

Perspectivas históricas y contemporáneas de los diuréticos y su rol en la insuficiencia cardíaca

A 50 años de la aparición de la furosemida

Parte 1. Un poco de historia

Juan Carlos Linares Casas¹

Resumen

La historia moderna de los diuréticos se inicia en 1919 cuando un estudiante de medicina de la Universidad de Viena constata el poder de excreción hídrica de las inyecciones de los mercuriales en pacientes sífilíticos. Estos fármacos constituyeron durante decenios el arma principal del tratamiento del edema, a pesar de su toxicidad. Recién con el fin de la Segunda Guerra Mundial comenzaron las investigaciones especializadas y técnicamente avanzadas que permitieron comprobar las propiedades de los derivados sulfamídicos como agente diuréticos. Así, en 1950 surgió la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Pocos años más tarde, un grupo de investigadores inició la era de los diuréticos actuales al sintetizar la clorotiazida, que revolucionó el tratamiento del edema cardíaco y de la hipertensión arterial. Y en 1964, 50 años atrás, surge la furosemida, prototipo de los diuréticos de asa, que actuando en el segmento grueso del asa de Henle dan lugar a una profusa diuresis de agua, cloro y sodio, mostrando su utilidad incluso en las emergencias cardiológicas, como el edema agudo de pulmón.

Insuf Card 2015; 10 (2): 92-98

Palabras clave: Mercuriales - Sulfanilamidas - Clorotiazida - Furosemida - Espironolactona

Summary

Historical and contemporary perspectives of diuretics and their role in heart failure At 50 years of the onset of furosemide Part 1. A bit of history

The modern history of diuretics begins in 1919 when a medical student at the University of Vienna finds that mercurial injections effectively excreted water in syphilitic patients. For decades, these drugs were considered the main weapon to treat edema, despite its toxicity. Only by the end of the Second World War specialized and advanced studies were conducted, and it was then proved that sulfonamide derivatives had diuretic properties. So in 1950, acetazolamide, an inhibitor of carbonic anhydrase, appeared. A few years later, the present era of diuretics started since a group of researchers synthesized chlorothiazide, and this revolutionized the treatment of cardiac edema and hypertension. Finally, 50 years ago, in 1964, furosemide, a prototype of loop diuretics, was discovered. Furosemide works in the large

¹ Médico cardiólogo. Instituto Cardiovascular de Rosario. Rosario. Santa Fe. República Argentina.
Ex Presidente de la Federación Argentina de Cardiología.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Linares Casas.
Bulevar Oroño 450. CP: 2000. Rosario. Santa Fe. República Argentina.
Email: jclinarescasas@gmail.com

Recibido: 14/04/2015
Aceptado: 10/06/2015

segment of the loop of Henle and results in a profuse diuresis of water, sodium and chlorine, showing its usefulness even in cardiological emergencies such as acute pulmonary edema.

Keywords: Mercurial compounds - Sulfanilamides - Chlorothiazide - Furosemide - Spironolactone

Resumo

Perspectivas históricas e contemporâneas dos diuréticos e seu papel na insuficiência cardíaca. Aos 50 anos de início de furosemida Parte 1. Um pouco de história

A história moderna dos diuréticos começa em 1919, quando um estudante de medicina na Universidade de Viena descobriu o poder diurético das sais de mercúrio em pacientes sífilíticos. Estas drogas representaram durante décadas a arma principal do tratamento de edema, apesar da sua toxicidade. Apenas o fim da Segunda Guerra Mundial começou a pesquisa especializada e tecnicamente avançada que levou à descoberta das propriedades dos derivados da sulfonamida como agentes diuréticos. Assim, em 1950, apareceu acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica. Alguns anos mais tarde, um grupo de pesquisadores começou a era atual de diuréticos com a síntese da clorotiazida, que revolucionou o tratamento de edema cardíaco e hipertensão. E em 1964 nasceu a furosemida, protótipo dos potentes diuréticos de alça. Sua principal ação é a inibição da reabsorção de eletrólitos na altura do ramo ascendente espesso da alça de Henle, resultando em uma diurese profusa de água, sódio e cloro, provando a sua utilidade, mesmo em situações de emergência, tais como edema pulmonar agudo.

