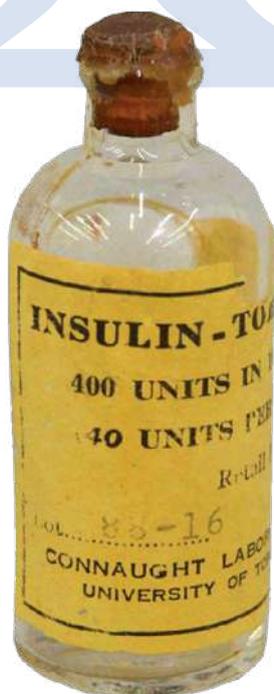
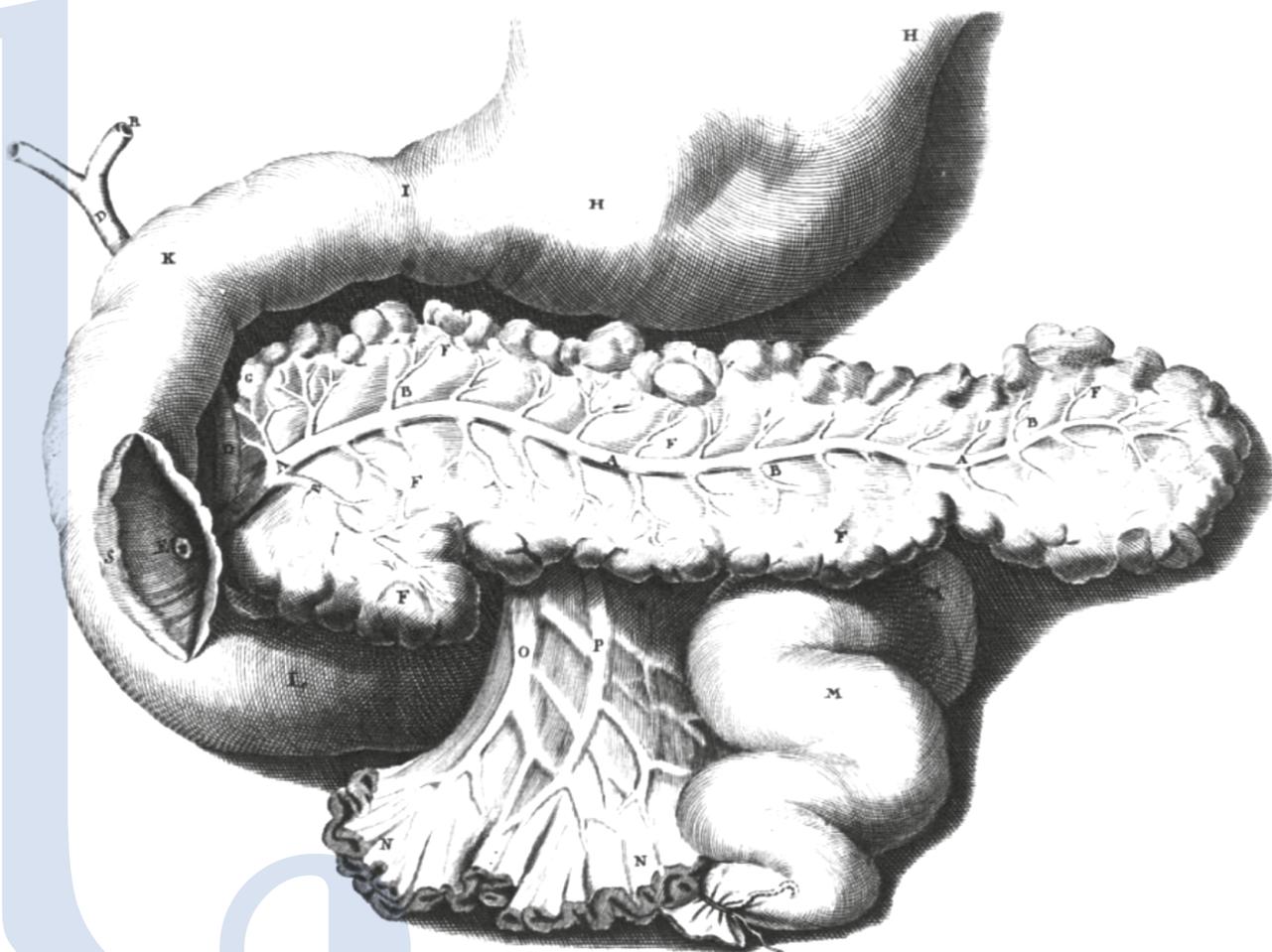


**Alberto de Leiva Hidalgo**

Catedrático Emérito, Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Director Científico de DIABEM.

