



## VACUNA PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: UNA NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA?

**Palabras claves:** hipertensión arterial, angiotensina II, vacuna

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores tipo I de la angiotensina II (ARA II) han logrado resultados muy buenos.

Sin embargo, solo un tercio de los pacientes con hipertensión presentan controlados sus valores de presión arterial. En adición a un diagnóstico y prescripción inadecuada, la baja adherencia al tratamiento prescrito es la principal razón de la elevada proporción de pacientes con hipertensión arterial no controlada.

Los factores claves que afectan la adherencia de los pacientes incluyen la presencia de efectos colaterales y la toma de medicación por tiempo prolongado en ausencia de síntomas.

La inmunización activa para inducir anticuerpos contra la angiotensina II podría simplificar el tratamiento. Un régimen ideal debería ser una pocas inyecciones por año, la comodidad debería mejorar la adherencia al tratamiento.

Tissot A. y col. investigaron la seguridad y eficacia de la CYT006-AngQb (referida desde aquí como AngQb), una vacuna basada en una partícula virus-like, dirigida a la angiotensina II para reducir la presión arterial ambulatoria, que en el 2007 ha reportado resultados en estudios preclínicos y una fase I de estudio clínico. La AngQb es una vacuna conjugada, compuesta por angiotensina II químicamente unida a partículas recombinantes virus-like derivadas del RNA-fago Q $\beta$ . Las pruebas iniciales muestran que la vacuna fue segura, bien tolerada, e induce un elevado título de anticuerpos específicos anti-angiotensina II.

La fase clínica IIa del estudio se realizó en forma multicéntrica, doble ciego, randomizado, placebo controlado, en 72 pacientes con hipertensión leve a moderada, que recibieron inyecciones subcutáneas de 100  $\mu$ g CYT006-AngQb (n=24), 300  $\mu$ g CYT006-AngQb (24), o placebo (24), en las semanas 0, 4, y 12. Monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas fue realizado antes del tratamiento y en la semana 14. Los resultados primarios fueron de seguridad y tolerabilidad. Encontraron los siguientes resultados: 2 pacientes en el grupo 100  $\mu$ g, 3 en el grupo 300  $\mu$ g, y ninguno del grupo placebo discontinuaron el estudio. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad; análisis de eficacia no incluyeron a los 5 que discontinuaron el estudio, que no presentaban datos en la semana 14. Se reportaron 5 eventos adversos serios (2 en el grupo 100  $\mu$ g, 2 en el grupo 300  $\mu$ g, y 1 en el grupo placebo); ningunos fueron relacionados con el tratamiento. La mayoría de los efectos adversos fueron leves, como reacciones transitorias en sitio de la inyección.

Síntomas leves y transitorios simil influenza fueron vistos en 3 pacientes en el grupo 100 µg, 7 en el grupo 300 µg, y ninguno en el grupo placebo. En el grupo 300 µg, se logró una reducción de la presión arterial ambulatoria diurna promedio en la semana 14 de -9,0/-4,0 mm Hg comparada con el placebo ( $p=0,015$  para la sistólica y  $0,064$  para la diastólica). La dosis de 300 µg redujo la presión arterial a la mañana temprano comparado con el placebo (cambio a las 8 hs de -25/-13 mm Hg;  $p<0,0001$  para la sistólica,  $p=0,0035$  para la diastólica).

En base a estos resultados se interpreta que la inmunización con CYT006-AngQb no fue asociada con eventos adversos serios; la mayoría de los mismos fueron respuestas locales o sistémicas similares a las observados con otras vacunas. La dosis de 300 µg redujo la presión arterial en pacientes con hipertensión leve a moderada durante el día, especialmente a la mañana temprano.

Estos hallazgos preliminares sugieren que la vacunación contra un péptido endógeno vasoactivo es segura y puede reducir la presión arterial en pacientes hipertensos. Sin embargo, este estudio fue pequeño y corto para detectar respuestas autoinmunes. Además, la prolongada vida media de los anticuerpos antiangiotensina II es un arma de doble filo: El potencial beneficio de una vacuna para pacientes que no adhieren a la medicación podría resultar en un riesgo para la vida cuando se requiere una activación completa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La capacidad de revertir completa y rápidamente la inhibición del RAAS, estudios de dosis-respuesta de la inhibición del RAAS por inmunización parcial, y la seguridad a largo plazo son las mayores incógnitas que deberían aclararse antes de iniciar grandes estudios clínicos para confirmar la eficacia y seguridad de esta interesante estrategia.

MAR-08

#### **Bibliografía:**

1. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, Volk HD, Stocker 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 Mar 8;371(9615):821-7.