Palavras-chave: Mercuriais - Sulfanilamidas - Clorotiazida - Furosemida - Espironactona

Introducción

Los intentos del ser humano para extraer el exceso de líquidos corporales tienen una larga historia. Se piensa que en el paleolítico el hombre descubrió las plantas que contienen cafeína y que preparaba bebidas con cafeína que se extraía de la corteza o semillas de esos vegetales. Los derivados de la xantina (cafeína, teofilina y teobromina) y los diuréticos osmóticos -como la urea- también fueron usados antes del advenimiento de los fármacos modernos¹, en tanto las sangrías, introducidas ya por la escuela de Hipócrates, constituían el último y heroico recurso ante los episodios de edema agudo de pulmón. Pero fue la inesperada aparición de los *diuréticos mercuriales*, en los albores del siglo XX, lo que constituyó un paso decisivo hacia nuevos y decisivos descubrimientos en este campo.

Diuréticos mercuriales. Un poco de historia

La importante propiedad diurética de los agentes mercuriales fue observada por primera vez por Alfred Vogl (1895-1973), un estudiante de medicina de tercer año que trabajaba en la Wenckebach Clinic de Viena (Figura 1). La historia de Vogl fue elocuentemente resumida por Julius Comroe²:

El 7 de octubre de 1919, en la Viena de post-guerra, una joven llamada Johanna M., una joven afectada de sífilis congénita, ingresó en la First Medical University Clinic, bajo el cuidado del Dr. Paul Saxl para su tratamiento. No era un "caso interesante" pues el diagnóstico era

evidente y el tratamiento, imposible. Durante los pasajes de sala, el Dr. Saxl pidió a Vogl, un estudiante de Medicina de 3º año, que inyectara salicilato de mercurio en la paciente cada dos días. Si bien era demasiado tarde para esperar beneficios, al menos le haría tratamiento activo sin ocasionarle daños. La droga no estaba disponible en la sala y Vogl la solicitó en solución acuosa. Al ver que pasaban los días y la droga no aparecía, llamó a la farmacia y se avergonzó al oír que el salicilato de mercurio era insoluble en agua y que se requería entonces otra prescripción, pero en solución oleosa. Mientras aún estaba hablando por teléfono, Vogl fue abordado por un viejo ex cirujano de la armada llamado Raszowsky que había sido dado de baja cuando la Armada austro-húngara se desintegró al final de la Primera Guerra. Sacando una pequeña caja de su bolsillo, el cirujano le dijo: "recibí esta muestra por correo en la mañana de hoy; es un nuevo antisifilítico mercurial, Novasurol. Quizás puedas usarlo en lugar del salicilato de mercurio". Y con una triste sonrisa, agregó: "De todos modos, yo ya no tengo pacientes".

En esos tiempos se habían incorporado al hospital una legión de enfermeras bien educadas y entrenadas. Su orgullo era configurar registros gráficos precisos y de variados colores. Recolectaban la orina de los pacientes y medían su volumen. Las columnas azules de diferentes alturas señalaban la diuresis de 24 horas. El día de la primera inyección, una alta columna azul en el registro de Johanna indicó que su gasto urinario se había incrementado en forma marcada. Lo mismo sucedió después de la segunda y tercera inyecciones. Vogl lo mencionó excitadamente durante los pasajes de sala, pero su in-

forme fue recibido con una sonrisa benevolente y una prolongada discusión sobre los ritmos biológicos. Cuando después de cuatro días aplicó una nueva inyección, reapareció la elevada columna azul. Entonces, Vogl inyectó la solución de Novasurol en un paciente con cardiopatía sífilítica en severa insuficiencia cardíaca donde otros diuréticos habían fallado. Para Vogl, la diuresis que presenció era “la mayor diuresis de la historia”. Ahora todos y cada uno estaban genuinamente excitados. Y bajo un manto de secreto, continuó la búsqueda de más pacientes para continuar los ensayos. Pudieron así reproducir los milagrosos resultados, provocando diluvios para alegría conjunta de médicos y pacientes. Era evidente para Vogl que la nueva droga antisifilítica era también un potente diurético que se agregaría a aquellos de uso común en esos días: infusiones de zarzaparrilla, urea y teobromina. En enero de 1920, Vogl se trasladó a Berlín para continuar sus estudios. Saxl y Robert Heiglig, estudiante sucesor de Vogl en la sala, continuaron los estudios con Novasurol. El nombre de Vogl no apareció en la publicación original de Saxl ni en el de Saxl y Heiglig en el siguiente report⁴, publicados ambos en 1920. Pero el mérito original le corresponde a Vogl y a su persistencia⁵.