Alejandra de Leiva Pérez

Licenciada en Humanidades, Grado y Máster en Nutrición. Investigadora de DIABEM.



El descubrimiento de la hormona antidiabética: la rehabilitación de J.J.R. Macleod, el “mito de Banting y Best” desvelado y las contribuciones pioneras de investigadores europeos

Conviene diferenciar los términos “descubrimiento de la hormona antidiabética” y “descubrimiento de la insulina”. Los investigadores de la Universidad de Toronto (UT) no descubrieron la hormona antidiabética (HAD); su logro fundamental fue purificar el extracto pancreático (EP), al eliminar gran parte de los contaminantes responsables de la toxicidad, haciéndolo apto para la utilización clínica. Así lo reconoció en 1971 el informe del Comité Especial de la International Diabetes Federation (IDF) sobre las investigaciones del descubrimiento de la HAD (1). La influencia de dicho dictamen y las disputas sobre la prioridad del descubrimiento obligaron a que en 1972, G. Liljestrand, secretario ejecutivo del Comité Nobel durante 42 años (1918-1960) declarase en la tercera edición de la descripción oficial de la historia del Premio Nobel de Fisiología o Medicina del 1923, la necesidad de modificar el objeto de la concesión con la nueva versión: “*The credit for having produced the pancreatic hormone in a practical available form*”, sustituyendo a la primitiva versión: “*for the discovery of insulin the previous year*” (2). (Figura 1)

En 1922 el fisiólogo F. Roberts criticó duramente el primer artículo de Frederick G. Banting y Charles H. Best publicado en febrero de 1922, declarando que “los expe-

rimentos estuvieron mal diseñados, mal conducidos y mal interpretados” (3). Coincidiendo con lo anterior, el historiador Michael Bliss afirmó que la investigación de Banting y Best fue de tan pobre calidad que, sin la ayuda de John James Rickard Macleod y James B. Collip, los dos jóvenes investigadores canadienses habrían desaparecido de los registros históricos de la medicina. Macleod ofreció a Banting el apoyo indispensable para conducir su planteamiento dubitativo, facilitándole el acceso a los medios existentes en su laboratorio, comprometiéndose a supervisar su labor (lo que hizo con sabiduría y tolerancia), y dirigiendo el complejo proceso colaborativo que en poco más de un año estableció la eficacia de la insulina y el inicio de su producción a gran escala. A pesar »

LOS INVESTIGADORES DE LA UNIVERSIDAD DE TORONTO (UT) NO DESCUBRIERON LA HORMONA ANTIDIABÉTICA (HAD); SU LOGRO FUNDAMENTAL FUE PURIFICAR EL EXTRACTO PANCREÁTICO (EP), AL ELIMINAR GRAN PARTE DE LOS CONTAMINANTES RESPONSABLES DE LA TOXICIDAD, HACIÉNDOLO APTO PARA LA UTILIZACIÓN CLÍNICA

FIGURA 1. Equipo investigador del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto (Director: Prof. J.J.R. Macleod).



J.J.R. Macleod
(1876-1935)



F.G. Banting
(1891-1941)

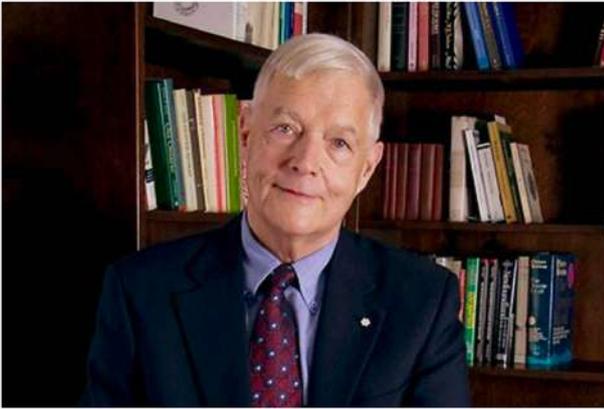


C.H. Best
(1899-1978)



J.B. Collip
(1892-1965)

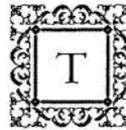
FIGURA 2. El historiador Michael Bliss desmontó el mito de Banting y Best



M. Bliss (1941-2017)

Rewriting Medical History: Charles Best and the Banting and Best Myth

MICHAEL BLISS



HE 1923 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Frederick Banting and James J. R. Macleod for the discovery of insulin. Banting divided his share of the prize money equally with Charles Best; Macleod split his share with James B. Collip. As the discovery of insulin passed into medical history, it was seldom described in the most obvious ways, as the product of the researches of Banting and Macleod; or of those of Banting, Macleod, Best, and Collip. Instead the discovery of insulin was almost universally credited to Banting and Best.

