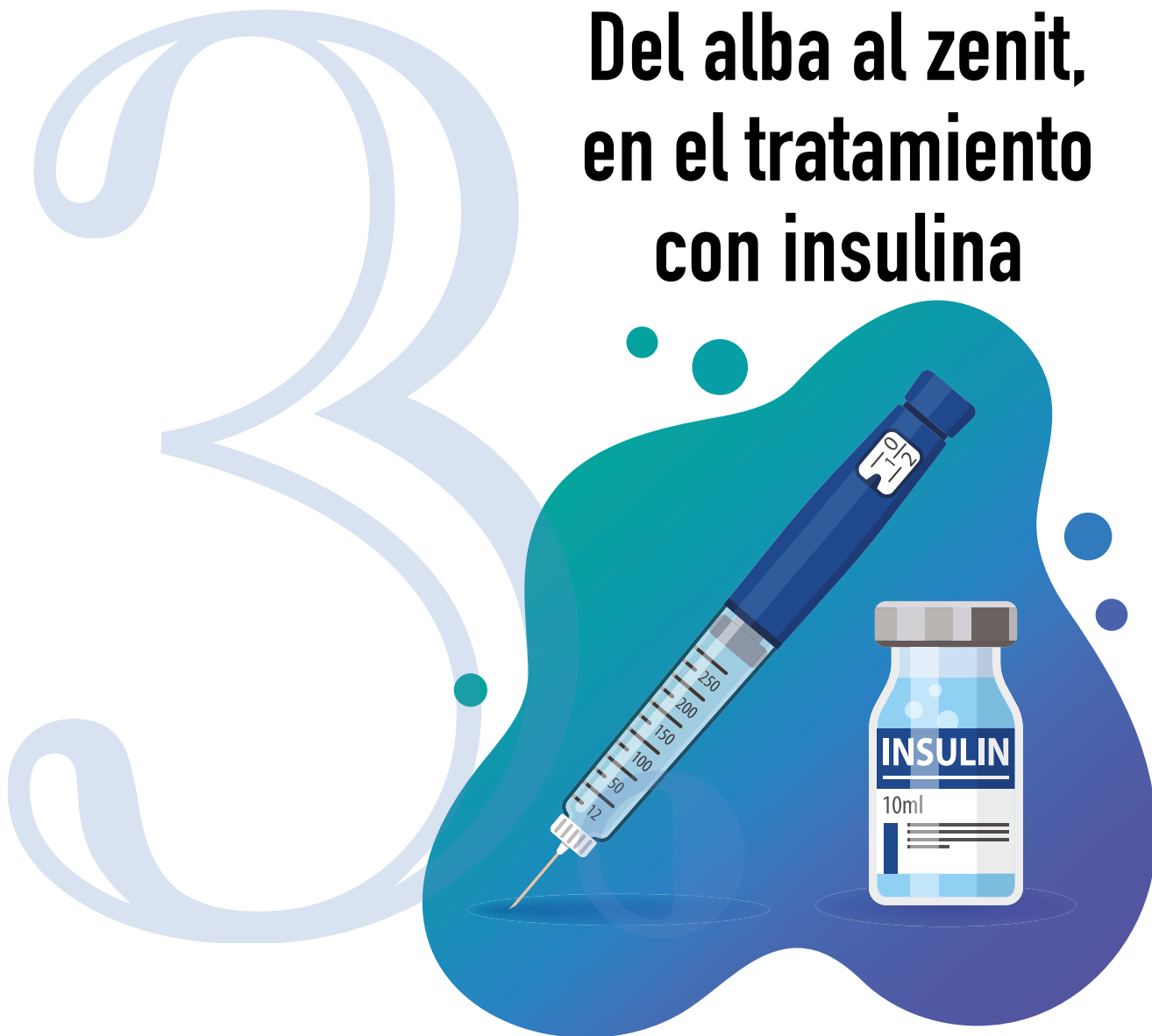


**Ramón Gomis de Barbarà**

Investigador Emérito IDIBAPS y Universidad de Barcelona.
Director del programa de Salud de la UOC

Del alba al zenit, en el tratamiento con insulina



Oskar Minkowski, ya en el siglo XIX, observó que tras extraer el páncreas a un perro, éste empezaba a sufrir los síntomas que atribuimos a la diabetes, mucha sed y orinas cuantiosas. Quizá sin ser consciente de ello, Minkowski sentaba las bases de la investigación futura que nos llevaría al descubrimiento de la insulina.

