

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1923 (18). Frederick Banting y John Macleod

Víctor M. García Nieto

.....
Dedicado a mi discípulo Roque Cardona Hernández, eminente diabético. En recuerdo de nuestro caso del "niño verde"

Prólogo. Antecedentes

Thomas Willis (1621-1675) médico de cámara de Carlos II de Inglaterra descubrió el sabor dulce de la orina de los diabéticos. Al parecer, se había descrito en la literatura sanscrita que "la orina de los enfermos es maravillosamente dulce, como embebida de azúcar o miel".

Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) el gran patólogo italiano fue incapaz de localizar el origen de la diabetes: "Morbus in sede incerta locatus".

Claude Bernard (1813-1878) hizo célebres sus ensayos de ligadura, incluida la de páncreas. Anunció que los animales no sobrevivirían a la extirpación del páncreas.

Paul Langerhans (1847- Madeira 1888) descubrió las células insulares que llevan su nombre.



Figura 1. Frederic Banting (1891-1941)⁴

En 1889, Josef von Mering (1849-1908) y Oscar Minkowski (1858-1931) observaron las consecuencias de la extirpación total del páncreas a animales de experimentación. La investigación, realizada en el Instituto de la Clínica Médica de la Universidad de Estrasburgo, fue de gran importancia histórica porque demostró que la ausencia de páncreas es causa de diabetes. Contaba Minkowski que después de la extirpación, el perro ensuciaba muy frecuentemente el laboratorio con su orina. Reprochado el sirviente de laboratorio que no sacara al perro con más frecuencia dijo: "lo hago, pero este animal es raro, apenas vuelve al cuarto orina nuevamente, aunque ya lo había hecho afuera". Esta observación indujo a medir la composición de la orina que "tenía un 12 por ciento de glucosa"¹. Con ello, se supuso que el páncreas debía fabricar una hormona capaz de regular el nivel de la glucemia. De hecho, en 1901 Edward Albert Sharpey-Schafer (1850-1935) había sugerido que dicha hormona debía producirse en los pequeños islotes celulares pancreáticos. Esta hipotética hormona fue denominada insulina en 1909 por el investigador belga Jean de Meyer (1878-1934).

George Ludwig Zuelzer (1870-1949) fue un médico alemán de ascendencia judía que nació en Berlín. Ejerció la medicina en esa ciudad hasta que el partido nazi tomó el poder, momento en el que emigró a la ciudad de Nueva York en 1934. Sus experiencias con extractos pancreáticos se remontaban al año 1903, al preparar extractos pancreáticos de animales como equinos y bovinos que eran administrados a perros pancreatizados. Su casuística de pacientes con diabetes mellitus tratados con extractos pancreáticos fue de ocho. No solo podían reducir la glucosa y las cetonas en la orina sino, también, sacó al menos a uno de esos pacientes del coma diabético. Al

igual que Banting y Best posteriormente, se enfrentó también a problemas con los efectos secundarios como la hiperpirexia. En 1912, Zuelzer realizó un acuerdo con los laboratorios *Hoffmann La Roche*. Junto al experimentado químico Camille Reuter, lograron un extracto sumamente activo al que denominó *Acomatol*, con el que llegó a producir hipoglucemias severas acompañadas de convulsiones en los perros de experimentación. Con el estallido de la Primera Guerra Mundial en el verano de 1914, la investigación de Zuelzer se detuvo y nunca se recuperó. Años después, cuando Banting y Best obtuvieron el premio Nobel, Zuelzer publicó sus resultados en diversas revistas, reclamando su prioridad en el descubrimiento de la insulina².

Frederick Banting (1891-1941)

Frederick Grant Banting nació el 14 de noviembre 1891 en Alliston, Ontario (Canadá) (figura 1). Estudió medicina en la Universidad de Toronto, donde obtuvo su licenciatura en Medicina en 1922. Se alistó en el *Canadian Army Medical Corps*. En 1918 fue herido en la batalla de Cambrai (Francia)³. Al cesar la guerra, Banting regresó a Canadá donde fue residente en el *Hospital for Sick Children* en Toronto, de donde pasó a ser auxiliar de fisiología en la *Westen Ontario University* durante los años 1920 y 1921. Los dos años siguientes fue profesor auxiliar de farmacología en la Universidad de Toronto.

John Macleod (1876-1936)

John James Rickard Macleod nació el 6 de septiembre 1876 en Clunie, Escocia (figura 2). Estudió medicina en la Universidad de Aberdeen y obtuvo la licenciatura en 1898. Con la ayuda de una beca acudió a Leipzig (Alemania) en cuyo Instituto de Fisiología estudió bioquímica en la esa ciudad junto a los profesores Max-Siegfried y Burian. Al regresar, fue nombrado en 1900 profesor agregado del *London Medical Hospital College*. En 1903 emigró a los Estados Unidos al haber obtenido una plaza de profesor de fisiología en la *Case Western Reserve University* de Cleveland, Ohio³. Durante los siguientes quince años trabajó sobre el metabolismo de los carbohidratos. Al cesar la primera Guerra Mundial se convirtió en director del Laboratorio de la Fisiología

de la Facultad de Medicina de la Universidad de Toronto.

