

Historia de la Endocrinología

La diabetes *mellitus*, Banting y el descubrimiento de la insulina: un paradigma de serendipia bibliográfica

Orlando Mejía Rivera  ¹

¹Programa de Medicina, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Cómo citar: Mejía-Rivera O. La diabetes mellitus, Banting y el descubrimiento de la insulina: un paradigma de serendipia bibliográfica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e730. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.730>

Recibido: 15/Nov/2021

Aceptado: 06/Dic/2021

Publicado: 21/Dic/2021

Resumen

Contexto: la serendipia científica es un paradigma para muchos investigadores, pero el caso de Banting y el descubrimiento de la insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus resulta en un caso fundamental de análisis y es un claro ejemplo para comprender en qué consiste la serendipia bibliográfica y cómo esta deriva en un descubrimiento que cura una enfermedad por años conocida sin lograr encontrar una cura previa.

Contenidos: es necesario comprender los antecedentes de la enfermedad, el cómo se construye y recopila la información que termina, en un punto, por establecerse como teoría que lleva a los esfuerzos de muchos investigadores a no conseguir una cura para la diabetes mellitus. Luego están los apartados que explican la vida y los procesos de descubrimiento de Frederick Banting, a partir de la serendipia investigativa hasta conseguir un procedimiento claro y exitoso para la cura de dicha enfermedad.

Contribuciones: esta revisión histórica busca hacer visible la importancia de las serendipias dentro del proceso investigativo-científico, y pone de manifiesto el caso de Banting para apelar a nuevas maneras de ver los procesos con enfermedades complejas y así inspirar a nuevos médicos a explorar esta manera de acercamiento para la resolución o la búsqueda de cura a ciertas patologías.

Palabras clave: azúcares, diabetes *mellitus*, diagnóstico, endocrinología, hígado, investigación, investigadores, pancreatocoma, serendipia, serendipia científica, serendipia bibliográfica.

 **Correspondencia:** Orlando Mejía Rivera, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo-e: paracelso2001@yahoo.com

Diabetes mellitus, Banting and the discovery of insulin: A paradigm of bibliographical serendipity

Abstract

Context: Scientific serendipity is a paradigm for many researchers, but the case of Banting and the discovery of insulin for the treatment of diabetes mellitus results in a fundamental case of analysis and is a clear example to understand what bibliographic serendipity consists of and how this leads to a discovery that cures a disease known for years without being able to find a previous cure.

Contents: It is necessary to understand the history of the disease, how the information is constructed and collected, which ends up, at one point, being established as a theory that leads to the efforts of many researchers to not find a cure for diabetes mellitus. Then there are the sections of this article that explain the life and discovery processes of Frederick Banting, from investigative serendipity to achieving a clear and successful procedure for the cure of said disease.

Contributions: This historical review seeks to make visible the importance of serendipities within the investigative–scientific process and highlights the case of Banting to appeal to new ways of seeing processes with complex diseases and thus inspire new doctors to explore this way of approach for the resolution or the search of cure to certain pathologies.

Keywords: Sugars, diabetes mellitus, diagnosis, endocrinology, liver, research, researchers, pancreatectomy, serendipity, scientific serendipity, bibliographic serendipity.

Destacados

- En relación con la etiología, Lancereaux afirmó que la diabetes era un síndrome de diversos orígenes, aunque relacionó algunas formas de diabetes con atrofia del páncreas.
- Las serendipias bibliográficas realizadas por Banting fueron las que condujeron al descubrimiento exitoso de la insulina, que además cambió toda la orientación fisiopatológica en la diabetes mellitus y contribuyó, más adelante, a otros descubrimientos de hormonas corporales.
- La serendipia bibliográfica presupone un lector para quien ningún dato es histórico, entendida su historicidad como un dato que ya no puede aportar al conocimiento nuevo.

Introducción y antecedentes históricos de la enfermedad

La entidad clínica conocida como diabetes *mellitus* está descrita en textos tan antiguos como el papiro egipcio de Ebers (1536 a.n.e), en este se infiere a partir de la prescripción 274 que es una fórmula para tratar la poliuria. De todos modos, existirían otras causas diferentes que no permiten asegurar que sea solo por la diabetes. De allí que no hay consenso en los historiadores de la medicina para aceptar la identificación de esta patología en los papiros médicos.

También aparece en el Sushruta hindú (siglo V a.n.e), donde se define un cuadro clínico consistente en sed intensa, somnolencia, pérdida de la fuerza, mal aliento, enflaquecimiento acelerado de los enfermos y presencia de una orina como la miel que atraía a las hormigas, por ello se denominó a la enfermedad como *madhumeha*, que significa de manera literal: orina de miel (1).

También fue descrita por el médico chino Chang Chong King, en el siglo II a.n.e., en su obra

clásica y magistral de la medicina china llamada *Chan Han Luen o Tratado de las enfermedades del frío nocivo o de las fiebres*, donde el autor señala la existencia de un mal caracterizado por sed intensa, orina abundante que era tan dulce que atraía a los perros y la presencia de forunculosis en la mayoría de los enfermos.

