

Evaluación de la guanfacina en la hipertensión arterial esencial estable.

HORACIO SLAFER, CRISTINA MORALEJO*, MARTA BARONTINI, ANTONIO MANCINI, RICARDO BARBIERI, ADRIANA KLEIMAN

Hospital General de Agudos P. Piñero, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dirección para separatas: Hospital General de Agudos P. Piñero, Varela 1300, (1406) Buenos Aires, Argentina

Con el objeto de comprobar los efectos terapéuticos e indeseables de la guanfacina (G), así como la supuesta disminución del tono simpático que los origina, se estudiaron 13 pacientes: 4 con presión arterial diastólica (PAD) leve (90-104 mmHg), 7 moderada (105-114 mmHg) y 2 severa (>115 mmHg). Todos los pacientes cumplieron dos períodos de tratamiento; el primero de dos semanas con placebo y el segundo de diez semanas con droga. La dosis inicial de G fue de 1 mg, y se aumentó a 2 mg en los casos en que no se hubiera logrado la normotensión. En los casos en que con esta última dosis tampoco se logró cifras tensionales inferiores a 140 mmHg para la presión arterial sistólica (PAS) y 90 mmHg para la PAD, se asoció clortalidona 50 mg/día. El ensayo se realizó con diseño de simple ciego. En ambos períodos se efectuaron controles de presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) en decúbito supino y en posición de pie. Al finalizar el período placebo y la segunda semana con G se efectuaron en 5 pacientes test ergométrico y dosaje de catecolaminas. Además en todos los casos se realizaron ECG, radiografías de tórax, análisis bioquímicos, F de O y se consignó el peso y la talla. Los métodos estadísticos utilizados fueron análisis de varianza con separación por bloques, test t de Dunnett y test de la menor diferencia significativa. Los valores promedios al finalizar el período placebo de la PAS y PAD fueron de 156,9 mmHg y de 104,6 mmHg respectivamente, y luego de diez semanas de tratamiento con G fueron de 130,4 mmHg ($p < 0,01$) para la PAS y de 82,7 mmHg ($p < 0,01$) para la PAD. La respuesta de la FC y de la PA a la prueba de esfuerzo no sufrió modificaciones después de dos semanas de tratamiento activo, excepto en el postesfuerzo, donde la PAS alcanzó un descenso significativo ($p < 0,01$). Las catecolaminas tuvieron

una elevación menor durante el período de G, respecto del período placebo, pero ésta no alcanzó significancia estadística. Los trastornos secundarios fueron frecuentes (6 pacientes) pero de escasa relevancia, no siendo necesario suspender la droga en ningún caso. El potente efecto hipotensor que se logra con una dosis pequeña de G (1 ó 2 mg), que sólo provoca leves efectos indeseables, y su prolongada acción (que permite indicarla en una sola toma diaria), hacen de esta monodroga un eficaz agente hipotensor en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

La actividad simpática se establece, en última instancia, a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos postsinápticos por los neurotransmisores volcados en la última sinapsis, entendiendo como tal la hendidura que se encuentra entre la terminación de la neurona postganglionar y la célula efectora. Las células efectoras principales en la regulación de la presión sanguínea son la fibra muscular lisa vascular y la fibra muscular estriada cardíaca.

Los neurotransmisores actúan a nivel de la sinapsis como mediadores químicos de la actividad nerviosa. Las catecolaminas naturales, especialmente la noradrenalina, son los neurotransmisores más abundantes a nivel de la última sinapsis adrenérgica.

