

DIURETICOS: ESTRUCTURA QUIMICA Y EFECTO DE LOS DERIVADOS TIAZIDICOS

Dr. PLUTARCO NARANJO

*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina
Universidad Central, Quito*

Desde que Paracelso utilizó el calomel como diurético, hasta nuestros días, se han descubierto y sintetizado centenares de sustancias que poseen propiedades diuréticas.

Por muchos años se han utilizado drogas de origen vegetal, en particular, los derivados xánticos, cuyas propiedades diuréticas fueron, definitivamente, confirmadas por Schroeder¹, en 1887. Igualmente se han utilizado sales de potasio, de amonio y otras sustancias.

En 1920, Saxl y Heilig², demostraron el intenso efecto diurético producido por un mercurial orgánico, el merbafén, con lo cual se inició la era de los diuréticos mercuriales, de toxicidad muy inferior al calomel. El merbafén fue muy pronto reemplazado por el mersalil y en los años siguientes se sintetizaron muchos otros compuestos mercuriales. Finalmente, en la década de 1950 a 1960, la terapia se ha enriquecido con el advenimiento de un nuevo e importantísimo grupo de diuréticos: los derivados tiazídicos que,

originariamente, derivan del grupo de las sulfonamidas.

A poco de iniciado el uso terapéutico de la sulfanilamida se descubrió que esta droga, como sucedió más tarde con otras sulfamidas, era capaz de provocar acidosis. Pitts³, en 1945, demostró que este efecto se debía a la inhibición de la reabsorción del sodio e inhibición de la acidificación de la orina a nivel del túbulo distal, descubrimiento que sirvió de base para que Roblin⁴ sintetizara una serie de compuestos sulfónicos entre los cuales la acetazolamida mereció ser introducida en el campo terapéutico. La acetazolamida inhibe a la anhidrasa carbónica e impide la reabsorción del bicarbonato. A través de este mecanismo ejerce su efecto diurético, con la desventaja de producir una fuerte depleción de potasio.

Novello y Sprague⁵ en 1957, sintetizaron la clorotiazida, que es un derivado sulfonamídico heterocíclico, con una actividad diurética muy superior a la acetazolamida. Luego, Stevens⁶

en 1958, obtuvo la hidroclorotiazida, que posee una actividad 16 a 20 veces mayor que la clorotiazida y que es cualitativamente superior a ella. En los años siguientes se han obtenido nuevos derivados tiazídicos, pudiéndose, especialmente en este grupo, establecer las relaciones entre estructura molecular y efecto farmacodinámico.

DIURESIS Y DIURETICOS

Como se sabe, la sangre se filtra en el glomérulo renal (Fig. 1), pasando a través de su epitelio el agua y todos los constituyentes del plasma, excepto las proteínas y lípidos. La concentración de los elementos difusibles, es

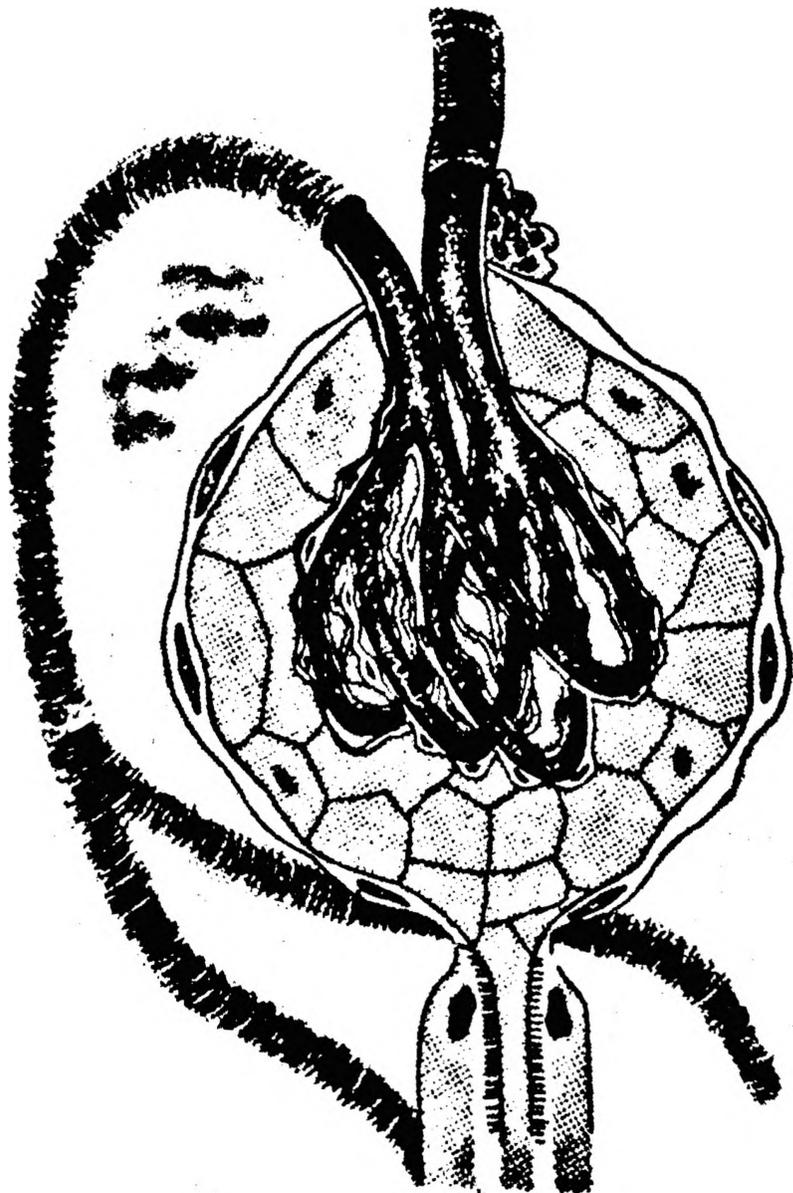


Fig. 1.—Representación esquemática del glomérulo renal

entonces, igual en el plasma y en el filtrado glomerular.

En el túbulo renal se realiza una reabsorción selectiva de varias sustancias y la excreción de otras. Pitts⁷ y otros autores, han estudiado detalles íntimos de estos fenómenos, y sugieren el siguiente mecanismo:

1.—**Túbulo proximal:** A lo largo del túbulo proximal se reabsorben: la mayor parte del agua, la totalidad de las sustancias que sirven para el metabolismo celular, como la glucosa y los aminoácidos y también los electrólitos, tanto los de la categoría de extracelulares (Na, Cl, HCO₃) como los intracelulares (K, fosfatos).