Fue a principios del siglo XX, cuando una nómina amplia de investigadores intentó implantar, bajo la piel, restos de páncreas

o administrar sus extractos, por vía oral, con la intención de curar la diabetes. Destaquemos a un rumano, Nicolae Paulesco que en 1921 publicó un trabajo diciendo que un extracto de páncreas, al que llamó pancreína, era capaz de disminuir la glucosuria de animales diabéticos. Sin embargo, por razones múltiples, entre ellas políticas, su descubrimiento no tuvo la recepción que merecía. Pocos años antes, Frederick Banting se acercó al profesor John MacLeod de la Universidad de Toronto, rogándole que le dejara trabajar con los

perros de su laboratorio, en un proyecto personal, con la idea de lograr un extracto de páncreas eficaz para tratar la diabetes. Como sucede a menudo con las ideas de otros, MacLeod no se entusiasmó con la idea de Banting pero, sin embargo, tuvo la generosidad no sólo de permitirle trabajar en su laboratorio sino facilitarle la colaboración de un estudiante, Charles Best, para llevar a cabo el proyecto. La originalidad de la idea de Banting consistía en provocar la muerte (necrosis) del tejido pancreático exocrino (aquel que vierte sus enzimas directamente al tubo digestivo) y obtener un extracto del tejido pancreático endocrino (islotos de Langerhans), purificado, rico en insulina. Los primeros resultados entusiasmaron a MacLeod hasta aquel entonces escéptico, y propuso que se uniera al grupo un buen bioquímico de la propia universidad, Bertram Collip. En noviembre de 1921 Banting y Best comunicaron los primeros hallazgos de lo que sería la insulina en una reunión de la American Physiological Society, en Yale.

La primera persona que recibió la insulina fue Leonard Thomson de 14 años, que sufría de diabetes y estaba hospitalizado en el Hospital General de Toronto en estado muy grave. Fue el médico Walter Campbell, quien viendo que Leonard tenía mal pronóstico le aplicó, el 11 de enero de 1922 una dosis del extracto, que hoy llamamos insulina, que, de inmediato, le redujo los valores elevados de glucosa en sangre, y le supuso una gran mejora clínica. Sin embargo, el tratamiento le provocó una importante reacción alérgica, lo que obligó a los investigadores a purificar el producto que, inicialmente no llamaron insulina, sino isletina (extracto de islotos). Pocos días más tarde, la isletina se inyectó a otras personas que sufrían la enfermedad, así como al propio Leonard que tuvo una mejor tolerancia a la inyección.

El descubrimiento, en un principio, fue considerado como la cura de la diabetes. En mayo del mismo año, MacLeod sugirió cambiar el nombre de isletina por insulina, al mismo tiempo que una compañía farmacéutica de Indianápolis, bajo la direc-

ción de G. Clowes mejoraba la purificación del extracto e iniciaba su producción industrial, siendo la conocida clínica del Dr. Joslin en Boston quien empezó a diseñar las pautas de aplicación clínica de la insulina tal como hoy conocemos.

En Europa, en otoño de 1922 se iniciaba la preparación de insulina en distintos países, entre ellos, en la Universidad de Barcelona por el Dr. Carrasco Formiguera, con un procedimiento propio de purificación. Sin embargo, fue Hans Hagerdorn con la colaboración de August Krogh –que había recibido el premio Nobel de Medicina, dos años antes, por los estudios de difusión de oxígeno en los capilares– quienes, en Dinamarca, potenciaron la obtención de la insulina en el laboratorio farmacéutico creado con esta finalidad, con la salvedad que los beneficios (al tratarse de una fundación sin ánimo de lucro) debían revertir en la investigación de la diabetes.

EN NOVIEMBRE DE 1921 BANTING Y BEST COMUNICARON LOS PRIMEROS HALLAZGOS DE LO QUE SERÍA LA INSULINA EN UNA REUNIÓN DE LA AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, EN YALE

Banting y MacLeod recibieron el premio Nobel por el descubrimiento de la insulina. Sin embargo, su recepción no estuvo exenta de controversias. Banting consideraba que también lo merecía Best, y MacLeod consideraba que Collip. Al final ambos, Banting y MacLeod, repartieron el premio con los mencionados colaboradores. Por otra parte, Paulescu reclamaba que era el quien se había avanzado en el descubrimiento y merecía ser reconocido como tal. Pero sus quejas no recibieron ninguna atención, hasta que hace poco, una revisión somera de las aportaciones, considera que los trabajos de Paulescu si fueron muy importantes y contribuyeron, en parte, a descubrir la insulina. >>



CON LA OBTENCIÓN DE LA INSULINA HUMANA LOS PERFILES DE ABSORCIÓN YA HAN SIDO DIVERSOS, PERO CON OTRO OBJETIVO. NO MINIMIZAR EL NÚMERO DE ADMINISTRACIONES DIARIAS, SINO LOGRAR EL MEJOR CONTROL METABÓLICO.

- » La primera insulina tenía una acción máxima de 6 a 8 horas, inyectada por vía subcutánea. Serían necesarias cuatro administraciones al día, con la incomodidad y molestia que ello suponía. Los investigadores pensaban que el ideal sería obtener una insulina por vía oral, o una insulina por inyección subcutánea que solo requiriera una administración diaria o cada dos o tres días. Asimismo, dado que las primeras insulinas se obtenían de vacuno o de cerdo lo que más preocupaba a los médicos y a los farmacéuticos era fabricar una insulina lo más purificada posible y evitar las reacciones alérgicas y la producción de anticuerpos que se habían descrito en un principio. Por último, era importante que cada frasco contuviera las mismas concentraciones de insulina para evitar un efecto errático en su administración. Cada una de estas preocupaciones tuvieron su respuesta en el tiempo.