Los receptores adrenérgicos actualmente mejor conocidos son los denominados α_1 , α_2 , β_1 y β_2 , y es a través de su estimulación por los neurotransmisores naturales que se ejerce la actividad simpática. Se ubican en la pre y postsinapsis del sistema nervioso simpático, tanto en su porción central como periférica. Los receptores α_2 están ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso, pero son especialmente abundantes a nivel de los centros simpáticos ubicados en el tallo cerebral

y en el asta lateral de la médula espinal. La estimulación de los receptores alfa₂ presinápticos por la noradrenalina da lugar a un mecanismo de retroalimentación negativa, es decir que su activación por dicha catecolamina produce una disminución de su secreción. La guanfacina es un agonista simpático parcialmente selectivo que estimula preferentemente los receptores alfa₂ y por lo tanto provoca una disminución en la liberación de noradrenalina a nivel central, y al no tener prácticamente efectos sobre los receptores alfa₁ periféricos, no produce el aumento de la fuerza contráctil de la célula muscular vascular y cardíaca que sí provoca la noradrenalina (agonista natural puro no selectivo de los receptores alfa₁ y alfa₂).

La investigación farmacológica busca persistentemente medicamentos hipotensores inéditos capaces de bloquear los mecanismos que producen o mantienen la hipertensión arterial, o drogas que con similares efectos hipotensores a otras ya conocidas, relativicen sus efectos secundarios. Este último es el caso de la guanfacina que, con parecidas propiedades terapéuticas a la clonidina, tiene efectos indeseables de menor importancia y que, por su vida media plasmática y tisular más prolongada, permite su administración en una sola toma diaria. Por otro lado, evita o disminuye el efecto rebote a que puede dar lugar la supresión brusca de la clonidina.^{1,2} Todas estas características de la droga mejoran la adhesión del paciente a un tratamiento hipotensor. La guanfacina actúa entonces disminuyendo la liberación de las catecolaminas mediante su efecto agonista sobre los receptores alfa₂, y por esta razón este fármaco pertenece al grupo de los inhibidores simpáticos centrales.

Este ensayo a simple ciego está dirigido a comprobar tanto los efectos terapéuticos como los indeseables de la guanfacina, así como la supuesta disminución del tono simpático que los ocasiona. Para ello hemos estudiado la acción hipotensora

de esta monodroga sobre la presión arterial y los índices clínicos y bioquímicos que traducirían el grado de actividad simpática comparados con un período placebo.

MATERIAL Y METODO

Población

Se conformó originariamente con 25 pacientes hipertensos esenciales leves, moderados y severos, así clasificados de acuerdo a su presión diastólica (Tabla 1). De estos 25 pacientes ambulatorios no se incluyeron 9, porque dada la repercusión orgánica de su hipertensión no podían ser sometidos a un período placebo (angina de pecho evolutiva o severamente limitante, insuficiencia cardíaca, secuela de necrosis de miocardio, arritmias complejas, compromiso vascular cerebral severo, hepático o renal).

La población quedó compuesta por 16 pacientes, de los cuales 3 desertaron por razones desconocidas, uno después de finalizado el período placebo y los otros dos después de las dos primeras semanas de tratamiento activo. Se trataba de mujeres entre 40 y 54 años de edad (promedio 46,3) que presentaban hipertensión arterial moderada en dos casos y en uno hipertensión arterial severa de acuerdo a su presión diastólica (Tabla 1). Los valores de tensión arterial y frecuencia cardíaca de estas pacientes están resumidos en el Cuadro I.

Tabla 1
Clasificación de la hipertensión de acuerdo a la presión diastólica

HTA	TAD (mmHg)
Leve	90-104
Moderada	105-114
Grave	>115

Cuadro I
Respuesta de la tensión arterial y frecuencia cardíaca en los tres casos que no completaron el ensayo

Casos	Inicial			Período placebo			Período dos semanas con guanfacina 1 mg			
	TAS	TAD	FC	TAS	TAD	FC	TAS	TAD	FC	
Acostado	I	180	110	68	182,5	110	77	170	105	84
	II	150	100	76	147,5	97,5	77,5	—	—	—
	III	190	120	99	180	120	87	152,5	102,5	78
De pie	I	190	110	71	180	105	86	175	105	87
	II	150	110	80	155	105	81	—	—	—
	III	180	120	88	180	122,5	89	160	107,5	80

Descartados estos tres casos, la población que completó este ensayo fue de 13 pacientes hipertensos esenciales, 6 hombres y 7 mujeres, con edades entre 30 y 65 años (promedio 46). En las Tablas 2, 3 y 4 se describen algunas características de la población en estudio.