La reabsorción del sodio ha merecido numerosos estudios. Se han descrito por lo menos dos mecanismos de "bombeo" enzimático del sodio:

a) **Reabsorción del NaCl:** La célula del túbulo proximal contiene poco Na en su composición, (aproximadamente 6 mEq/L), en tanto que el filtrado glomerular tiene una alta concentración de dicho ión (140 mEq/L).

Siguiendo la gradiente de concentración, el Na⁺ y el Cl⁻ pasarían de la orina tubular hacia la célula y ésta dispondría de un mecanismo de "bombeo" de Na⁺ que le permitiría expulsar activamente al Na hacia el plasma capilar. Este trabajo se realiza con gasto de energía. El Cl⁻ se movilizaría pasivamente, en la misma dirección del Na⁺. Este mecanismo de "bombeo" requeriría de la actividad de ciertas enzimas, entre las cuales, según se cree hay una que posee uno o más grupos sulfhidrúlicos (R-SH), enzima que parcialmente puede ser bloqueada por

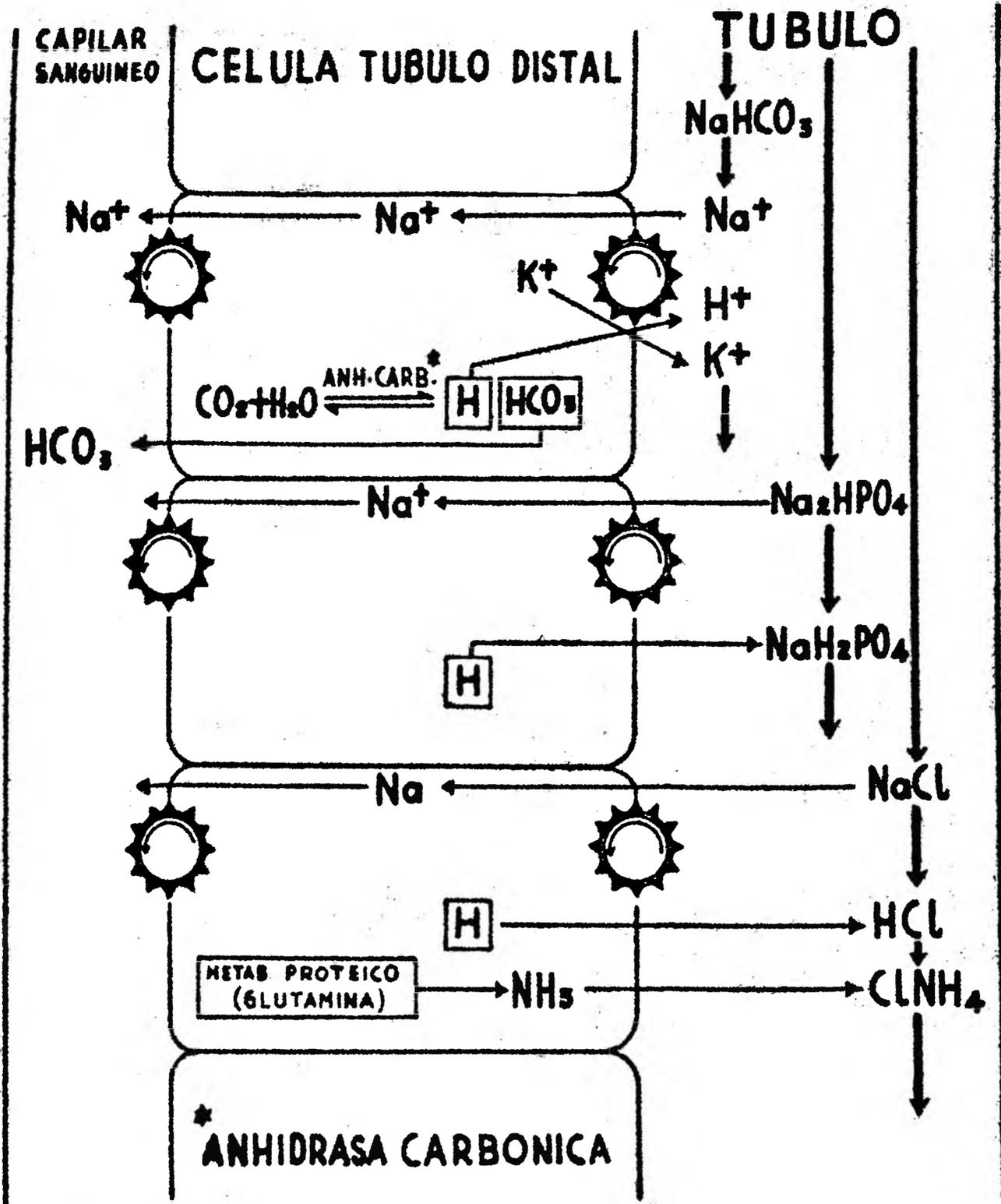


Fig. 3.—Fisiología del túbulo distal: reabsorción del sodio, intercambio catiónico ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) y acidificación de la orina

metabolismo de la célula o por difusión del fluido tubular o del capilar sanguíneo. La célula dispondría de un mecanismo activo de absorción y transporte de Na^+ . El ion Na del bicarbonato de sodio (NaHCO_3), contenido en el líquido tubular, es absorbido por la célula y, finalmente, devuelto al plasma capilar. Al absorber el Na^+ , se produce un recambio catiónico y, pasiva-

mente, se elimina el hidrogen-ion hacia el líquido tubular, donde reacciona con el HCO_3^- , disociándose luego en CO_2 y H_2O , que también son reabsorbidos. Como puede verse en la (Fig. 3), el resultado final de esta serie de reacciones químicas es una reabsorción neta de bicarbonato de sodio, proceso que, en parte, depende de la actividad de la anhidrasa carbónica.

