



Historia del descubrimiento de la insulina

Ezequiel Arranz Martínez: Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Blas. Parla. Madrid. Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN.

Correspondencia: ezequielarranz@gmail.com

HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

La diabetes (DM) forma parte de la historia del ser humano y, probablemente su existencia se remonte a los mismos orígenes del hombre. Las primeras menciones vienen de la antigua medicina hindú y china desde el año 3000 hasta el año 1000 antes de Cristo¹. Sin embargo, fue Areteo de Capadocia (siglo II d. C.) quien dio el primer relato clínico completo de los signos y síntomas de la enfermedad cuya palabra significa "sifón", "pasando a través"².

El médico romano Claudio Galeno de Pérgamo (130-216 d. C.), utilizó los términos "diarrea urinosa" y "dipsatos", mientras que Avicena (980-1037 d. C.), en "El canon de la medicina", describió el apetito anormal y la gangrena en personas con DM y propuso una mezcla de semillas (lupino, fenogreco y zedoario) como tratamiento. En 1674, Thomas Willis, anatómico y fisiólogo, estableció que existían 2 tipos de DM, una con sabor dulce de la orina que denominó *Mellitus* (del latín: miel) y otra sin este sabor dulce que denominó insípida³.

El páncreas fue identificado por primera vez por el anatomista y cirujano griego Herófilo (335-280 a. C.). Rufo de Éfeso (finales del siglo I) dio el nombre griego de páncreas a esta glándula (del griego, pan= todo y kreas= carne). Unos años más tarde, Claudio Galeno propuso que su función principal era proteger los vasos sanguíneos que pasaban por detrás del mismo y comparó el jugo pancreático con la

saliva siendo el primero que intuyó su función digestiva³. De hecho muchos autores interpretaron que el páncreas era la «glándula salival abdominal».

EL PÁNCREAS, CENTRO DE LAS INVESTIGACIONES

Johann Conrad Brunner, anatómico y fisiólogo de la Universidad de Heidelberg, en 1683 publicó sus experimentos en los que había observado que la resección del páncreas en los perros les provocaba sed y poliuria⁴. En 1798 el escocés John Rollo, cirujano militar, describió ampliamente la enfermedad y algunas de sus complicaciones, incluyendo la neuropatía, y dio gran importancia a la dieta en el tratamiento de esta enfermedad⁴.

En 1869, el estudiante de medicina Paul Langerhans (Imagen 1) describió en su tesis doctoral⁵ la presencia de pequeñas estructuras poligonales incrustadas en el tejido pancreático que no estaban conectadas al conducto pancreático.

Si bien la primera asociación con base científica entre el páncreas y la DM la hizo en 1877 el francés Etienne Lancereaux, el primer estudio experimental lo proporcionaron, en el año 1889, el lituano Oskar Minkowsky y el alemán Josef Von Mering. Durante ese mismo año, en la Universidad de Estrasburgo realizaron una pancreatectomía a un perro para averiguar si el páncreas era necesario para la vida. Después de la operación observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una DM con



Imagen 1. Paul Langerhans

poliuria, polidipsia, hiperfagia y la presencia de hiperglucemia e intensa glucosuria. De esta forma se demostró que el páncreas producía alguna sustancia esencial para el control de la concentración de azúcar en la sangre⁶. Esta sustancia no recibió el nombre de insulina hasta 1909 por el belga Jean Meyer, aunque algunos lo atribuyen al fisiólogo escocés Edward Albert Sharpey-Shafer en 1916.

En 1900, Opie intuyó la correlación entre la lesión de los islotes y el desarrollo de DM y relacionó la obstrucción de la ampolla de Vater por litiasis con el subsecuente desarrollo de pancreatitis aguda⁷.

Eugène Gley se inspiró en la hipótesis formulada por el histólogo francés Gustave-Édouard Laguesse^{8,9}, según la cual las células de los islotes segregaban una sustancia capaz de impedir la eliminación de la glucosa a través de la orina y reivindicó que estas estructuras recibieran el nombre de su descubridor, Langerhans.