Método

El ensayo se realizó con diseño de simple ciego. El mismo se dividió en dos períodos, el primero de los cuales consistió en la administración de un placebo durante dos semanas. Durante el segundo período se administró guanfacina (10 semanas). En ambos períodos se efectuaron controles semanales de presión arterial y frecuencia cardíaca; ambos

Tabla 2
Presunta antigüedad de la HTA

Cantidad de pacientes					
Antigüedad					
Desconocida	2 a 3 meses	5 a 6 años	15 años	37 años	Total
6	2	3	1	1	13

Tabla 3
Clasificación de la HTA

Cantidad de pacientes			
HTA leve	HTA moderada	HTA severa	Total
4 (30,8%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	13 (100,0%)

Tabla 4
Fondo de ojo

Cantidad de pacientes					
Normal	Angiopatía grado				Total
	I	II	III	IV	
4	4	4	1	0	13

parámetros se determinaron a los 15 minutos de mantener al paciente en decúbito supino y luego de 2 minutos de adoptar la posición de pie. Las mediciones tensionales se efectuaron con esfigmomanómetro de mercurio, combinando el método palpatorio y auscultatorio y determinando la tensión arterial sistólica por los ruidos de la fase I de Korokotoff y la diastólica por los ruidos de la fase IV.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Período placebo (Tabla 5)

Todos los pacientes recibieron placebo (medio comprimido) en una sola toma diaria, antes de acostarse, durante dos semanas, previa supresión de toda medicación antihipertensiva durante los 15 días previos al comienzo del ensayo.

Período guanfacina (Tabla 5)

Dosis inicial: Todos los pacientes comenzaron el período de droga con 1 mg de guanfacina (medio comprimido) administrado en una sola toma diaria antes de acostarse.

Ajuste de la dosis: Después de la primera semana, en los casos en que no se alcanzó la meta propuesta (tensión arterial diastólica igual o menor de

Tabla 5
Esquema de tratamiento

	Semanas	Tratamiento	
Primer período	1 ^a	Placebo	
	2 ^a	Placebo	Test ergométrico y dosaje de catecolaminas
Primer subperíodo	3 ^a	1 mg guanfacina	
	4 ^a	1 ó 2 mg guanfacina	Test ergométrico y dosaje de catecolaminas
Segundo período	5 ^a	1 ó 2 mg guanfacina ó 2 mg guanfacina + 50 mg de clortalidona	
	12 ^a	Idem	

90 mmHg) se aumentó la dosis a 2 mg de guanfacina (un comprimido) en una sola toma diaria antes de acostarse.

Agregado de diurético: Al iniciar la tercera semana de tratamiento (quinta semana del ensayo) se asoció clortalidona 50 mg/día en una sola toma diaria por la mañana, a todos aquellos casos en que no se hubiera alcanzado los 140/90 mmHg con 2 mg de guanfacina.

Dosaje de catecolaminas plasmáticas

Se dosó adrenalina, noradrenalina y dopamina a los primeros 5 pacientes, 2 hombres y 3 mujeres, luego de 30 minutos de reposo en decúbito supino y de 2 minutos en posición de pie. Las muestras se obtuvieron finalizadas las dos semanas de placebo y las dos primeras semanas de tratamiento con guanfacina (Tabla 5).

Para el método empleado (radioenzimático de Da Prada y Zucher³ modificado por Armando, Levin y Barontini⁴), los valores normales luego de 30 minutos de reposo son, para la noradrenalina, de 235 ± 24 pg/ml, para la adrenalina de 84 ± 13 pg/ml y para la dopamina de 40 ± 20 pg/ml.

Test ergométrico

En los 5 pacientes en que se realizaron dosajes

de catecolaminas, a continuación se les efectuó test ergométrico. Este estudio se repitió al finalizar el período placebo y después de las dos primeras semanas de recibir guanfacina.

Las muestras de sangre venosa para dosar catecolaminas se obtuvieron antes de iniciar la prueba, en posición acostada y de pie, durante la carga máxima y a los 20 minutos del postesfuerzo (Tabla 5).