El Novasurol, mercuricloro fenoxiacetato de sodioveronal, había sido desarrollado por la compañía Bayer como un nuevo organomercurial antisifilítico, e hizo su aparición como “Merbaphen” en los EEUU. Dentro de esa década se estableció la acción directa de los organomercuriales sobre el riñón cuando se demostró que estos agentes, inyectados en una arteria renal, llevaban a una rápida y marcada diuresis homolateral y sólo a una retardada e insignificante diuresis en el contralateral⁶. Sin embargo, su localización de su sitio de acción dentro del nefrón tuvo que esperar 40 años, al incorporarse los estudios de *clearance* y las micropunciones.

Poco tiempo después de la introducción del Novasurol como diurético, su uso irrestricto llevó a numerosos casos de severo hidrargirismo. A pesar de ello, durante las cuatro décadas siguientes los mercuriales fueron el arma principal del tratamiento del edema, y se introdujo una sucesión de organomercuriales de eficacia diurética creciente y menor toxicidad. Sin ninguna duda, fueron superiores a todos los fármacos que se habían utilizado hasta ese momento. Sin embargo, su falta de actividad oral, su toxicidad y su tendencia a la taquiflaxia limitaron su eficacia en el tratamiento regular del edema. La búsqueda de mercuriales menos tóxicos llevó a la introducción del mersalyl en 1924, desarrollado por los Laboratorios Hoechst y comercializados por Wyntrop como Salyrgan, que mantuvo su vigencia hasta bien entrada la década del '50.

El uso de diuréticos mercuriales está seguido por un aumento en la excreción urinaria de cloro, la cual es tan grande que en ocasiones puede ser superior a la de sodio. El resultado, después de dosis repetidas, es una disminución en la concentración plasmática de cloro y un aumento en la concentración de bicarbonato con la



Figura 1. Alfred Vogl (1895-1973).

subsecuente alcalosis metabólica⁷. Aunque los resultados, usando técnica de depuración para determinar el lugar de acción de estos diuréticos no fueron claros, se dedujo que el sitio donde actuaban estas drogas era la porción ascendente del asa de Henle. Esta conclusión fue apoyada por los estudios de micropuntura⁸.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica

Las sulfas, descubiertas en la década del '30, constituyeron una revolución en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Pronto se vio que la sulfanilamida era capaz de inhibir específicamente a la anhidrasa carbónica (AC) y que por este mecanismo podían producir la eliminación de orinas alcalinas al aumentar la excreción de iones bicarbonato y sodio, con el consiguiente aumento osmótico de la diuresis y el desarrollo de acidosis metabólica^{9,10}. En 1949, el médico de Boston William Schwartz administró sulfonamidas por vía oral a tres pacientes con insuficiencia cardíaca. Obtuvo un importante efecto diurético, pero abandonó su trabajo en razón de los efectos tóxicos que se presentaron^{11,12}.

Pero la idea estaba y germinó. Y así fue como Richard Roblin, de la División Lederle de la American Cyanamid, sintetizó junto a James Clapp más de 20 sulfonamidas y halló en 1950 que la acetazolamida era 330 veces más potente que la sulfanilamida como inhibidor de la AC¹³. La acetazolamida, el más poderoso de estos nuevos fármacos, primer diurético disponible por vía oral, apareció en el mercado en 1952 con el nombre de Diamox.

Hoy los inhibidores de la AC ya no son utilizados como diuréticos -sólo se usan en el glaucoma-, pero marcaron el comienzo de la era de los diuréticos modernos. Esta familia de diuréticos tiene desventajas, más allá de sus débiles efectos como tales. La acidosis metabólica -con el cese consecutivo de su acción diurética-, la hipokalemia y los trastornos neurológicos llevaron a la acetazolamida a caer en desuso tras la aparición de los nuevos fármacos. A pesar de todo, la historia de la farmacología la recordará como el derivado sulfamídico que abrió el camino hacia las nuevas familias de saluréticos. Porque fue a partir de estos inhibidores que los científicos se interesaron en desarrollar un agente que bloqueara la absorción de sodio y cloro en el riñón y aumentase la diuresis sin alterar el equilibrio ácido-base.