El 14 de julio de 1907, el médico alemán George Ludwig Zuelzer elaboró un extracto pancreático¹⁰ canino llamado "Acomatrol", que se administró por vía endovenosa a un niño de 6 años hospitalizado

con un cuadro de malnutrición, glucosuria y cetosis. El efecto hipoglucemiante observado duraba unas pocas horas, lo que obligaba a la administración del preparado cada 3 horas. Desgraciadamente, el niño falleció tras el alta hospitalaria. En 1911, Hoffman-La Roche facilitó a Zuelzer la creación de un pequeño laboratorio experimental y la tramitación del registro de una patente para su producto. Sin embargo, la limitada reproductibilidad y el pobre efecto sobre los niveles de glucosa no convencieron a la comunidad científica y Zuelzer abandonó la investigación. Mientras tanto, inspirado por las publicaciones de este, en 1908 Nicolai Paulescu, profesor asistente de fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Bucarest, observó que la administración de un extracto pancreático podría mejorar el control metabólico en perros pancreatectomizados. Lo denominó "pancreina" y fue patentado en 1922¹¹. La pancreina se probó en dos personas con DM, pero los efectos secundarios observados sugirieron que su formulación necesitaba una mayor purificación.

EL CAMINO HACIA EL ÉXITO

El sábado 30 de octubre de 1920, Frederick G Banting, durante la preparación del material de su clase sobre fisiología del páncreas y metabolismo de los carbohidratos, examinó el recién editado ejemplar de noviembre de la revista *Surgery, Gynecology & Obstetrics* (actualmente *Journal of American College of Surgeons*). El primer artículo del número, escrito por el Dr. Moses Barron de la Universidad de Minnesota, se titulaba "La relación de los Islotes de Langerhans con la diabetes con especial referencia a los casos de litiasis pancreática". En dicho artículo, se incluía el caso de un paciente en el que un cálculo produjo la obstrucción del conducto pancreático, provocando atrofia del páncreas exocrino, pero conservando los islotes de Langerhans¹². El paciente no desarrolló DM. Barron asoció este hecho con experimentos con animales en los que se había ligado el conducto pancreático, pero en los que no se desarrolló DM a menos que hubiera una lesión observable en los islotes.

Banting dedujo que debía conseguir separar el extracto de los islotes del resto del tejido exocrino pancreático. Desde noviembre de 1920, comenzó a trabajar en un laboratorio dirigido por John James



Richard MacLeod, junto con un asistente de pregrado llamado Charles Herbert Best (Imagen 2). El 16 de mayo de 1921 comenzaron las investigaciones¹³. Cerraron los conductos pancreáticos con una técnica diseñada por Banting para conseguir la degeneración del tejido exocrino pancreático y obtener un islote pancreático en estado puro. Con este extracto líquido, por primera vez en la historia de la medicina, encontraron la forma de controlar la glucosa en un animal diabético. El 3 de agosto de 1921 comenzaron un experimento que finalmente demostró que su extracto, administrado cuatro veces durante cuatro días, redujo la glucosa y mejoró el estado de un perro con diabetes.

El 11 de enero de 1922 se administró una dosis de 15 ml del extracto pancreático, dividida en dos inyecciones de 7,5 ml en cada nalga, a Leonard Thompson, un chico de 14 años de edad diagnosticado de DM en diciembre de 1919. El paciente estaba emaciado, presentando glucosuria extrema, cetonuria intensa, hipotensión y una diuresis aproximada de 4 litros en 24 horas. La respuesta a la administración del extracto pancreático consistió en una reducción de la glucemia de 440 a 320 mg/dL, de la glucosuria en 24 horas de 92 a 84 g y la cetonuria permaneció inalterada. Un «absceso estéril» se desarrolló rápidamente en una de las dos zonas de inyección. La experiencia se consideró clínicamente fallida y se decidió no administrar nuevas dosis del preparado.

James Bertram Collip, doctor en Bioquímica y profesor de la Universidad de Alberta, observó que la concentración de alcohol al 90 % podía eliminar la



Imagen 2. Frederick Banting y Charles Herbert Best

mayor parte de contaminantes proteicos del extracto pancreático usado por Banting. Bertram también fue el primero en demostrar la reposición del contenido de glucógeno hepático en respuesta a su extracto, proporcionando así uno de los mecanismos subyacentes a las acciones hipoglucemiantes de la insulina¹⁴.