Estudios complementarios

En todos los casos se efectuaron análisis bioquímicos, fondo de ojo, electrocardiograma, radiografía de tórax, y se consignó el peso y la talla.

Métodos estadísticos

Los signos vitales fueron analizados mediante un análisis de varianza con separación por bloques, comparándose los valores medios de las semanas bajo tratamiento activo *versus* la segunda semana de placebo, mediante el test t de Dunnet.⁵

Los datos obtenidos por ergometría fueron analizados también mediante la técnica de análisis de varianza, comparándose los valores medios con y sin medicación activa, mediante el test de la menor diferencia significativa.⁵

Los datos de laboratorio fueron analizados mediante el mismo procedimiento.

Tabla 6
Efecto de la guanfacina sobre los valores promedios de la tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca

Semana	Posición					
	Supina			De pie		
	TAS	TAD	FC	TAS	TAD	FC
PLACEBO						
Inicial	166,9	107,7	80,8	165,0	108,8	83,5
1	159,2	10,62	79,5	162,7	110,4	82,8
2	156,9	104,6	79,1	160,4	107,7	81,1
DROGA						
1	145,4	91,9**	75,1*	147,7*	95,4**	78,6
2	136,9**	86,2**	73,1**	138,8**	88,8**	75,9*
3	133,8**	83,8**	72,2**	135,4**	87,7**	74,8**
4	135,0**	85,4**	71,6**	134,6**	88,5**	73,8**
5	133,5**	82,3**	71,2**	135,8**	87,3**	72,8**
6	131,2**	82,3**	70,5**	133,5**	85,0**	72,4**
7	129,6**	80,8**	69,8**	132,3**	83,5**	72,4**
8	133,5**	82,7**	69,6**	136,2**	86,5**	71,8**
9	134,6**	84,2**	70,3**	136,2**	87,3**	72,3**
10	130,4**	82,7**	69,8**	132,3**	85,4**	71,6**
DS	11,2	7,2	3,7	10,7	7,1	4,3

Cantidad de pacientes=13. DS=Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza con separación por bloques.
*: $p < 0,01$; **: $p < 0,01$.

RESULTADOS

Todos los resultados se refieren a las variaciones en los parámetros elegidos, después de un período de tratamiento con guanfacina respecto de uno con placebo.

Los efectos de la guanfacina se han dividido en cinco grupos:

- 1) Efecto de la guanfacina sobre la tensión arterial.
- 2) Efecto de la guanfacina sobre la frecuencia cardíaca.
- 3) Efecto de la guanfacina sobre la prueba de esfuerzo y las catecolaminas.
- 4) Efecto de la guanfacina sobre otros parámetros.
- 5) Efectos indeseables de la guanfacina.

1) Los valores promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica, a partir de la segunda semana de tratamiento activo, se hallaron significativamente disminuidos ($p < 0,01$) en posición acostada y de pie (Tabla 6).

En 9 (69%) de los casos se logró la normalización de la presión arterial. En 3 de los 4 casos en que no se consiguió la normotensión con guanfacina, se la obtuvo con el agregado de clortalidona (Tablas 5 y 7).

Tabla 7
Respuesta de la HTA al tratamiento

Dosis (mg)	Cantidad de pacientes			Total
	Respuesta			
	Muy buena	Buena	Nula	
1	5	6	2	13
2	4	3	1	8
* Diurético	3	1	0	4

Muy buena = Normalización de la TA ($\leq 140/90$ mmHg). Buena = Descenso de la TAD ≥ 10 mmHg sin alcanzar los 90 mmHg. Nula = Disminución de la TA < 10 mmHg. * Clortalidona 50 mg.

2) Los valores promedios de frecuencia cardíaca, a partir de la segunda semana de tratamiento activo, se encontraron significativamente disminuidos ($p < 0,01$) en posición acostada y de pie (Tablas 6 y 8).