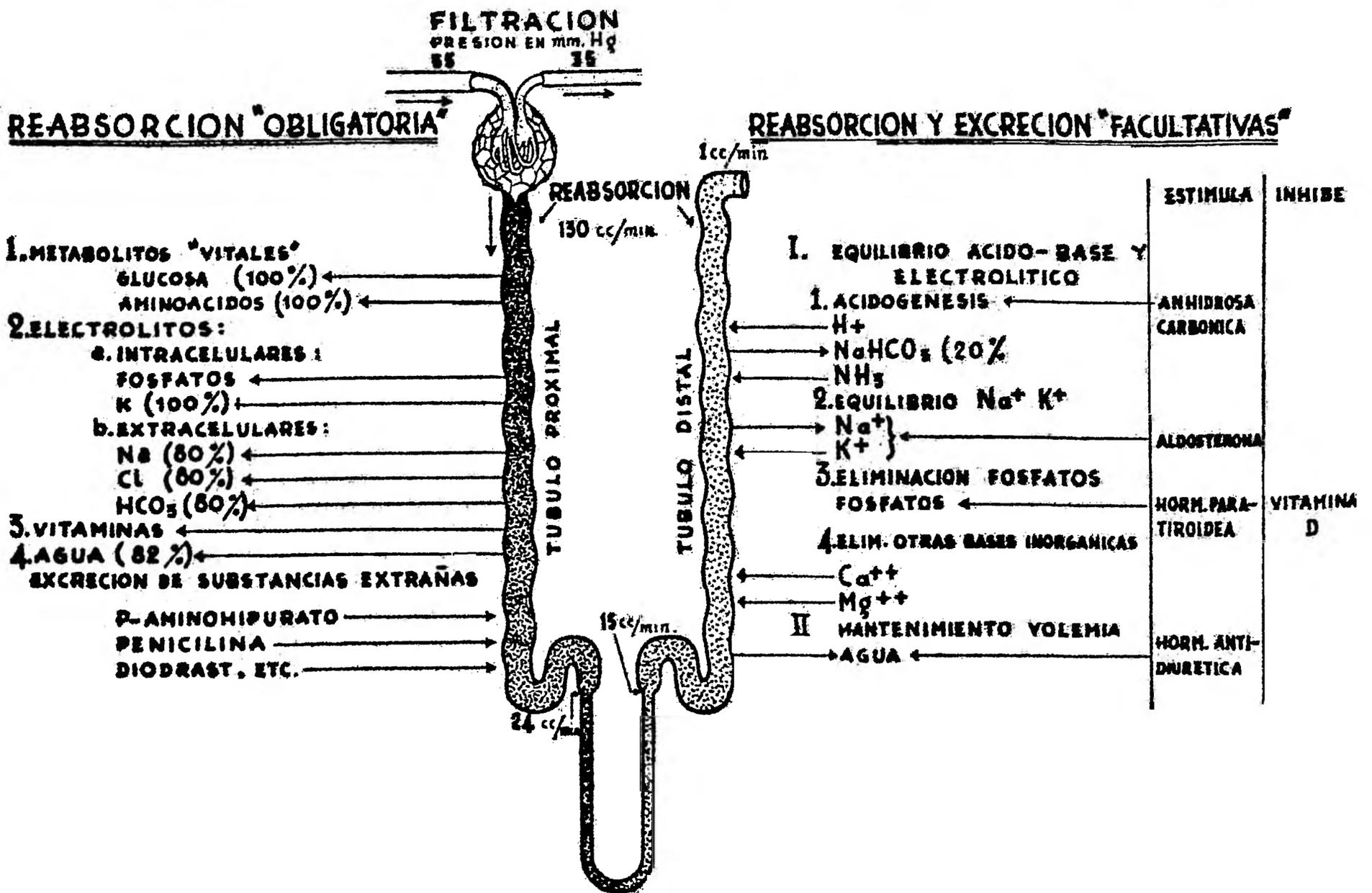


Fig. 4.—Representación esquemática del nefrón y su fisiología.

Su bloqueo, como sucede con la administración de los diuréticos sulfonamídicos (acetazolamida y, en pequeña escala, la hidroclorotiazida y los otros diuréticos tiazídicos), disminuye la reabsorción del bicarbonato y aumenta la diuresis.

2.—**Túbulo distal:** En el túbulo distal se realizan, por lo menos, los siguientes procesos: (Fig. 4).

- 1) Concentración de la orina.
- 2) Reabsorción complementaria del Na⁺.
- 3) Acidificación de la orina.

- 4) Eliminación de K⁺.
- 5) Eliminación de ciertos catabolitos.

La orina que ingresa en el túbulo distal aún es isotónica con el plasma y su pH es también igual al del plasma o muy levemente desplazado hacia la acidez. La orina que sale de este túbulo es concentrada y ácida. La concentración de la orina depende, fundamentalmente, de la reabsorción de agua sin una cantidad equivalente de electrolitos, proceso que está regulado por la hormona antidiurética de la hipófisis posterior. Los otros procesos se

realizan, por lo menos en parte, en forma acoplada entre sí.

En el túbulo distal se reabsorbe 1/5 del total del NaHCO_3 . El mecanismo de reabsorción de Na^+ es, básicamente el mismo que en el túbulo proximal y depende de la actividad de la anhidrasa carbónica, pero en ciertos aspectos difiere del proceso químico del túbulo proximal. Así por ejemplo, el intercambio catiónico no es ya simplemente entre Na^+ y H^+ , sino que existiría un doble mecanismo, una especie de "doble bomba asociada", en la cual el Na^+ sería facultativamente intercambiado con H^+ y con K^+ . En el segundo caso, se elimina KCl . Este proceso estaría regulado por hormonas de la corteza suprarrenal, especialmente por la aldosterona.

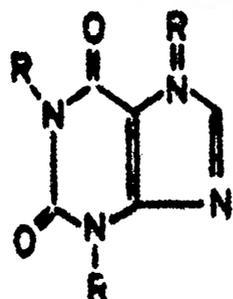
Por otra parte, el sodio reabsorbido no proviene sólo del bicarbonato sino también del fosfato dibásico y del cloruro de sodio. El fosfato, al ganar un H^+ , tiene mayor acidez, y el Cl^- más el H^+ y más amoníaco, que es excretado por la célula, se convierte en cloruro de amonio (NH_4Cl). Estas sustancias acidifican la orina.

El conjunto de fenómenos fisiológicos y algunas de sus relaciones cuantitativas, se esquematizan en la Fig. 4.