Un paso histórico: las tiazidas

Proclamadas como “drogas maravillosas” por sus efectos sobre la retención hidrosalina y la hipertensión arterial, las tiazidas no fueron producto de un accidente o una casualidad como fue el caso de los mercuriales. Fueron la consecuencia de investigaciones altamente especializadas y técnicamente muy avanzadas por parte de la floreciente industria farmacéutica posterior a la 2^o Guerra Mundial.

En 1953, Sharp & Dohme Inc. (unidos a Merck Co. en 1952 para formar Merck, Sharp & Dohme Inc.) dieron luz a su Programa Renal, encabezado por Karl H. Beyer, un talentoso farmacólogo, y James M. Sprague, bioquímico (Figura 2). Estimulados por los trabajos de Roblin sobre sulfonamidas heterocíclicas, el equipo renal se embarcó en la exploración de otros derivados sulfamídicos que fueran capaces de aliviar los edemas a través de la eliminación de sodio y cloro y no de bicarbonato. Beyer consideraba que el problema con la sulfanilamida como diurético era que el fármaco inhibía la AC en los túbulos contorneados distales y no sólo en el sector proximal. Creía que esto era el causante de la excreción de bicarbonato, y pensó que un inhibidor de la AC que actuara en la porción proximal se manifestaría con la excreción de cloro en forma de cloruro de sodio. La hipótesis de Beyer tenía un agregado importante: esa droga podría también ser útil como agente antihipertensivo, pues en esos tiempos los clínicos comenzaban a inducir la restricción de sal como tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Comenzando con la sulfanilamida y modificando su estructura, el equipo de Beyer desarrolló una serie de compuestos estudiando sus propiedades natriuréticas y cloruréticas. La primera droga, que llamaron Dirnate, tenía acción diurética en los animales, pero éxito limitado en la clínica. En 1955, 6 años después de los estudios de Schwartz, Frederick C. Novello, un bioquímico del programa, sintetizando análogos de una sulfa más antigua, la diclorofenamida, encontró con sorpresa que la reacción había dado lugar a un compuesto con anillo benzénico.



Figura 2. El equipo responsable del descubrimiento y desarrollo de la clorotiazida, premiado con el Premio Lasker en 1975. De izquierda a derecha: John E. Baer PhD; Karl H. Beyer Jr, PhD; Frederick C. Novello PhD y James N. Sprague PhD.

Este doble anillo era un derivado de la benzotiadiazina. Si bien disconforme por no haber logrado lo que buscaba, Novello sometió el compuesto al *screening* del Programa, y otro químico biólogo del equipo, John E. Baer, encontró en los animales de experimentación que el nuevo compuesto aumentaba considerablemente la excreción de sodio y cloro en cantidades similares con mínima pérdida de bicarbonato¹⁴.

Fue el descubrimiento capital que revolucionó el tratamiento del edema de la insuficiencia cardíaca y, como lo había anticipado Karl H. Beyer, de la HTA. Tras catorce meses de ensayos clínicos, se estableció que la clorotiazida (CT) era un efectivo y seguro diurético oral que ingresó en el mercado en 1957 con el nombre comercial de Diuril en Estados Unidos.

Una investigación paralela sobre las tiazidas fue llevada a cabo por el científico George De Stevens y su grupo¹⁵, investigadores de los laboratorios CIBA. Entre enero y marzo de 1958, De Stevens y Werner descubrieron la hidroclorotiazida (HCT), 10 a 15 veces más potente que la clorotiazida. El nuevo fármaco fue sintetizado casi simultáneamente por Novello y el equipo de investigadores de Merck. La HCT es un derivado saturado de la CT, esto es, resulta del agregado de 2 hidrógenos a la molécula de la droga madre. Algunos autores la señalan como una imitación del prototipo sintetizado por el equipo renal de Beyer. Ambas compañías reclamaron el descubrimiento de esta segunda droga, pero finalmente acordaron en compartir la patente. El compuesto fue comercializado en forma separada por ambas firmas. La hidroclorotiazida, llamada Hydrodiuril y Esidrix por Merck y CIBA, respectivamente, ingresó comercialmente en febrero de 1959.