3) La respuesta de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial a la prueba de esfuerzo no sufrió modificaciones después de dos semanas de tratamiento activo, excepto en el postesfuerzo, donde

Tabla 8
Respuesta de la FC al tratamiento (cantidad de pacientes)

Posición	Disminución			Total
	≥ 10 l/min	≥ 5 l/min	< 5 l/min	
Decúbito 15'	6	3	4	13
De pie 2'	8	1	4	13

la tensión arterial sistólica alcanzó un descenso significativo ($p < 0,05$) (Tabla 9).

Las variaciones en los niveles de catecolaminas durante el período de guanfacina respecto del período placebo no alcanzaron significancia estadística (Tabla 9).

4) Los cambios en el peso corporal y los niveles en sangre de colesterol, triglicéridos y glucemia no alcanzaron significancia estadística después de dos semanas de tratamiento con guanfacina (Tabla 10).

Tabla 9
Prueba de esfuerzo

Variable	Ergometría	Evaluación		DS
		Sin medicación	Con medicación	
FC (l/min)	Basal (30' decúbito)	75,2	69,6	12,0
	De pie (luego de 2')	76,6	75,2	
	Máximo esfuerzo	146,4	146,8	
	Postesfuerzo 20'	80,0	74,0	
TAS (mmHg)	Basal (30' decúbito)	154,0	148,0	9,2
	De pie (luego de 2')	140,0	137,0	
	Máximo esfuerzo	181,0	184,0	
	Postesfuerzo 20'	143,0	130,0*	
TAD (mmHg)	Basal (30' decúbito)	103,0	95,0	7,2
	De pie (luego de 2')	103,0	96,0	
	Máximo esfuerzo	111,0	109,0	
	Postesfuerzo 20'	102,0	85,0	
ITT	Basal (30' decúbito)	11.680,0	10.432,0	2.282,6
	De pie (luego de 2')	10.890,0	10.554,0	
	Máximo esfuerzo	26.646,0	27.120,0	
	Postesfuerzo 20'	11.498,0	9.604,0	
A**	Basal (30' decúbito)	72,2	66,2	33,9
	De pie (luego de 2')	95,2	63,0	
	Máximo esfuerzo	156,0	125,8	
	Postesfuerzo 20'	92,4	61,8	
NA**	Basal (30' decúbito)	277,4	268,2	300,4
	De pie (luego de 2')	440,0	464,6	
	Máximo esfuerzo	1.147,6	911,8	
	Postesfuerzo	314,6	226,8	

Cantidad de pacientes = 5. DS = Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza con separación por bloques. *: $p < 0,01$. **: pg/ml.

Tabla 10
Peso corporal y datos de laboratorio

Variable	Evaluación inicial	Evaluación final	DS
Peso (kg)	77,23	75,26	2,20
Colesterol* (mg%)	232,2	223,2	15,7
Triglicéridos* (mg%)	137,0	131,3	7,5
Glucemia* (mg por mil)	0,964	0,923	0,084

Cantidad de pacientes = 9. DS = Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza con separación por bloques. * Valor normal para el método empleado: Colesterol: hasta 250 mg%; triglicéridos: hasta 150 mg%; glucemia: hasta 1,10 mg por mil.

5) En 6 de los 13 pacientes se detectaron efectos secundarios. En un pacientes hubo necesidad de disminuir la dosis de guanfacina (de 2 mg a 1 mg). En ningún caso fue necesario suspender el fármaco (Tabla 11).

Tabla 11
Efectos colaterales

Pac. Nº	Signos/Síntomas	Acción tomada
4	Náuseas	—
5	Anorexia - Epigastralgia	—
7	Náuseas - Sequedad de boca	—
8	Somnolencia - Cansancio	Reducción dosis (2 a 1 mg)
10	Sequedad de boca	—
12	Mareos - Sequedad de boca	—

DISCUSION

Los resultados de este ensayo muestran que la guanfacina es un potente hipotensor que logra, utilizado como droga única, un 69% de normotensión (Tabla 7). Este resultado es comparable a los obtenidos en los estudios multicéntricos efectuados en Bélgica, Francia y Alemania Occidental, que arrojaron un 70%, 58% y 61% respectivamente de normalización de las cifras tensionales.⁶