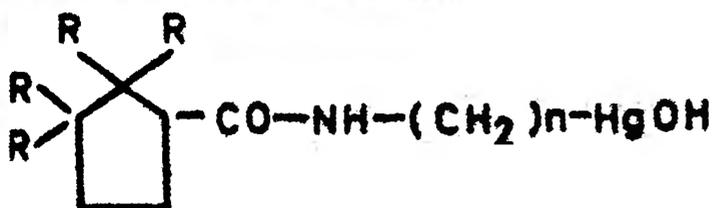
GRUPOS FARMACODINAMICOS Y MECANISMOS DE ACCION

Drogas de distinta estructura química (Fig. 5) actúan, por regla general, por mecanismos bioquímicos también

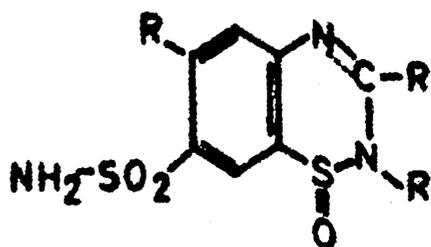
PRINCIPALES GRUPOS DE DIURETICOS



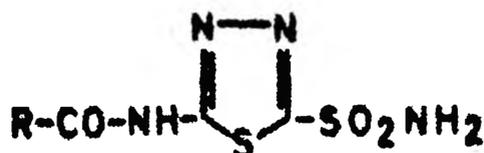
DERIVADOS XANTICOS



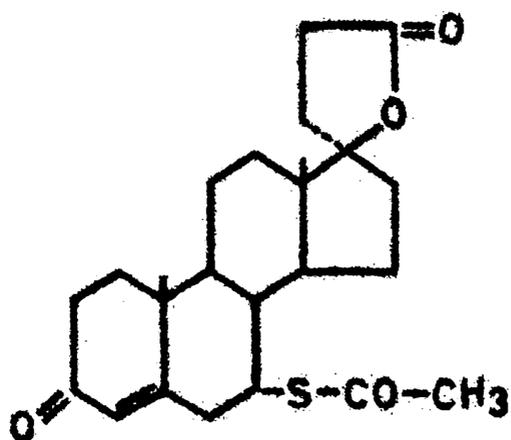
DERIVADOS MERCURIALES



DERIVADOS TIAZIDICOS



INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA



ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Fig. 5.—Núcleos químicos de los que derivan los principales diuréticos.

distintos. Los diuréticos, aunque tienen en común aumentar la eliminación renal de agua y ciertos electrólitos, poseyendo estructuras químicas muy distintas actúan también por mecanismos diferentes y, en algunos casos, pueden sumarse los efectos de dos drogas, aún a nivel de su intensidad máxima de acción individual.

a) **Derivados xánticos:** El mecanismo de acción de los derivados xánticos ha sido un problema largamente controvertido⁸. Hay evidencias de que estas sustancias actúan por lo menos a través de dos mecanismos. El uno, de carácter hemodinámico, produciendo aumento del flujo renal y del filtrado glomerular, proceso que es mucho más evidente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El otro, probablemente más importante, aunque más obscuramente conocido, consiste en interferir la reabsorción de NaCl.

b) **Diuréticos mercuriales:** Estas sustancias inhiben la reabsorción de NaCl a nivel del túbulo proximal.

Como se ha descrito anteriormente, la célula del túbulo proximal, según las evidencias experimentales⁷, dispondría de un mecanismo de "bombeo" de Na⁺ que le permitiría expulsar activamente a este ion hacia el plasma capilar. Este trabajo se realiza con gasto de energía.

Según parece, una enzima que posee uno o más grupos sulfhidrúlicos (R-SH) interviene directamente en este mecanismo de bombeo de Na⁺ o interviene en la provisión de energía a los sistemas enzimáticos que realizan el bombeo. Los diuréticos mercuriales serían capaces de bloquear los grupos sulfhidrúlicos de

esta enzima y por ende de inhibir su actividad, lo cual a su vez repercute en una disminución de la reabsorción de Cl⁻ y Na⁺ y en un aumento considerable de su eliminación.

c) **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** Uno de los procesos de reabsorción mejor conocidos es el del bicarbonato de sodio. En este mecanismo juega un papel importante la enzima anhidrasa carbónica⁹⁻¹⁰. Esta enzima cataliza la hidratación del CO₂, convirtiéndolo en ácido carbónico. La actividad de la anhidrasa carbónica, figura 2, determina una reabsorción neta del bicarbonato de sodio; su bloqueo por sustancias inhibitorias, como la acetazolamida (Diamox) disminuye la reabsorción y por consiguiente hay un aumento de la eliminación de bicarbonato.

La acetazolamida inhibe bastante selectivamente a la anhidrasa carbónica, pero casi exclusivamente a nivel del túbulo distal. Al disminuir la disponibilidad de hidrogeniones por falta de producción del H⁺ HCO₃⁻, el recambio iónico se desplaza en el sentido del Na⁺ -K⁺, es decir, el Na⁺ que logra ser reabsorbido lo hace a merced de la eliminación de K⁺ dando como consecuencia no sólo la aumentada eliminación de bicarbonato de sodio y agua, sino también de K⁺. Uno de los mayores inconvenientes de la acetazolamida es, precisamente, la hipopotasemia que produce.

Para obtener la máxima eliminación renal de Na se necesita una dosis de 2 a 3 gm. de acetazolamida. Cuando esta droga se continúa administrando durante 2 ó 3 semanas, la eliminación

de Na disminuye progresivamente hasta que sólo se limita a una cantidad equivalente a la ingerida y los edemas vuelven a aparecer. El organismo tiende a la acidosis, y la depleción de potasio que se produce no se puede, a veces, compensar con una dosis diaria de 6 gm., que es la dosis máxima de K que puede administrarse¹².

d) **Derivados tiazídicos:** Los derivados tiazídicos, que a la vez son también derivados sulfonamídicos, actúan también como débiles inhibidores de la anhidrasa carbónica. Sin embargo, la mayor parte del efecto diurético no se debe a inhibición de dicha enzima sino a la inhibición de la reabsorción del NaCl, en forma muy parecida a los diuréticos mercuriales. De los trabajos experimentales se deduce, desde luego, que los dos grupos de drogas bloquean dos mecanismos distintos de reabsorción del NaCl o, lo que es más probable, bloquean sólo un mecanismo pero de un modo diferente. En otras palabras, la energía requerida para la expulsión activa del Na⁺ debe provenir de dos o más fuentes enzimáticas, los derivados tiazídicos bloquearían una fuente y los mercuriales otra.