Bliss, M. Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Best myth. *J Hist Med Allied Sci.* 1993 Jul;48(3):253-74

» de ello, Banting manifestó en su entorno profesional próxima hostilidad hacia Macleod, al que culpó de intentar robarle los méritos de su labor investigadora.

La organización médica canadiense consideró pertinente otorgar el máximo crédito a Banting, héroe de guerra herido en Cambrai, extrovertido y popular en círculos sociales, relegando al emigrante escocés Macleod, científico tímido y distante. Uno de los amigos de Banting, G.W. Ross, inició en 1923 una campaña con el propósito de establecer que el único descubridor de la insulina era Banting; le ayudaron en esta misión personas de gran influencia académica y política; entre otros, V. Henderson, catedrático de Farmacología; Sir W. Mulock, Vicepresidente, UT; C.E. Hughes, Gobernador del Estado de Nueva York (1907-1910), Juez Asociado del Tribunal Supremo (1910-1916), Secretario de Estado (1921-1923), y Presidente del Tribunal Supremo de EEUU (1930-1941), e, incluso, W.L. Mackenzie King, Primer Ministro de Canadá (1921-1943). (4).

El éxito de esta campaña fue tal que el 23 de marzo de 1923 la Canadian Medical Association (CMA) dictó una Resolución concluyente de que el aislamiento por F.G. Banting y C. Best de una sustancia propues-

ta como la secreción interna del páncreas, denominada insulina, había tenido lugar durante el verano del año académico 1921 en la UT. Es así como el nacionalismo canadiense se hizo dueño de la historia del descubrimiento de la insulina, tergiversando la historia. Banting, paso a paso, excluyó a Macleod y a Collip de los acontecimientos; no quiso compartir la gloria con Macleod, que había demostrado habilidades académicas y profesionales superiores. Si con alguien tenía que compartir la gloria era mucho mejor que fuera con Best, con la gran ventaja de que quedaría siempre establecida su condición de ayudante. La Thomas Fisher Library custodia los "Dr. George William Ross papers", que revelan el perfil psicológico de un Banting problemático, bebedor, con ideas paranoides y violento, que en varias ocasiones atacó físicamente a sus colaboradores, agredió verbalmente a Macleod e incluso amenazó con suicidarse (5).

En 1928, Macleod decidió abandonar Toronto y aceptar la cátedra (Regius Chair) de Fisiología en Aberdeen, su antigua *alma mater*. Antes de subir al tren comentó a un amigo: *restriego mis pies en el suelo para limpiarme de la suciedad de esta ciudad* (6). Nunca regresó a Canadá. La UT eligió como catedrático al jovencísimo C.H.

Best, para cubrir su vacante. Macleod, enfermo de artritis grave con complicaciones, falleció en Aberdeen en 1935. Mientras que la UT, los gobiernos de Canadá y Ontario y la municipalidad de Toronto se prodigaron en recompensas económicas, monumentos y homenajes para Banting (y Best), es casi imposible identificar signos visibles en Toronto de los diez años de residencia del investigador escocés, el fisiólogo más relevante de su universidad (Bliss, 1984; p. 179).

Tras la muerte de Banting (1941) en accidente de vuelo para una misión de inteligencia militar en la Inglaterra sitiada de la Segunda Guerra Mundial, la presidencia de la UT consideró como lo más efectivo que C.H. Best le sucediera como director del departamento. Había llegado para Best la ocasión única para hacer prosperar una nueva redacción de la historia del descubrimiento de la insulina, llena de medias verdades y falsedades, atribuyéndose el protagonismo exclusivo de la elaboración del EP administrado al primer paciente. En su relato, una distorsión capital de la realidad fue señalar la fecha del descubrimiento en las primeras semanas del verano de 1921, cuando Banting y él trabajaron en solitario, Macleod estaba de vacaciones en Escocia y Collip aún no se había incorporado al grupo. Su maniobra prosperó hasta el punto de que muchas asociaciones de profesionales, pacientes e instituciones celebran que el acontecimiento tuvo lugar en 1921 y no en 1922, su año real (primera publicación en febrero de 1922 y declaración oficial del descubrimiento presentada por J.J.R. Macleod el 3 de mayo de 1922 en la Reunión de la Asociación de Médicos Americanos celebrada en Washington D.C., utilizando el nombre de insulina). Con carácter sociable y amable apariencia, Best supo granjearse el favor y simpatía de académicos muy influyentes (principalmente H.H. Dale y R.D. Lawrence en Inglaterra, que colaboraron con Best en la creación de la British Diabetes Association (Diabetes UK), la American Diabetes Association (ADA) y la International Diabetes Federation (IDF).