Este efecto hipotensor de la guanfacina es debido a su acción estimulante de los receptores alfa₂ presinápticos, que a través de un mecanismo de retroalimentación negativa provoca una disminución en la liberación de las catecolaminas naturales (Tabla 9). Por eso no es de extrañar que la caída de las cifras tensionales se acompañe de un descenso de la frecuencia cardíaca (Tabla 8), aunque en ninguno de nuestros casos la frecuencia estuvo por debajo de las 60 contracciones por minuto; es de-

cir que da lugar a una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia previa, sin llegar a la bradicardia (Tabla 6).

Es interesante destacar que si bien hubo una ligera caída en las catecolaminas naturales dosadas en sangre venosa, después del período de guanfacina, ésta no fue estadísticamente significativa y no parecería guardar relación con la sí significativa disminución en los promedios de presión arterial y frecuencia cardíaca (Tabla 6). Esto podría deberse a que, dado los múltiples factores que regulan los niveles de las catecolaminas en suero, éstas no serían fiel reflejo del tono simpático. También ésta podría ser la explicación de no haber hallado en ninguno de nuestros pacientes hipertensos una elevación significativa de las catecolaminas dosadas (noradrenalina, adrenalina y dopamina) en el período previo al tratamiento.

La respuesta del corazón al ejercicio no fue influenciada por la guanfacina; sólo se detectó una disminución significativa de la tensión arterial sistólica en el postesfuerzo (Tabla 9).

A diferencia de otros hipotensores, la guanfacina no provocó elevaciones en el colesterol, triglicéridos y glucosa sanguínea, ni retención líquida, por lo menos que se tradujera por signos físicos o aumento del peso corporal (Tabla 10).

Dado el mecanismo de acción de la guanfacina, no es de extrañar sus efectos secundarios; en nuestra población se dieron en un 46% de los pacientes (Tabla 11), pero en todos los casos, menos en uno en que hubo que disminuir la dosis, fueron leves y en ninguno obligó a suspender el fármaco. Como ya hemos mencionado, los estudios multicéntricos realizados en Bélgica, Francia y Alemania Occidental, comparables al nuestro por el tipo de población y dosis de guanfacina utilizada, arrojaron una incidencia del 27,8%, 41,5% y 38,6%, respectivamente, de efectos secundarios.⁶

La frecuencia y severidad de los efectos indeseables son dosis-dependientes; la dosis utilizada en este ensayo ha sido bien tolerada, en el sentido de que los trastornos secundarios fueron de escasa relevancia. De todas maneras, dada su frecuencia, es aconsejable prevenir al paciente respecto de los mismos.

El potente efecto hipotensor que se logra con una dosis pequeña de guanfacina de 1 ó 2 mg^{6,7} (dosis que sólo provoca efectos indeseables tolerables que mejoran espontáneamente sin suspender el fármaco) y la prolongada duración de su acción (que permite indicarla en una toma diaria única nocturna) hacen de esta monodroga un eficaz agente hipotensor en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

La guanfacina no altera el flujo plasmático renal ni el volumen de filtrado glomerular.⁸ Tampoco tiene un efecto depresor significativo sobre el músculo cardíaco⁷ y no modifica la glucemia⁸ de los pacientes. Por lo tanto, es un fármaco de primera selección en los casos con repercusión renal y/o cardíaca, en los diabéticos hipertensos y en la hipertensión del anciano.