Los efectos diuréticos de estos dos grupos de drogas son aditivos, fenómeno que sería explicable, precisamente por bloquear dos mecanismos enzimáticos distintos.

La clorotiazida actúa algo más sobre el túbulo proximal que sobre el distal e inhibe más la reabsorción proximal del NaCl. Su acción diurética es más intensa que la de la acetazolamida, pero la eliminación de K⁺ es aún muy fuerte.

La hidroclorotiazida actúa más selectivamente sobre el túbulo proximal e inhibe sólo ligeramente a la anhidrasa carbónica¹¹. Es tan potente como los más activos diuréticos mercuriales⁹, sin ofrecer los peligros tóxicos de éstos. Es de 16 a 20 veces más potente que la clorotiazida¹².

La hidroclorotiazida actúa independientemente del estado acidótico o alcalótico del organismo y produce muy poca eliminación de potasio¹⁸. Varios de los derivados tiazídicos sintetizados con posterioridad a la hidroclorotiazida, son aún más potentes que ésta.

La flumetiazida es cualitativa y cuantitativamente semejante a la clorotiazida¹¹⁻¹² (Fig. Nº6). Para inducir la máxima eliminación renal de Na se requiere, así mismo, una dosis de 1 a 2 gm. diarios.

La hidroclorotiazida, en dosis de 200 mg., produce ya la máxima eliminación de Na y con una dosis de sólo 50 mg. produce más del 50% de la eliminación máxima. El efecto salurético no disminuye cuando se administra por largo tiempo, lo que le confiere singular valor para el tratamiento de la hipertensión arterial. La depleción potásica es moderada (Fig. 7) y se compensa con la adición a la dieta de aproximadamente 1 gm. de KCl por día¹⁴⁻¹⁵.

e) **Antagonistas de la aldosterona:** La aldosterona, esteroide natural, interviene fisiológicamente en la regulación de la reabsorción de Na⁺ y eliminación facultativa de K⁺. Los antagonistas de la aldosterona, al interferir la acción de esta hormona, impiden parcialmente, la reabsorción de sodio y

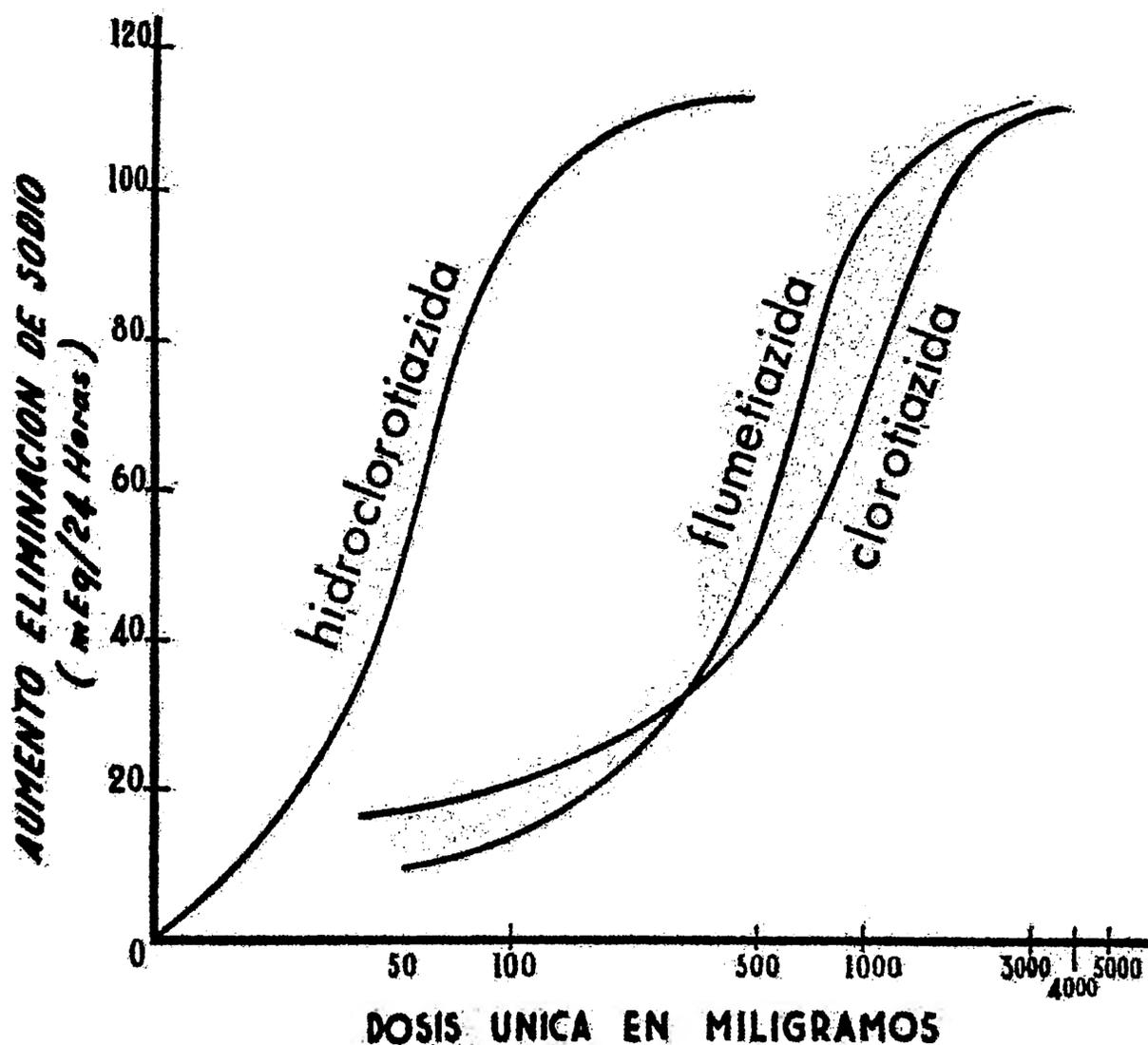


Fig. 6.—Comparación de la relación dosis-efecto de varios diuréticos tiazídicos.

consiguientemente aumentan su eliminación.