M. BLISS DESVELÓ EN 1993 LA HISTORIA ALTERNATIVA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA, INVENTADA POR BEST EN SU DESEO DE RECONOCIMIENTO

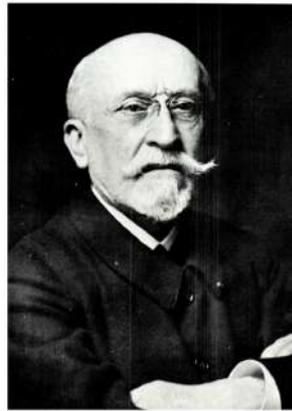
M. Bliss desveló en 1993 la historia alternativa del descubrimiento de la insulina, inventada por Best en su deseo de reconocimiento (*Figura 2*). El punto de partida fue la descripción de los hechos por J.J.R. Macleod en 1922, solicitada por A. Gooderham, presidente de la Junta de Gobierno de la UT y del Comité de Insulina de la UT, relato que la universidad no hizo público, sin explicación satisfactoria. Casualmente, el documento se encontró en 1940 entre los papeles de Macleod guardados en el domicilio de su cuñada y se envió a Canadá. El presidente de la UT, Sidney Smith, siguiendo las indicaciones de C.H. Best, entonces director del departamento de Fisiología y del Instituto Banting y Best de Investigación, prohibió la publicación de dicha información (7).

Bliss consultó muchas otras fuentes de información, incluyendo los papeles de Banting (80 cajas del archivo de UT con todo tipo de documentos, cartas, notas y fichas de laboratorio), los escritos del Comité de Insulina de la UT, documentos de la Biblioteca Fisher, archivos del British Medical Research Council en Londres, del Instituto Karolinska y de la Fundación Nobel en Estocolmo. También realizó entrevistas a secretarías supervivientes ya jubiladas de las instituciones relacionadas con el descubrimiento de la insulina, y a la paciente Elisabeth Hughes (8). Margaret, viuda de Best, nunca permitió a Bliss el acceso a los documentos de su marido. Una biografía de Charles y Margaret Best, escrita por su hijo, descubrió rasgos emocionales de su padre compatibles con inestabilidad psíquica complicada con episodios cíclicos de depresión profunda, que habían sufrido igualmente familiares de anteriores generaciones. En una entrevista con Bliss, el psiquiatra R.H. Cleghorn, profesional relacionado con el grupo investigador del proyecto insulina, >>

FIGURA 3. Pioneros europeos en establecer el origen pancreático de la diabetes y producir extractos pancreáticos con actividad antidiabética



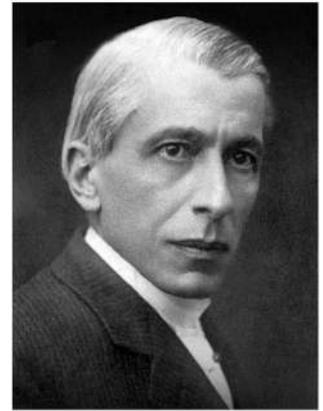
O. Minkowski
(1858-1931)



E. Gley
(1857-1930)



G.L. Zülzer
(1870-1949)



N.C. Paulescu
(1869-1931)

FACTORES DE ÍNDOLE SOCIO-ECONÓMICA Y POLÍTICA RELACIONADOS CON LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL Y EL PERÍODO ENTREGUERRAS RETRASARON EL PROCESO DE PURIFICACIÓN DEL EXTRACTO PANCREÁTICO EN EUROPA

no dudó en atribuir a C.H. Best el calificativo de megalómano (Bliss, 2011) (9).

Las investigaciones de Bliss han jugado un papel principal en la rehabilitación de J.J.R. Macleod. Estas se han complementado con contribuciones, tanto en América como en Europa, de historiadores, fisiólogos y diabetólogos y actos de reivindicación y homenaje (entre ellos la fundación del Auditorio Macleod en la UT, la inauguración del Centro Macleod de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo en Aberdeen, y el ingreso del investigador escocés en el Canadian Medical Hall of Fame) (10).

El relato de la verdadera historia del descubrimiento de la HAD conduce a las siguientes conclusiones:

1. Descubrimiento por O. Minkowski

del origen pancreático de la diabetes (1889).