Al comienzo, se consideró que el sitio de acción de la clorotiazida era la rama ascendente del asa de Henle, pero más tarde se comprobó que el principal efector era el túbulo distal¹⁶, con una pequeña acción acetazolamida-símil en el tubo contorneado proximal. A nivel de la primera estructura mencionada, las tiazidas inhiben a la proteína cotransportadora Na⁺Cl⁻ y eliminan del 5 al

10% del sodio filtrado.

Estas drogas, tan efectivas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la HTA, tuvieron un efecto dramático sobre la industria farmacéutica. Los informes positivos sobre las tiazidas en la bibliografía fueron reforzados por un costoso *marketing*. Las compañías farmacéuticas invirtieron decenas de millones de dólares en estos nuevos productos.

Como ejemplo baste decir que en el primer año de la entrada al mercado de la clorotiazida se emitieron en EEUU trece millones de prescripciones. Un millón de pacientes cardíacas y medio millón de hipertensos la recibieron en ese primer año. En 1958, el Diuril representaba en los Estados Unidos el 75% del mercado total de los diuréticos, aportando más de 20 millones de dólares de ese entonces a Merck Sharp & Dohme Inc. Estas ventas parecen justificar la multimillonaria inversión en investigación y desarrollo que la firma había hecho. Las tiazidas no sólo fueron revolucionarias en su génesis, sino también en su aplicación terapéutica: un tratamiento alternativo oral, no invasivo, para la insuficiencia cardíaca y la HTA que habría de impactar sobre sus cuadros evolutivos. Lejos del anacronismo, han conservado su lugar en el arsenal de estos tiempos.

Los diuréticos de asa

Introducidos en la década del 60, estos nuevos derivados sulfamídicos se unen a la proteína cotransportadora $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle e inhiben su acción. Producen así una profusa eliminación de sodio, potasio y cloro, que llega al 20%-30% del sodio filtrado.

La furosemida es la droga prototipo de este grupo de fármacos y será tomada como referencia.

Este agente integra otra historia donde se conjuga el azar y la farmacomodulación. Fue sintetizada por el Dr. Heinrich Ruschig¹⁷, *Chairman* de la Fabwerke Hoechst A.G. de Frankfurt, Alemania, en los finales de la década del 50, cuando la compañía tomó la estructura de los derivados sulfamídicos como punto de partida para desarrollar un diurético con menos efectos colaterales que las tiazidas. El nuevo compuesto, el número 58 de los 300 diuréticos potenciales que habían sintetizado, no despertó el entusiasmo de la empresa, que lo consideraba una especie de hermano menor de la clorotiazida descubierta dos años antes. Cuando los farmacólogos Roman Munchaweck (Figura 2) y Paul Hadjú^{18,19} observaron en sus modelos animales que se evidenciaban diferencias con relación a otros fármacos, especialmente en su potencia de acción y escasa toxicidad, insistieron y se otorgó -sin convicción- el permiso para continuar las investigaciones¹⁹. El diseño fue confiado a un equipo de clínicos y llevaría el nombre de SALU058²⁰.

Durante dos años se llevaron a cabo estudios experimentales, y en 1962 se iniciaron los ensayos clínicos alentados por el Dr. Werner Rupp, nefrólogo de la División de



Figura 3. Dr. Roman Muschaweck (1919-2007), impulsor del estudio de la furosemida.

Estudios Clínicos de la compañía²⁰. Después de algunos meses se evidenció la utilidad de la furosemida. A fines de 1963, Rupp presentó a Werner Schmidt, a cargo del Departamento de Investigaciones de Hoechst, un acabado informe de las experiencias de los investigadores, ampliamente auspicioso. Así se resolvió llevar a cabo un *meeting* convocante para exponer los resultados de las investigaciones²⁰.

La reunión tuvo lugar el 5 y 6 de diciembre de 1963 en Bad Hombourg, pequeña villa termal cercana a Frankfurt, cuyo teatro recibió a los 100 expertos venidos de 13 países. Estaban presentes los investigadores de Hoechst, muchos de ellos aún escépticos.