△

En resumen, la proporción de electrólitos que se elimina bajo acción de los diferentes diuréticos, varía según su clase química. Los mercuriales, figura 8 provocan una eliminación casi igual de sodio y cloro con eliminación normal o aún menor que lo normal de potasio, ya que los derivados mercuriales pueden interferir la excreción de este ion. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica provocan una fuerte eliminación de bicarbonato de sodio, pudiendo llevar al organismo a la acidosis. El sodio es eliminado en propor-

ción algo mayor que el cloro y producen también una fuerte eliminación de potasio. Los derivados tiazídicos, según su estructura química, producen escaso aumento de la eliminación de potasio y bicarbonato. Producen fuerte eliminación de NaCl y algunos de los nuevos congéneres producen mayor eliminación de cloro que de sodio.

DERIVADOS TIAZIDICOS ESTRUCTURA QUIMICA Y EFECTO

Los diuréticos tiazídicos, constituyen en la actualidad, el grupo más importante de diuréticos. En los pocos años transcurridos desde que Novello

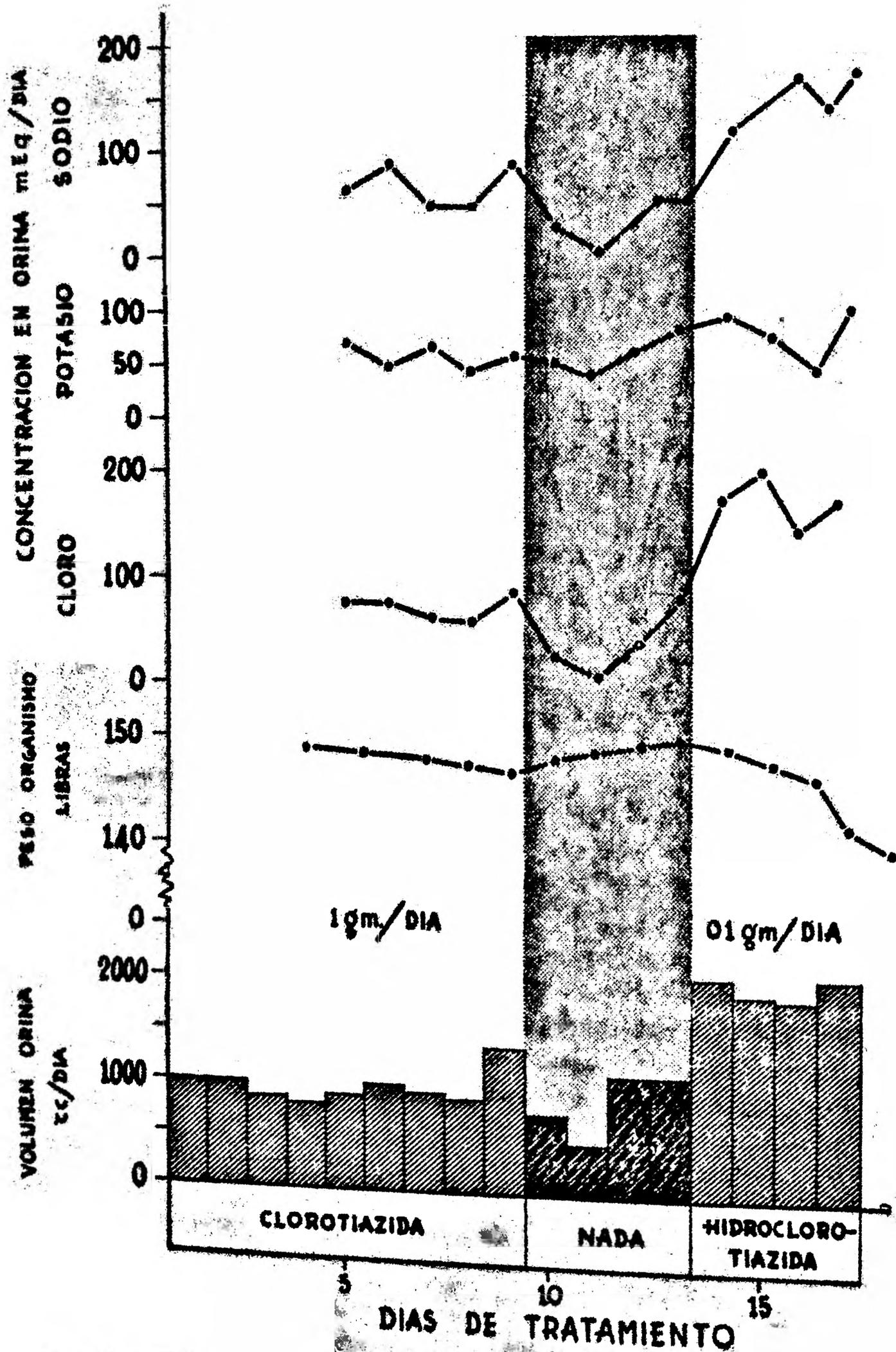
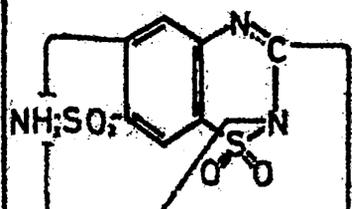


Fig. 7.—Respuesta terapéutica a la hidroclorotiazida. Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en quienes la clorotiazida se ha vuelto ineficaz la hidroclorotiazida a una dosis diez veces menor, provoca una diuresis suficiente. (Brit. Med. J. 5317: 156, 1959).