El descubrimiento de la insulina

Leyendo un artículo sobre la diabetes redactado por Moses Barron (1884-1974), Frederick Banting concibió una idea que resultaría de extraordinaria importancia para el futuro. Pensó que podría ser posible extraer el principio activo producido en el páncreas a condición de hacer una ligadura previa del conducto pancreático con lo que se produciría la atrofia de los acinos exocrinos y dejaría los islotes intactos⁴. Propuso a McLeod realizar los experimentos en el laboratorio que éste último dirigía en Toronto. Charles Best (1899-1978), joven fisiólogo canadiense que formaba parte el equipo de investigadores del laboratorio, fue asignado en el enorme y arduo trabajo que hubo que llevar a cabo para conseguirlo.

Los primeros experimentos en perros diabéticos se vieron coronados por el éxito. Banting y Best aislaron la "isletina" (figura 3, en página siguiente) que redujo con éxito los niveles de glucemia en perros



Figura 2. John Macleod (1876-1936)

diabéticos cuyo páncreas había sido extirpado quirúrgicamente (figura 4). Su trabajo leído en la Academia de Medicina el 7 de febrero de 1922 comenzaba así: “la inyección endovenosa de un extracto de páncreas de perro extirpado siete a diez semanas después de la ligadura de los ductos ejerce invariablemente una influencia en la reducción del porcentaje de azúcar en la sangre y en la cantidad de azúcar excretado por la orina” (figura 5) ⁵.

A partir de ese momento, Macleod se interesó más en la investigación y pidió al bioquímico James Collip (1892-1965) que mejorara el método para producir un extracto purificado. Además, se retomó el nombre de insulina por sugerencia del fisiólogo inglés Edward Sharpey-Schafer (1850-1935), el descubridor de la adrenalina.

Con el objeto de someter a prueba los extractos de páncreas que contenían la insulina y asegurar que su administración no causara ningún daño a los diabéticos, Banting y Best se los inyectaron primero ellos mismos. La oportunidad de tratar a un ser humano llegó en enero de 1922. Cuando el padre de Leonard Thompson, de 14 años, llevó al niño al Hospital General de Toronto, estaba al borde de la muerte. Banting describió cómo la enfermedad del niño lo había dejado “mal alimentado, pálido, con un peso de 29 kilos, cabello que se le caía, olor a acetona en el aliento... parecía aburrido, hablaba bastante despacio, dispues-

to a estar acostado todo el día”. En la tarde del 11 de enero de 1922, le inyectaron a Thompson 15 ml de extracto pancreático que había sido preparado por Best. Las esperanzas eran altas pero el efecto fue decepcionante ya que a pesar de causar una caída del 25 % de los niveles de la glucemia de Leonard, continuó produciendo cetonas, una señal segura de que el extracto solo tenía un efecto antidiabético limitado. Pero mucho más grave fue el hecho de que el extracto había desencadenado una reacción tóxica que produjo la aparición de abscesos en el lugar de la inyección. Dos semanas después, el 23 de enero, administraron a Thompson otra dosis del extracto pancreático. Esta vez, el resultado fue completamente diferente. Sus niveles de glucemia se redujeron notablemente. Pero, quizás, el resultado más importante de todos fue que esta vez no se comprobaron efectos secundarios. Este segundo lote del extracto no había sido preparado por Banting y Best sino por James Collip.

Collip era bioquímico de formación. Con su experiencia había podido eliminar suficientes impurezas del extracto pancreá-

10-hour total sugar - 3.36g
" " nitrogen - 1.20g
" " G : N ratio - 2.8
① 8 cc Isletin given

1. A.M. Blood sugar - .37.
no urine obtained by catheter
dog about same - able to
stand up + walk has not
vomited since yesterday aft
② 8 cc Isletin given.

2 A.M. Blood Sugar - .33
③ 8 cc no urine obtained

3. A.M. Blood Sugar - .29
④ 8 cc Isletin

Figura 3. Libro de trabajo de las experiencias de Banting y Best. Pude verse que los investigadores usaban inicialmente el nombre de “isletina”



Figura 4. Celebre imagen de Banting y Best junto a uno de sus perros. Disponible en: https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Banting_and_Best.jpg

tico crudo para que, cuando se inyectara, no causara una reacción tóxica. También, había descubierto que, aunque la insulina podía salvar vidas, podía acabar con ellas, porque cuando Collip inyectó parte de su preparación purificada a animales sanos, convulsionaron, entraron en coma y, finalmente, murieron. Esto se debía a que las preparaciones de Collip ahora eran tan puras que podían provocar en los animales un choque hipoglucémico.

La primera descripción de los resultados obtenidos con el uso de la insulina en el tratamiento de la diabetes fue publicada en 1922 en el *Canadian Medical Association Journal* (figura 6)⁶. La descripción novelada del descubrimiento fue escrita por Paul de Kruif, que conoció personalmente a los investigadores⁴.

El Premio Nobel de 1923. Polémica

Hace cien años Frederick Banting y John Macleod recibieron el premio Nobel de Medicina o Fisiología. Banting tenía 32 años, por lo que constituye el científico más joven que había sido laureado con ese galardón.