El 23 de enero, Leonard se sometió a otra serie de inyecciones del extracto mejorado por Collip y esta vez experimentó una normalización de la glucemia, la glucosuria y la cetonuria. Más en detalle, la glucemia disminuyó de 520 mg/dl a 120 mg/dl. La glucosuria descendió de 71 g a 9 g y la cetonuria desapareció. Esta fue la primera vez que se demostró sin ambigüedades que la secreción del páncreas podía usarse con éxito en el tratamiento de la DM humana.

El 5 de febrero de 1922, Frederick G. Banting y Charles H. Best publicaron el artículo "The internal secretion of the pancreas" en *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*¹⁵.

Elizabeth Hughes fue otra de las primeras pacientes de Banting. Antes de desarrollar una DM, pesaba alrededor 34 kg, promedio para su edad y estatura. Dos años después, en 1921, pesaba 25 kg. Para el verano de 1922, su peso se redujo hasta los 20,4 kg¹⁶. Elizabeth murió en 1981 después de casarse, formar una familia y vivir una vida plena y activa. Se calcula que recibió más de 40.000 inyecciones de insulina durante su vida.

El 8 de marzo de 1993, Theodore Ryder murió mientras dormía de insuficiencia cardíaca a los 76 años¹⁷. Ryder llevaba en tratamiento con insulina desde el 15 de julio de 1922, más tiempo que cualquier persona viva. Fue uno de los primeros doce humanos en recibir insulina y el último de los pacientes originales en morir.

Hacia mediados del siglo XX, los pacientes con inicio de la DM tipo 1 a los 10 años de edad habían prolongado su esperanza de vida en 34 años adicionales; en 26 años para aquellos pacientes diagnosticados a la edad de 30 años y, finalmente, en 8 años para aquellos con el diagnóstico inicial a los 50 años de edad¹⁸.

El 25 de enero de 1921, dos días después de la primera administración exitosa en humanos de su extracto pancreático, Banting, Best, Collip y Macleod firmaron un acuerdo de cooperación con Connaught Antitoxin Laboratories, ubicada en el sótano del



edificio médico de la Universidad de Toronto^{19,20} y en diciembre de 1922, vendieron la patente del método de purificación de insulina a dicha universidad por un dólar cada uno.

Sin embargo, la producción de insulina en los Laboratorios Connaught fue insuficiente para satisfacer la demanda creciente y cada vez más apremiante. G.H.A. Clowes, director de investigación de Eli Lilly and Company, había mostrado su interés a MacLeod para desarrollar el nuevo extracto. A finales de mayo de 1922, se llegó a un acuerdo que otorgaba a este laboratorio los derechos exclusivos para fabricar y distribuir insulina (sin cargo) a médicos y hospitales²¹. Después de un año, la empresa era libre de cobrar por la insulina y patentar cualquier innovación en su producto.

La preparación de insulina de Banting y Best duraba aproximadamente 6 h con fluctuaciones hipo/hiperglucémicas inevitables. Además, su presentación en forma de polvo o de tabletas que tenían que ser disueltas en agua hervida por los propios pacientes, provocaba muchos abscesos estériles. A principios de 1923, Lilly podía fabricar cantidades discretas de insulina, con una variabilidad en su potencia de hasta un 25 % de un lote a otro²². Una

insulina más fiable, a través del método de precipitación isoeléctrica, fue obtenida por el químico jefe de Lilly, George Walden, en diciembre de 1922. Al mismo tiempo, Connaught Laboratories había actualizado sus equipos e instalaciones de producción y superado los desafíos de producción iniciales.

En 1923, August Krogh recibió autorización de la Universidad de Toronto para llevar la insulina a Escandinavia. Un organismo sin fines de lucro, Nordisk Insulin Laboratory, comenzó su producción en colaboración con Hans Christian Hagedorn²².