TABLA I

DIURETICOS TIAZIDICOS

Potencia relativa y duración del efecto diurético

SUBSTANCIA				POTENCIA		DURACION EFECTO DIURETICO
	NH;SO ₂			EFECTO DIURETICO	INHIBICION ANHIDRASA CARBONICA	
CLOROTIAZIDA	Cl	H		0,2-0,05	1	CORTA
HIDROCLOROTIAZIDA	Cl	H	H	1	0,1	CORTA
SU 6151	Cl	H	CH ₂ Cl	0,5-1	0,1	
TRICLORMETIAZIDA	Cl	H	CHCl ₂	4-10	0,5	CORTA
SU 6187	Cl	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	>1	0,4	
BENTIAZIDE	Cl	H	CH ₂ -S-CH ₂ - 	0,8-1,2	-	CORTA
FLUMETIAZIDA	CF ₃	H		0,10	-	CORTA
HIDROFLUMETIAZIDA	CF ₃	H	H	0,4-0,8	-	CORTA
BENZIDROFLUMETIAZIDA	CF ₃	H	CH ₂ - 	0,8-1,0	<1,0	CORTA
SU 6441	Cl	CH ₃	H	2-3	-	MEDIANA
METILCLOROTIAZIDA	Cl	CH ₃	CH ₂ Cl	5-10	0,1	LARGA
-	Cl	CH ₃	CHCl ₂	?	?	
POLITIAZIDA	Cl	CH ₃	CH ₂ -S-CH ₂ -CF ₃	10-12	1- 0,1	LARGA

y Sprague⁵ (1957) sintetizaron la clorotiazida, se han sintetizado numerosos congéneres⁸⁻¹², cuya actividad es superior a la de los derivados mercuriales con la ventaja de presentar menos efectos colaterales y tóxicos que dichos compuestos.

El grupo de los tiazídicos, Tabla I precisamente por el crecido número de derivados que se han estudiado, se presta para establecer ciertas relaciones entre la estructura química y el efecto¹¹⁻¹⁶. La estructura básica está dada por el anillo heterocíclico sulfamildioxibenzotiazínico. Las propiedades diuréticas se modifican de acuerdo a los principios siguientes:

1) Es necesario la halogenación del carbono 6 para que el compuesto pueda considerarse como un verdadero diurético.

2) El cloro es el halógeno que confiere la más alta actividad.

3) El reemplazo del cloro por alquilo halogenados no hace aumentar la potencia y puede, por el contrario, disminuirla.

4) La hidrogenación de las posiciones 3-4, con la consiguiente supresión del doble enlace, produce un aumento de actividad de 5 a 20 veces.

5) Las substituciones en el carbono 3 producen:

a) Si se reemplaza con una cadena

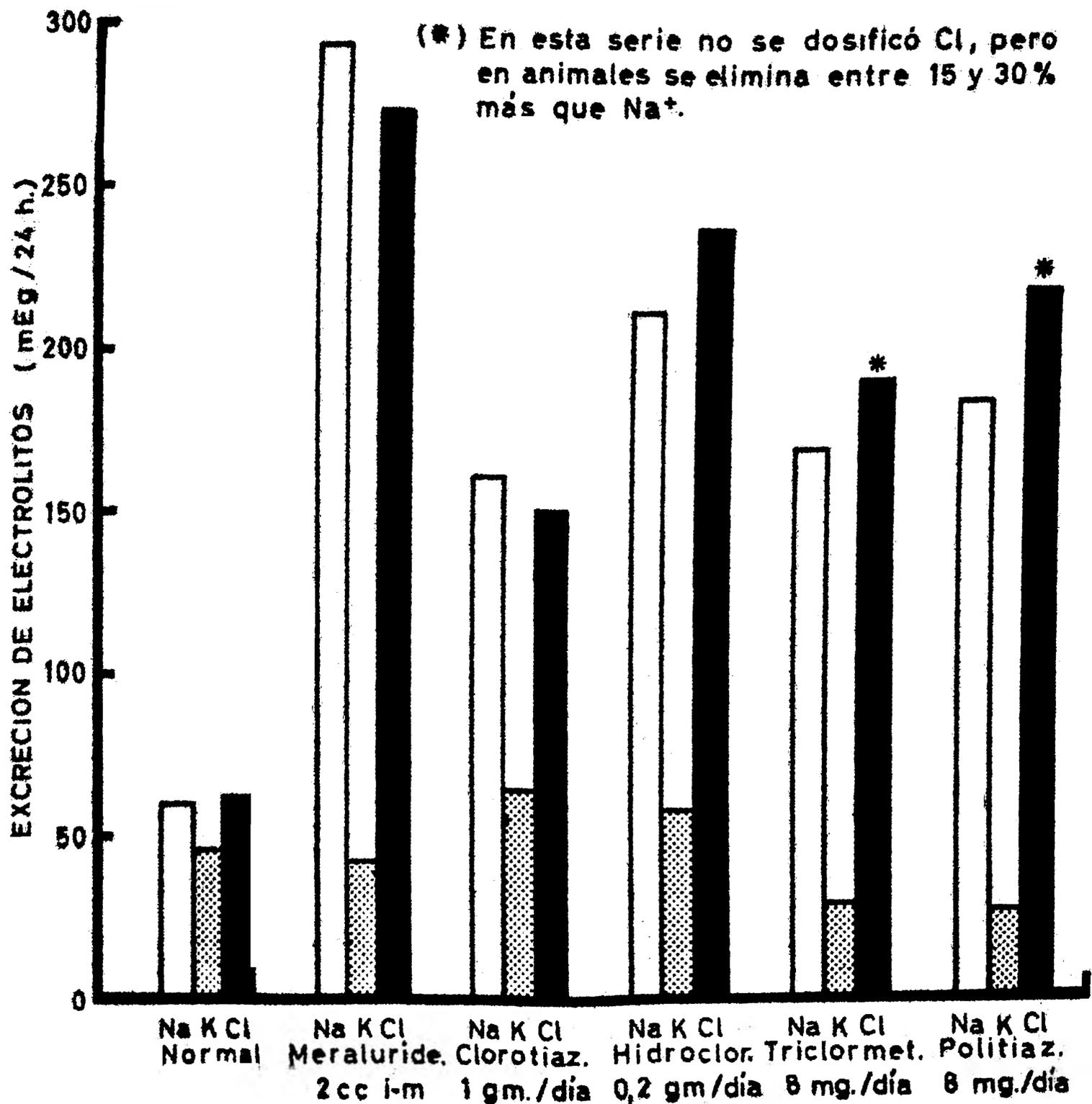


Fig. 8.—Comparación del efecto de varios derivados tiazídicos y un mercurial, sobre la eliminación de Na⁺, K⁺ y Cl⁻.

alquímica simple o ramificada, la actividad diurética no se modifica o disminuye, según la longitud de la cadena;

b) Si la cadena es fenil-alquímica, la actividad no se modifica o disminuye, según la longitud del componente alifático;

c) Si la cadena lateral es alquímica, oligo-halógena, la actividad no se modifica o disminuye;

d) Si la cadena es poli-halogenada,

la potencia aumenta;

e) Si la cadena es, además, tío-alquímica, la potencia tiende a aumentar más.

