<0001$ ) y de -13 mmHg para la PA diastólica ( $p=0,0035$ ).

No se aportaron datos sobre los cambios de PA en posición supina y sedestación o la hipotensión ortostática.

### 1.2 - Efectos farmacodinámicos

En cada visita médica se realizó un examen físico, electrocardiograma, análisis hematológico y bioquímico en las semanas 0, 4, 12, 16 (incluyendo la titulación de anticuerpos anti-angiotensina II) y análisis de orina (proteinuria). Las concentraciones plasmáticas de renina activa se midieron en situación basal y cada 2 semanas después de la administración de cada dosis de la vacuna.



### 1.2.1 - Inmunización

Todos los pacientes que recibieron AngQb respondieron con títulos elevados de anticuerpos IgG anti-angiotensina II después de la primera administración. Se observó un importante refuerzo después de la segunda dosis de AngQb pero fue reversible en una media de 2-3 semanas (IC95%=2,8-3,7) por lo que todos los pacientes recibieron la tercera dosis prevista.

Ninguno de los pacientes del GC desarrolló anticuerpos anti-angiotensina II.

El título de anticuerpos anti-angiotensina II fue significativamente mayor en el GI2 (300 µg) que en el GI1 (100 µg) ( $p=0,0098$ ).

La vida media del título de anticuerpos anti-angiotensina II después de la tercera inyección fue de 17 semanas (IC95%=15-17) sin diferencias significativas entre los dos GI.

La monitorización sanguínea de subpoblaciones celulares inmunes en la semana 0 y 1 después de la administración de la vacuna para identificar signos silentes de patología inmune no mostró ningún cambio con relevancia clínica.

### 1.2.2- Efectos sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona

Se realizó la media de las concentraciones de renina plasmática obtenidas ya que éstas se correlacionan con su actividad plasmática.

No existieron cambios significativos entre el grupo control y los grupos intervención, sin embargo se objetivó un incremento en la media de las medidas de renina en la semana 14 respecto a la basal [de 5,1 a 6,2 pg/mL ( $p=0,02$ )] en el grupo al que se le administraron 300 µg, hallazgo que coincidió con la reducción de la PA.

## 2. Seguridad y tolerancia

Una población de 24 pacientes se consideró suficiente para la obtención de resultados en este objetivo según el análisis por intención de tratar realizado por los autores.

Se realizó un registro de los efectos secundarios descritos por el paciente en cada una de las visitas así como control electrocardiográfico y control analítico de sangre y orina.

Los efectos adversos locales fueron frecuentes (155 en el GC, 253 en el GI1 y 234 en el GI2), transitorios y sin diferencias significativas entre los pacientes a los que se les administró placebo y a los que se les administró la vacuna. El efecto más habitualmente descrito fue el eritema en el lugar de la inyección en 20 pacientes en el GC (83,3%); 24 pacientes en el GI1(100%); y 22 pacientes en el GC2 (91,7%) sin diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,15$ ).

Los efectos adversos sistémicos fueron reacción catarral, febrícula y fiebre a las pocas horas de la administración, y los sufrieron el 21% de los participantes (10 pacientes de los cuales 3 fueron del GI1 y 7 fueron GI2). Dichos síntomas se resolvieron en 1-2 días después de la inyección. No se describieron cambios electrocardiográficos ni alteraciones analíticas en las muestras de sangre y orina de ninguno de los pacientes.

El resto de efectos adversos descritos durante los 8 meses de seguimiento no estuvieron relacionados con la administración de la vacuna.

## Limitaciones y desventajas

Es un estudio realizado sobre una población pequeña (72 pacientes) y con un seguimiento corto (8 meses).

Los datos fueron obtenidos fundamentalmente de una población masculina, donde sólo se incluyeron dos mujeres en el grupo control, 4 en un grupo intervención y una en el segundo grupo intervención. Obtener datos desagregados es complejo pero en el momento actual y con los conocimientos actuales sobre la diferente etiopatogenia de la HTA entre hombres y mujeres, su diferente influencia como factor de riesgo de la patología cardiovascular entre hombres y mujeres, así como, la distinta respuesta a las medidas farmacológicas determinadas por el sexo de los pacientes, hace necesario desarrollar estudios en el que el número de mujeres incluidas sea mayor, dado que puede modificar los resultados obtenidos hasta el momento.

Por otra parte y refiriéndonos a la inmunización conseguida con la vacuna, los anticuerpos inducidos contra la angiotensina II plasmática poseen una vida media prolongada, no existen datos sobre como revertir total y rápidamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), ni sobre los efectos dosis respuesta de la inhibición parcial del RAAS, así como sobre la seguridad a largo plazo.

Los resultados obtenidos son de pacientes con hipertensión moderada pero no existen aún resultados de los estudios iniciados sobre el efecto de la vacuna en el control de la hipertensión grave o en la hipertensión esencial.

La HTA es un factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares pero no el único. La vacunación puede dar una sensación de falsa seguridad y abandonar el control de los demás factores de riesgo cardiovascular (el hábito tabáquico, la dislipemia, la diabetes, la obesidad, hábitos alimenticios, el sedentarismo) con lo que los resultados esperados no serían tan satisfactorios.

## Estudios en marcha

En el momento actual existen en marcha tres ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego.

1. Safety and efficacy study of angiotensina therapeutic vaccine in subjects with mild to moderate hypertension. ECC en fase II realizado por Protherics Encorium, Ltd.
2. Study to evaluate safety and tolerability, pharmacodynamic effects and exploratory efficacy of a vaccine against essential hypertension. ECC en fase II realizado por Cytos Biotechnology AG.
3. Safety, tolerability and efficacy of a vaccine against essential hypertension. ECC en fase II realizado por Cytos Biotechnology AG.



# Aspectos económicos

## Estudios de evaluación económica

No se han recuperado estudios que evalúen desde el punto de vista económico esta vacuna terapéutica.

## Coste por unidad y precio

Por determinar



# Referencias

1. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, Cecil MA. Tratado de Medicina Interna. 19 ed. V.1. México: Interamericana, 1994. p 290-300.
2. European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampoli S, Hense HW, Joffres M. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA.* 2003;289:2363-9.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; 365:217-23.
5. Coca A. Epidemiología de la hipertensión arterial y situación actual del control de presión en España. *Nefrología.* 2000;20:36.
6. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión.* 2005;22:353-62.
7. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfiser T, Ignatenko S, Volk HD, Stoker H, Müller P, Jennings GT, Wagner F, Bachmann MF. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet.* 2008;371:821-27.





# Anexo 1

## Estrategia de búsqueda

### MEDLINE

#1. vaccine {no related terms}	1172
#2. immunisation {no related terms}	433
#3. 1 or 2	1602
#4. hypertension {no related terms}	6718
#5. angiotensin ii {no related terms}	1104
#6. 4 or 5	7735
#7. 6 and 3	1
#8. AngQb.mp. [mp=title, abstract, full text, caption text]	6

### EMBASE

#1. ('vaccine'/exp OR 'vaccine')	65.930
#2. ('immunisation'/exp OR 'immunisation')	43.054
#3. #1 OR #2	79.691
#4. ('hypertension'/exp OR 'hypertension')	127.903
#5. ('angiotensin'/exp OR 'angiotensin')	12.919
#6 #4 OR #5	135.220
#7 #3 AND #6	962
#8. AngQb	9



9 788496 990616

Precio: 10 €