2. Primera experiencia con éxito en la reducción de la glucosuria de perros pancreatectomizados con extracto pancreático, publicada por E. Gley en el año 1900.
3. Elaboración por G.L. Zülzer de *acomatol*, extracto pancreático ensayado con éxito en perros con diabetes experimental y al menos en seis pacientes con diabetes, aunque con efectos secundarios que impidieron su uso general en la clínica; obtención de las primeras patentes (alemana, 1908; inglesa, 1909; norteamericana, 1912).
4. Elaboración por N.C. Paulescu de *pancreina* (1920), con amplia demostración experimental de su actividad metabólica antidiabética (extendida al metabolismo de carbohidratos, grasas, cuerpos cetónicos y proteínas). (Figura 3)
5. Factores de índole socio-económica y política relacionados con la Primera Guerra Mundial y el período entreguerras retrasaron el proceso de purificación del extracto pancreático en Europa.

6. En 1922 y 1923, la purificación del extracto pancreático por J.B. Collip (no incluido en la lista de candidatos al Nobel de 1923) y el desarrollo de un proyecto colaborativo en la UT por investigadores del departamento de Fisiología (F.G. Banting, C.H. Best y otros), dirigidos por J.J.R. Macleod, y del departamento de Medicina (W.R. Campbell, A.A. Fletcher y otros), dirigidos por D.A. Graham, hicieron posible, en un tiempo record, la disponibilidad de la hormona antidiabética para su utilización clínica y salvar con ello millones de vidas. (Fig. 4.)

Múltiples organizaciones académicas canadienses, norteamericanas y de otros países aún mantienen las versiones distorsionadas de Banting y Best sobre la historia del descubrimiento de la hormona antidiabética. La documentación actualizada de este extraordinario acontecimiento habla hoy por sí misma y desacredita el “mito de Banting y Best”. **D**

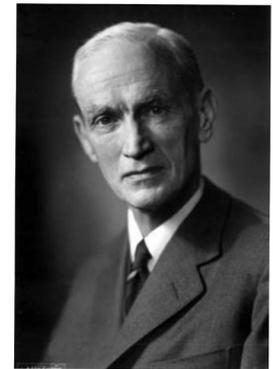
FIGURA 4. Equipo médico de la Clínica de Diabetes del Hospital General de Toronto (Director: Prof. D.A. Graham)



D.A. Graham
(1882-1974)



W.R. Campbell
(1891-1981)



A.A. Fletcher
(1889-1964)

**MÚLTIPLES ORGANIZACIONES ACADÉMICAS
CANADIENSES, NORTEAMERICANAS Y DE OTROS
PAÍSES AÚN MANTIENEN LAS VERSIONES
DISTORSIONADAS DE BANTING Y BEST SOBRE
LA HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA HORMONA
ANTIDIABÉTICA. LA DOCUMENTACIÓN ACTUALIZADA
DE ESTE EXTRAORDINARIO ACONTECIMIENTO HABLA
HOY POR SÍ MISMA Y DESACREDITA EL
“MITO DE BANTING Y BEST”**

BIBLIOGRAFÍA

1. IDF (1971): Report of the Special Committee set up to present a written summary of work leading up to the discovery of insulin. News Bull IDF; 16: 29-40.
2. LILJESTRAND G (1972): The Prize in Physiology or Medicine. In: Nobel-The Man and His Prizes. Third, revised, updated and enlarged edition. New York: Elsevier Science; 224-5.
3. ROBERTS F (1922): Insulin. Br Med J (Editorial): 1193-1194.
4. BLISS M (1984): Banting: a biography. Toronto: McClelland and Stewart, Toronto University Press; 120-127
5. BLISS M (2012): New light on Banting: The G. William (“Billy”) Ross papers. Fisher Library, University of Toronto.
6. BLISS (1982): The Discovery of Insulin. Toronto: McClelland and Stewart; 234.
7. BLISS M (1933): Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Best Myth. Hist Med Allied Sci; 48: 253-274.
8. STEVENSON L (1947): Sir Frederick Banting, 2nd ed. Springfield, Illinois; Charles C. Thomas; 101/ MACLEOD JJR (1978): History of the researches leading to the discovery of insulin. Bull Hist Med; 52: 295-312.
9. BLISS M (2011): Writing history: a professor’s life. Toronto: Dundurn Press.
10. -Bliss M (2013): The eclipse and rehabilitation of JJR Macleod, Scotland’s Insulin laureate. J R Coll Physicians Edinb; 43: 366-373.