6) La metilación del nitrógeno 2 determina aumento del efecto de la droga.

De acuerdo con estos principios, entre los derivados tiazídicos estudiados hasta hoy, la politiazida resulta ser uno de los diuréticos más potentes y de

más duradera acción. Proporcionalmente provoca, figura 8, mayor eliminación del cloro que del sodio, la eliminación de potasio se conserva dentro de los límites normales o muy ligeramente aumentada. Y en cuanto a su actividad como inhibidor de la anhidrasa carbónica ocupa una posición intermedia entre la clorotiazida y la hidroclorotiazida.

RESUMEN

Una distinta estructura química de la molécula determina un mecanismo distinto de acción. Los diuréticos tiazídicos, por ejemplo, actúan por un mecanismo diferente al de los xánticos o de los antagonistas de la aldosterona. Entre los numerosos diuréticos, los derivados tiazídicos son de especial interés, tanto por su eficacia terapéutica cuanto por su baja toxicidad.

El grupo de los tiazídicos, entre los cuales se encuentran varios centenares de derivados sintéticos, se presta para estudiar la relación entre estructura química y efecto. Tomando como base el anillo sulfamildioxibenzotiazínico, es necesaria la presencia de Cl en el carbono 6 para que la molécula adquiera propiedades diuréticas.

La hidrogenación de las posiciones 3-4 con supresión del doble enlace produce un considerable aumento del efecto diurético, evaluado en términos de eliminación de Na⁺, Cl⁻ y agua. El reemplazo del Cl en la posición 6 por F determina disminución de la actividad. La substitución por cadenas laterales,

en el carbono 3, especialmente si la cadena es halogenada produce aumento de la actividad, cuantitativamente distinta según la cadena.

Entre los compuestos hasta hoy sintetizados, la cadena trifluoretilmetil, produce el máximo efecto. La metilación del N de la posición 2 produce aumento de la duración del efecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—SCHROEDER, V.: citado por Krantz y Carr, en: *The Pharmacologic principles of medical practice*. Ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md., 5th ed., pp. 1234, 1961.
- 2.—SAXL & HELBIG: citado por Krantz y Carr, en: *The Pharmacologic principles of medical practice*. Ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md., 5th ed., pp. 1224, 1961.
- 3.—PITTS, R. F., & ALEXANDER, R. S.: The nature of the mechanisms for acidifying the urine. *Am. J. Physiol.* 144: 239, 1945.
- 4.—ROBLIN, R. O., Jr., & CLAPP, J. W.: The preparation of heterocyclic sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* 72: 4890, 1950.
- 5.—NOVELLO, R. C., & SPRAGUE, J. M.: Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. *J. Am. Chem. Soc.* 79: 2028, 1957.
- 6.—DE STEVENS, G., WERNER, C. H., HALAMANDRIS, A., & RICCA, S.: Dihydrobenzothiadiazine dioxides with potent diuretic effect. *Experientia* 14: 463, 1958.
- 7.—PITTS, R. F.: Some reflections on mechanisms of action of diuretics. *Am. J. Med.* 21: 745, 1958.
- 8.—GOODMAN, L. S., & GILMAN, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, Ed. MacMillan Co. New York, 2^a ed., pp. 28, 1963.
- 9.—POZNANSKI, W. J., y col.: Action of chlorothiazide and "Oradon", alone and

- in combination. *Brit. Med. J.* 1: 1553, 1959.
- 10.—BRETTELL, R. H., AIKAWA, J. K., & GORDON, G. S.: Studies with chlorothiazide tagged with radioactive carbon (C^{14}) in human beings. *Arch. Int. Med.* 106: 57, 1960.
- 11.—FUCHS, M., MALLIN, R. S., IRIE, S., HERNANDO, L., & MOYER, J. H.: A review of the pharmacology and clinical observations of hydrochlorothiazide. *Arch. Int. Med.* 105: 39, 1960.
- 12.—MOYER, J. H.: Human pharmacology of thiazide derivatives. *J. A. M. A.* 170: 2048, 1959.
- 13.—FLEMING, P. R. y col.: Hydrochlorothiazide: a comparison with chlorothiazide. *Lancet.* I: 1218, 1959.
- 14.—RAVINA, A.: Quelques nouveaux diurétiques: le chlorhydrate de chlorazinal, l'hydrochlorothiazide et l'hydrofluméthiazide. *Presse Med.* 67: 2021, 1959.
- 15.—CASIROLA, G. et MEDURI, D.: Ricerche sull'attività diuretica e saluretica dell'idrochlorothiazide. *Min. Med.* 50: 1608, 1959.
- 16.—GAUNT, R., RENZI, A. A., & CHART, J. J.: Comparative pharmacology of new diuretics. *Chemotherapia* I: 238, 1960.

LA INMUNOFLUORESCENCIA EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA TRIQUINOSIS

Los clásicos métodos serológicos para el diagnóstico de la triquinosis son frecuentemente negativos durante el período inicial de la enfermedad.

La prueba de la inmunofluorescencia parece ser el método más promisorio para el diagnóstico precoz. Los resultados se basan en estudios que comprenden tanto experiencias en animales de laboratorio como en pacientes humanos. En dos conejos infestados oralmente con larvas de *Trichinella spiralis* la presencia de anticuerpos pudo demostrarse por la inmunofluorescencia en el 4º día de la infestación. En cambio, la prueba de la fijación del complemento fue positiva sólo entre el 8º y 10º día y las pruebas de precipitación entre el 13º y 28º día. En los pacientes humanos la prueba de la inmunofluorescencia fue positiva en la segunda semana (que fue la época más temprana que se pudo obtener la muestra de sangre) después del comienzo de los síntomas. En cambio la prueba de fijación de complemento y precipitación, comenzaron a ser positivas sólo hacia el fin de la 4ª semana. Por consiguiente, debe considerarse la prueba de la inmunofluorescencia de positividad precoz, factor de indudable importancia para el pronto tratamiento de los pacientes.

(LABZOFTSKY, N. A., BARATAWIDJAJA, R. K., KUITUNEN, E., LEWIS, F. N., and KAVELMAN, D. A.: Immunofluorescence as an aid in the early diagnosis of Trichinosis. *Canad. M.A.J.* 90: 920, 1964).