Para hacerlo simple, diremos que lo que se trataba era de conseguir una insulina inyectada debajo de la piel que se liberara

a una velocidad más lenta de la que denominamos insulina rápida (la del descubrimiento). Fue el danés Hans Hagedorn quien descubrió que, añadiendo protamina, obtenida del semen de las truchas y de los salmones, se conseguía que la insulina formara unos cristales de protamina-insulina que al cristalizar se liberaba poco a poco, y evidenciaron que su eficacia se mantenía alrededor de unas 12 horas. Así sería factible una inyección sólo dos veces al día. Otra de las ventajas de esta insulina era su solubilidad en medio ácido. Como nuestro tejido subcutáneo no es ácido sino neutro es, en el momento de la inyección, cuando cristaliza y así se libera con lentitud. Al ser soluble puede mezclarse con insulinas de acción rápida y fue la base para propuestas más adecuadas en el control metabólico de la diabetes. Esta insulina recibe el nombre de NPH (Neutra Protamina Hagerdon). Quizás en el nombre su descubridor fue en exceso vanidoso.

A parte esta formulación (NPH) hubo otras de liberación lenta, usando el Zinc para obtener cristales de insulina, o bien el tampón acetato u otros. Más adelante, con la obtención de la insulina humana los perfiles de absorción ya han sido diversos, pero con otro objetivo. No minimizar el número de administraciones diarias, sino lograr el mejor control metabólico.

En 1976 Herbert Wayne Boyer que trabajaba en la Universidad de California, obtuvo insulina humana por recombinación genética (inyectando su secuencia humana a una bacteria o una levadura). Este logro, fue un gran avance en el tratamiento de la diabetes. Primero porque la secuencia de la insulina ya no era la de un cerdo o un vacuno, era la propia humana, y por tanto su similitud reducía, en mucho, cualquier posible reacción alérgica. En segundo lugar evitaba el riesgo de una enfermedad procedente de una especie animal, a la vez que garantizaba el suministro en caso de un problema en la cabaña ganadera. Y por último modificando la posición de algunos aminoácidos, en especial en la cadena B de la insulina, se conseguían tiempos de absorción varios, y perfiles de insulina y

glucosa más similares a los fisiológicos.

Así aparecieron insulinas de acción rápida con un pico de acción inmediata (aspártico, lispro y otras), de acción intermedia o larga (glargina, degludec o detemir) ya no sólo formado hexámeros estables, sino también liberándose a partir de proteínas transportadoras circulantes en sangre, como la albúmina

Estábamos lejos del sueño inicial, la de una sola administración a la semana o la insulina por vía oral. Pero un nuevo descubrimiento nos había obligado a cambiar nuestras pautas de tratamiento. Durante años la pauta de insulina estaba orientada a evitar la clínica de hiperglicemia o hipoglicemia, evitar la cetacidosis o el coma hipoglicémico. Fue el estudio del DCTT en 1993 (The Diabetes Control and Complications Trial) el que demostró la existencia de una estrecha relación entre control de la glucemia y las complicaciones crónicas, en especial con la retinopatía y la nefropatía. Faltaríamos a la verdad sino señaláramos que un médico belga, Jean Pirat, recogiendo datos de sus 4400 historias clínicas ya había evidenciado esta relación unos 20 años antes.

Fue a partir del DCTT, del uso de la hemoglobina glicada como medida de buen control, y de las insulinas humanas de perfiles varios que, hoy en día, tenemos pautas de control óptimas que no sólo remiten la clínica de la enfermedad sino también evitan sus complicaciones. Además, distintos instrumentos facilitan la inyección continua de insulina y, conectados directamente o indirectamente a sensores de

glucosa, logran perfiles metabólicos muy cercanos a los fisiológicos.

Quedan dudas. ¿Tiene interés una insulina oral? ¿Será posible que en la historia de la insulina los dispensadores con sus reguladores tengan aun una mayor importancia en futuro?. ¿O quizás ya no administremos el producto que fabrican las propias células beta, la insulina, sino que implantemos las propias células? ¿Habrà vacuna terapéutica para la diabetes tipo 1?

En cualquier caso, a los cien años del descubrimiento de la insulina, hemos avanzado mucho en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diabética, pero nos quedan retos mayores. La insulina es uno de los mayores descubrimientos en la historia de la medicina, ha permitido convertir una enfermedad aguda de muy mal pronóstico, a corto plazo, en una enfermedad crónica, pero no ha supuesto, como anunciaron erróneamente los médicos de la clínica de Toronto, en 1922, la curación definitiva de la diabetes. **D**

**LA INSULINA ES UNO DE LOS MAYORES
DESCUBRIMIENTOS EN LA HISTORIA DE LA MEDICINA,
HA PERMITIDO CONVERTIR UNA ENFERMEDAD
AGUDA DE MUY MAL PRONÓSTICO, A CORTO PLAZO,
EN UNA ENFERMEDAD CRÓNICA**

BIBLIOGRAFÍA

- Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. FG Banting and CH Best, JB Collip, and AA Fletcher Canadian Medical Association Journal (1922) 12: 141-146
- The diabetes control and complications. Trial Research Group NEJM (1993) 329: 977-98