Menos de 3 años después de que Banting leyera el artículo de Barron, la insulina era de uso clínico generalizado y en 1930 estaba disponible en 28 países.

Es evidente que, como bien escaso, se tenían que acotar sus indicaciones²³. Durante los primeros años estas eran la acidosis, los comas, las infecciones, los preoperatorios y los casos que no respondían a la dieta baja en carbohidratos.

El evento culminante ocurrió el 25 de octubre de 1923, cuando el Instituto Karolinska otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Banting y Macleod por el descubrimiento de la insulina. Ambos científicos compartieron los beneficios económicos del premio con Best y Collip.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jörgens V, Porta M, editores. Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology [Internet]. S. Karger AG; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06734-7>
2. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens)*. 2012 Jan-Mar;11(1):109-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/bf03401545>
3. Navarro S. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas [A brief history of the anatomy and physiology of a mysterious and hidden gland called the pancreas]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 ;37(9):527-34. Spanish. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.06.007>
4. Moore N, Rollo John. *Dictionary of National Biography*, 49. London: Smith Elder & Co; 1897. p. 169-70.
5. Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse : Inaugural-Dissertation, zur Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie vorgelegt der Medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. Wilhelms-Universität Zu Berlin. 1869:1-32. Disponible en: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AT10076>
6. Tattersall R. Pancreatic organotherapy for diabetes, 1889-1921. *Med Hist*. 1995 Jul;39(3):288-316. Disponible en: <https://doi.org/10.1017%2F0025727300060087>
7. Opie EL. ON THE RELATION OF CHRONIC INTERSTITIAL PANCREATITIS TO THE ISLANDS OF LANGERHANS AND TO DIABETES MELUTUS. *J Exp Med*. 1901 Jan 15;5(4):397-428. Disponible en: [10.1084/jem.5.4.397](https://doi.org/10.1084/jem.5.4.397)
8. Laguesse GE. Sur le Pancréas du Crénilabre, Vol. 7. Lille: Rev boil Du Nord de la France (1859). 343.
9. Laguesse GE. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas. *C.R. Soc. Biol.* (1893) 45:819.
10. The Discovery and Early Development of Insulin. [Internet]. Ueber versuche einer specifischen fermenttherapie des diabetes. The Discovery and Early Development of Insulin. Disponible en: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin:T10184>
11. Paulescu NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol*. 1921;17:85-110. Disponible en: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AT10137>



12. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1920; 31: 437-48.
13. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002 ;48(12):2270-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446492/>
14. Collip JB. History of the discovery of insulin. *Northwest Med*. 1923;22:267-273. Disponible en: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AT10084>
15. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-266. Disponible en: [10.1111/j.1753-4887.1987.tb07442.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1987.tb07442.x)
16. Cox C. Elizabeth Evans Hughes--surviving starvation therapy for diabetes. *Lancet*. 2011;377(9773):1232-3. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60490-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60490-x)
17. Bliss M. Theodore Ryder: The last living link to the discovery of insulin. *Pract Diabetes Int* [Internet]. 1995;12(4):187-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pdi.1960120415>
18. Colwell AR Sr. Fifty years of diabetes in perspective. *Diabetes*. 1968 Oct;17(10):599-610. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/diab.17.10.599>
19. Ruddy CJ. "Couldn't live without it": diabetes, the costs of innovation and the price of insulin in Canada, 1922-1984. *Can Bull Med Hist*. 2008;25(2):407-31. Disponible en: <https://doi.org/10.3138/cbmh.25.2.407>
20. Cassier M., Sinding C. "Patenting in the public interest: Administration of insulin patents by the University of Toronto", *History and Technology* 2008; 24 (2), 153-171. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07341510701810948>
21. Malone JK, Anderson JH, Wolpert HA, Ilag L, Frank BH, De Felippis MR, et al. Eli Lilly and Company Insulins - A Century of Innovation. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(1):138-160. Disponible en: <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2020/jjh.elililycompanyinsulin>
22. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002; w 48(12):2270-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446492/>
23. Campbell WR. THE INDICATIONS FOR THE USE OF INSULIN. *Can Med Assoc J*. 1930;22(2):188-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC381697/>