SUMMARY

With the object of verifying the therapeutic and undesirables effects of "guanafacine" (G) as well as the apparent decrease of the sympathetic tone produced by G, we studied 13 patients; 4 of them with mild arterial hypertension (AH) (90-104 mmHg diastolic arterial pressure -DAP-), 7 moderate AH (105-114 mmHg DAP) and 2 severe AH (>115 mmHg DAP). Treatment was divided in two periods: first period patients received "placebo" during 2 weeks, and in the second period they received the drug during 10 weeks. The initial dose fo G was 1 mg. Those cases the normal tension was not achieved received o doses of 2 mg. Finally in the cases, which did not show tension figures lower than 140 mmHg in the sistolic arterial pressure (SAP) and 90 mmHg in the DAP we associated "clortalidona" 50 mg/day. The study was made with a simple blind test. Controls of arterial pressure (AP) during both periods, and cardiac frecuency (CF) in dorsal decubitus position and erect position were obtained. At the and of the "placebo" period and other 2nd week with G we performed ergometric test and cathecolamins dosage. Every patients underwent the following tests: ECG, chest X Ray, EKG and cathecolamines dosage. Every patients under-

went the following tests: ECG, chest X Ray, EKG and we wrote weicht and stature. The statistics test used were: analysis of variance with randomized blocks; test of Dunnet, and test of the least significative difference. The averages values of SAP and DAP at the end of the "placebo" period and DAP were 156.9 mmHg the 104.6, respectements of CF and AP to the effort showed no modifications after two week of active treatment, except in the post-effort in which SAP presented o significant fall ($p < 0.05$). The cathecolamine levels presented less elevation during G period than during regard to "placebo" period but this difference did not reach significant values. The side effects were frequent (6 patients) but unimportant and it was necessary to withdrawl the drug in any case. The strong hypotensive effect produced by small doses of G (102 mg) the absence of important side effects and the long lasting action of the drug, make this agent a promising tool for the treatment of the essential hypertension.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams WB: Central alfa-adrenergic blood pressure regulating mechanisms. *Hypertension* 6 (Suppl): 87-93, 1984.
2. Van Zwieten PA et al: Centrally acting antihypertensives. *Br J Clin Pharmac* 15 (Suppl): 455-462, 1983.
3. Da Prada M, Zucher G: *Lif a Sci* 19: 1161-1174, 1976.
4. Armando I, Levin G, Barontini M: *J Auton Nerv Syst* 8: 57-63, 1983.
5. Steel RGD, Torrie JH: *Principles and procedures of statistics*. McGraw Hill, New York, 1960.
6. Jerie P: Low dose guanfacine. *Br J Clin Pharmac* 15 (Suppl): 479-483, 1983.
7. Jerie P: Clinical experience with guanfacine-dosage in long-term therapy. *Br J Clin Pharmac* 10 (Suppl): 37-47, 1980.
8. Röckel A, Heidland A: Acute and chronic renal effects of guanfacine in essential hypertension. *Br J Clin Pharmac* 10 (Suppl): 141-148, 1980.

KARIDIUM KARIDIUM 20

Composición:

Cada comprimido contiene CLOBAZAM 10 mg y 20 mg.

Acción Terapéutica:

Ansiolítico.

Posología y Administración:

La posología se adecuará a las exigencias de cada caso. Primando el criterio médico se aconseja el siguiente esquema terapéutico:

Adultos: 1 a 3 comprimidos por día (dosis media: 2 comprimidos). Dosis máxima: 100 mg/día.

Niños mayores de 3 años y pacientes geriátricos: la mitad de la dosis recomendada para adultos.

Los comprimidos ranurados facilitan la dosificación.

Acciones colaterales y secundarias:

KARIDIUM carece de intolerancia con excepción de las provocadas por hipersensibilidad a la droga.

Contraindicaciones:

Miastenia gravis. Glaucoma. Embarazo.

Precauciones y Advertencias:

En altas dosificaciones puede observarse somnolencia diurna; deberá aconsejarse a los pacientes que inicialmente no manejen vehículos o máquinas riesgosas. La ingestión simultánea de KARIDIUM y alcohol u otros depresores del S.N.C. puede producir potencialización recíproca.

En los tratamientos prolongados y siguiendo normas establecidas para todo fármaco, se recomienda el control periódico del hemograma y del funcionamiento hepático.

Presentaciones:

Envases de 30, 60 y 120 comprimidos de KARIDIUM.

Envases de 30 y 60 comprimidos de KARIDIUM 20.

Mayor información a disposición del cuerpo médico.