Existe creó mucha controversia acerca de la autoría de la identificación de la insulina. Aunque hay una variedad de versiones sobre el asunto, todos los autores coinciden en que existió una acritud considerable por parte de todos los interesados⁷. El Comité del Premio Nobel acentuó la tensión al ignorar las contribuciones de Best y Collip. La consecuencia fue que Banting compartió el importe del premio con Best y Macleod proporcionó la mitad del suyo a Collip. La relación entre Banting y Best por un lado y Macleod, por otro lado, se deterioró rápidamente, ya que los primeros eran de la opinión que su contribución al descubrimiento de la insulina superaba con creces a la de Macleod.

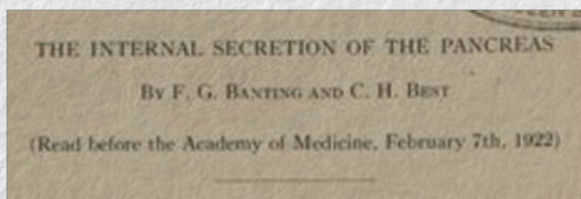


Figura 5. Portada del texto de la comunicación presentada en la Academia de Medicina el 7 de febrero de 1922⁵

La concesión se cuestionó aún más por la falta del reconocimiento otorgado al fisiólogo rumano Nicolae Paulescu (1869–1931) que ocho meses antes del artículo de Banting y Best informó del descubrimiento de un extracto de páncreas, al que denominó *pancreína*, que reducía la concentración de glucosa en sangre^{3,8}. El trabajo científico de Paulescu se vio ensombrecido posteriormente por la revelación de sus ideas antisemitas y antimasonicas. Fundó en 1919 un Grupo político cuyos objetivos eran la expulsión de los judíos de Rumania, el reagrupamiento forzado de los romaníes en centros de trabajo y la creación de una lista negra de masones.

Epílogo

A partir de 1922 Banting fue nombrado Médico consultor honorario del *Toronto General Hospital*, el *Hospital for Sick Children* de la misma ciudad y el *Toronto Western Hospital*. En 1930, el Parlamento canadiense concedió una ayuda a Banting para la instalación de un laboratorio de investigación, el *Banting Institute*, y la universidad creó una cátedra con su nombre. Allí trabajó en distintas líneas como las relacionadas con la silicosis y el cáncer, especialmente. Recibió homenajes y merecimientos de varias sociedades científicas de su país y del extranjero. En 1934, fue nombrado caballero (Sir) por el rey Jorge V. Su investigación posterior (1938) en conjunto con la Real Fuerza Aérea Canadiense se relacionó con problemas como los síncope observados en los pilotos que volaban en aviones de combate a gran altura. Durante la II Guerra Mundial fue mayor del Cuerpo Médico y Jefe de la sección médica del Consejo Nacional de Investigaciones de Canadá. En febrero de 1941 falleció a la edad de 49 años camino a Inglaterra, cuando su avión se estrelló en el puerto de Musgrave, Terranova (Canadá). Tras ello,

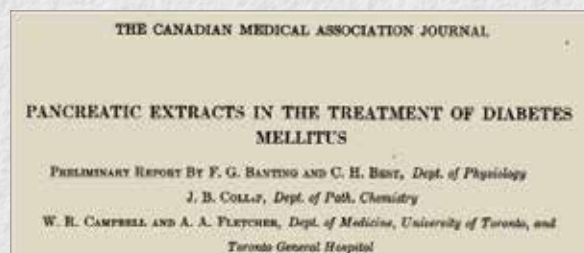


Figura 6. Portada del artículo en el que se publicó el descubrimiento de la insulina. Figuraban como autores Banting, Best, Macleod y Collip⁶

Charles Best se puso al frente del laboratorio de Toronto.

Después de 1923, John Macleod prosiguió con sus trabajos sobre el metabolismo de la glucosa en la St. Andrews Biological Station, New Brunswick, donde estudió la secreción pancreática de insulina en los peces teleósteos. En 1928 volvió a Escocia, convirtiéndose en *Regius Professor* de Fisiología y, posteriormente, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Aberdeen. Falleció en esa ciudad el 16 de marzo de 1935, a la edad de 58 años³.

Bibliografía

1. Houssay BA. El descubrimiento de la diabetes pancreática. Reproducido en *Rev Argent Endocrinol Metab* 2015; 52:2-7
2. Pérez F. George Zuelzer (1870-1949). *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2016; 9: 136
3. de Herder WW. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocrine Connections* 2014; 3:R94–R104
4. de Kruif Paul. *Hombres contra la muerte* (ed. esp.). Barcelona: Luis de Caralt ed. 1949, pp. 55-82
5. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1922; 7:465-480
6. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J* 1922; 12:141-146.
7. Hall K. La desconocida historia de egos y rivalidad detrás del descubrimiento de la insulina hace 100 años. *BBC News Mundo*. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-59937796>
8. Paulescu N. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation de nourriture. *Archives Internationales de Physiologie* 1921