Los resultados revelaron que cientos de pacientes con edema agudo de pulmón mejoraban dramáticamente casi inmediatamente después de la inyección endovenosa de furosemida. Además de su rapidez de acción, sorprendía a los asistentes la actividad del fármaco, eficaz incluso en los casos refractarios a otros diuréticos^{21,22}. Por primera vez en la historia de la Medicina, la tradicional sangría era reemplazada por una simple inyección endovenosa. Se resolvió entonces su comercialización en comprimidos de 40 mg y en ampollas de 20 mg.

Después de su éxito clínico, los estudios experimentales de micropunción tubular revelaron -como ya se expresó- que el sitio de acción del nuevo fármaco era la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde bloquean la reabsorción de cloro, sodio, potasio e H^+ por su acción sobre el sistema *carrier* de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Esta reabsorción da lugar a una diuresis y natriuresis intensas.

Los diuréticos ahorradores de potasio

El principal estímulo que llevó a la síntesis de los antagonistas de la aldosterona fue la observación clínica de Landau y colaboradores, en 1952, de que la progesterona aumentaba la excreción de sodio en el hombre al bloquear a los mineralocorticoides administrados por vía exógena²³. En 1957, Kagawa²⁴, científico de la *Division of Chemical Research* de G.D. Searle & Co, desarrolló el modelo animal utilizado para medir dicha actividad bloqueante y verificó los hallazgos de Landau. Siguiendo la línea de investigación en ese laboratorio, Cella, Kagawa y Van Arman²⁵ combinaron elementos de la estructura de la progesterona y elementos de la digitoxina, dando así origen a un grupo de lactonas que fueron denominadas espironolactonas. El grupo de científicos de Searle era pequeño en esos tiempos. De 1957 a 1958, Cella y sus colegas²⁶ hicieron muchas modificaciones a las porciones lactona y esteroidea de la molécula, las que permitieron mejorar la actividad antialdosterónica de estas moléculas, así como su actividad por vía oral. El mejor de estos compuestos fue la espironolactona, sintetizada por Cella y Tweit²⁷, más potente y de mejor absorción intestinal. Es interesante destacar que Frank Sturvevant, *Director of the Biology Division* de Searle, observó que en muchos de los compuestos testeados había una falta de correlación entre sus efectos hipotensores y su posibilidad de bloquear la excreción electrolítica producida por los mineralocorticoides²⁸. En base a este hallazgo, Hans Selye²³, el célebre padre del *stress* o síndrome general de adaptación, estableció que “las experiencias en ratas indican que la espironolactona proporciona considerable protección contra la producción de necrosis miocárdica, a menudo fatal”. Se ha publicado poco sobre las primeras experiencias con este fármaco. Los archivos de Searle señalan que la droga era útil cuando las demás fracasaban en casos de ascitis o insuficiencia cardíaca. Los resultados fueron compilados y enviados a la FDA en 1959 y el Aldactone fue lanzado en 1960 como un diurético ahorrador de potasio e indicado en el hiperaldosteronismo primario, estados edematosos, HTA e hipokalemia. Fue un par de años más tarde, cuando se comenzó a describir la relación existente entre aldosterona, renina y angiotensina II²³. A partir de entonces, la industria se focalizó en la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, de la renina y el bloqueo de la angiotensina II y de la aldosterona, dando así origen a la fisiopatología y terapéutica modernas de las enfermedades cardiovasculares. En este contexto fue que J. Grobb, de Ciba-Geigy, inventó la molécula conocida como eplerenona, publicando sus resultados sobre afinidad y selectividad mineralocorticoidea en 1987²⁹. El resto es historia reciente.

Colofón de la primera parte

Los diuréticos representan uno de los progresos más notables de la Medicina del siglo XX, cambiando para

siempre el tratamiento del edema y la hipertensión arterial, y representan un triunfo de la química sintética y de la comprensión de los mecanismos vinculados a la filtración glomerular y a la reabsorción tubular hidrosalina.

Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Lang HJ, Hropot M. Discovery and development of diuretics agents. In *Diuretics*, Springer Berlin Heidelberg Eds, 1995; 117: 141.
2. Comroe JH. Exploring the heart. Discoveries in Heart Disease and High Blood Pressure. Norton Ed, New York, 1983.
3. Saxl P. Offixielles Protokoll der Gesellschaft der Ärzte in Wein. *Wein Klin Wchnschr*, 1920; 33: 179.
4. Saxl P, Heiling R. Über die diuretische Wirking von Novasurol und anderen Quecksilberpreparaten. *Wein Klin Wchnschr* 1920; 33: 943.
5. Heiling R, Vogl A. Bemerkungen zur Entdeckung und Indikationsstellung des Novasurols als Diuretikum. *Wein Klin Wchnschr* 1935; 48: 400.
6. Seldin DW, Giebisch GH. *Diuretic Agents: Clinical Physiology and Pharmacology*. Academic Press, 1997, 19-20.
7. Goldberg M. The renal physiology of diuretics. In *Handbook of physiology, Section 8: Renal physiology*. American Physiol Soc, Washington, DC, 1973, 1003.
8. Burg M, Green N. Effect of mersalyl on the thick a seen ding limb of Henle's loop. *Kidney Int* 1973; 4: 245.
9. Keilin D, Mann T. Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. *Biochem J* 1940; 34 (8-9):1163-76.
10. Pitts RF, Alexander RS. The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Am J Physiol* 1945; 144: 239-254.
11. Schwartz WB. The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. *New Engl J Med* 1949; 240: 173-177.
12. Sneider W. *Drug Discovery. A History*. John Wiley & Sons Pub, 2005, pag. 390.
13. Roblin RO, Clapp JW. The preparation of Heterocyclic sulfonamides. *J. Amer Chem Soc* 1950; 72: 4890-2.
14. Beyer KH. Discovery of the thiazides: Where biology and chemistry meet. *Perspect Biol Med* 1977; 20: 410-420.
15. De Stevens GJ. My odyssey in drug discovery. *J Med Chem* 1991; 34: 2665-2670.
16. de la Serna F. Insuficiencia cardíaca crónica. Revisión bibliográfica. Ed. FAC 1999; pag. 252.
17. Sturm K, Siedel W, Weyer R, Ruschig H. Zur Chemye des Furosemids. Sythese von 5-sulfamoyl-anthranylsaure-derivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges (Chem Ber)* 99: 328, 1966.
18. Muschaweck R, Hadrjú P. Die saludiuretische Wirksamkeit der chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. *Arzneim Forsch* 1964; 14: 44-47.
19. Muschaweck R. Discovery and development of furosemide: historical remarks. In: PUSCHETT JB, Greenberg A (eds.): *Diuretics: Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applica-*

- tions. New York, Elsevier, 1984; pp. 4-11.
20. Winicki B. Naissance du furosemide. *Soc Néfrol (France): D'hier d'aujourd'hui* 2012; 6: 47-48.
 21. Ravina E. *The Evolution of Drug Discovery: from traditional medicines to modern drugs*. John Wiley & Sons Eds, 2011, pag. 75.
 22. Lasix 1963: Results of the International Furosemide Symposium. Bad Homburg, Germany. December 5-6, 1963. Farbwerke Hoechst.
 23. Garthwaite SM, McMahon EG. "The evolution of aldosterone antagonist". *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 27-31.
 24. Kagawa CM, citado por Laurent H, Bittler D, Hofmeister H, Nickisch K, Nickolson R, Petzoldt K, Wiechert R. Synthesis and activities of antialdosterones. *Hormonal Steroids: Proceedings of the 6th International Congress in Hormonal Steroids*, Jerusalem, Israel. VHT James y JR Pasqualini Eds, Vol 19, Julio, pp 771-776, 1983.
 25. Kagawa CM, Cella JA, van Arman CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and deoxycorticosterone on salt. *Science* 1957; 126: 1015-1016.
 26. Cella JA, Kagawa CM. Steroidal lactones. *J Am Chem Soc* 1957; 79: 4808-4809.
 27. Cella JA, Tweit R. Steroidal aldosterone blockers II. *J Org Chem* 1959; 24: 1109.
 28. Kagawa CM, Sturtevant FM, Van Arman CG. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and deoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 126:123.
 29. de Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, Kraehenbuehl C, Biollaz M, Grub J, Schmidlin J, Wieland P, Wehrli HU. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharm Exp Ther* 1987; 240: 650-656.