La diabetes no se menciona en ninguno de los 53 tratados médicos, agrupados en 62 libros que constituyen el llamado *Corpus Hipocraticum*, escrito a lo largo de cuatro siglos (del V al I a.n.e). En el siglo I, se encuentra en Roma un escritor y enciclopedista médico conocido como Cornelio Celso, quien recopiló todo el conocimiento hipocrático y helenístico de la medicina griega por medio de su influyente obra *De re médica* (existe una traducción al español con el nombre de *Los ocho libros de la medicina*, de 1966 y de la editorial Iberia). En este texto se menciona una entidad patológica en la que los enfermos eliminaban más orina que el agua ingerida, pero esta descripción no se encuentra en los tratados hipocráticos, por lo que debió ser tomada de algún

médico alejandrino cuyo nombre no se conoce hasta el presente.

Se le debe al médico Areteo de Capadocia (siglo I) el haber denominado a la enfermedad como diabetes. En una primera obra titulada *Las causas y signos de las enfermedades agudas y crónicas* (2), el autor se refirió a una afección extraordinaria, infrecuente en el hombre, que fundía las carnes del cuerpo y las extremidades, y las convertía en orina. El término “diabetes” significa: pasar a través de, y hace alusión al paso de las sustancias corporales a través de la orina. Areteo intentó el tratamiento dietético en estos pacientes por medio de dulces, almidones y frutas.

Años después apareció Galeno, el más famoso médico de la época grecorromana, quien nació en Pérgamo (138–201) y ejerció su profesión y su autoridad en Roma. En una tangencial referencia a la diabetes, Galeno afirmó que era una enfermedad producida por la incapacidad del riñón para retener el agua. Esta hipótesis, como todo lo dicho por él, fue considerada un dogma y, por tanto, ningún médico posterior, en los siguientes trece siglos, se atrevió a dudar de las verdades reveladas en los tratados galénicos.

Rhazes (865–932) fue el primer gran médico árabe conocido en Occidente y describió el tratamiento de la diabetes basado en una dieta pobre en azúcares y harinas, pero fue Ibn Siná, mejor conocido con el nombre de Avicena (médico, filósofo, teólogo, geólogo y astrónomo, 980–1037), la gran figura árabe que influyó de manera profunda en la medicina occidental, este escribió más de 200 obras de temas diversos, donde sobresale su tratado médico denominado *Canon* (3) y en el cual es descrito, con lujo de detalles, el cuadro clínico de la diabetes, siendo Avicena el primero en reconocer la polifagia como un síntoma frecuente e importante y consignar la asociación entre la enfermedad y la impotencia sexual de los hombres. También observó la presencia de la gangrena diabética en los periodos finales de la enfermedad y lo frecuente de la forunculosis en dichos enfermos.

Aunque algunos historiadores le atribuyen el haber señalado el sabor dulce de la orina, el respetable y acertado historiador de la medicina

Garrison demostró que ello no aparece en ninguna parte de la obra de Avicena (4), pero quizá, más importante que lo anterior, es su intento de explicar el origen de la enfermedad, no como la consecuencia de una alteración del riñón sino de un daño del hígado, con esta intuición clínica se adelantó, por siglos, a los futuros estudios experimentales de Claude Bernard.

La contribución del famoso Paracelso (1493–1541) a la comprensión de la diabetes consistió en hacer los primeros experimentos con la orina de pacientes diabéticos, en el año 1520, cuando trató de analizar los componentes químicos de la misma. Mediante la evaporación de la orina, extrajo un residuo salino que hizo que asociara este hallazgo con una hipotética alteración de los riñones, los cuales, supuestamente, no eran capaces de retener la sal del organismo y al perderse esta en grandes cantidades se producía la diabetes.

Aunque sus conclusiones fueron equivocadas, significaron la apertura conceptual subsiguiente a tratar de comprender el origen de la enfermedad por medio del análisis químico de la orina de los diabéticos. Este hecho promovió una corriente médica donde la constitución química de las distintas secreciones del cuerpo serían consideradas fundamentales para entender el origen de las enfermedades.

El inglés Thomas Willis (1621–1675) refirió en su libro *Pharmaceutice rationalis, sive Diatriba de Medicamentorum Operationibus in humano Corpore*, en 1664, un importante descubrimiento en relación con la diabetes: se dedicó a probar de manera rutinaria la orina de sus pacientes y redescubrió así, para la civilización de Occidente, que los diabéticos tenían una orina de sabor dulce. De esta manera, diferenció la poliuria causada por la diabetes insípida de la producida por la diabetes de orina dulce.

Willis trató de interpretar las razones de este sabor dulce y concluyó que era ocasionado por la presencia de ácidos y sales en la orina de los diabéticos. Además, detectó una relación entre el desencadenamiento del episodio diabético y de ciertas alteraciones previas del ánimo como la tristeza, las penas prolongadas y las depresiones del espíritu.

En 1682, el médico suizo Johan Von Brunner se dedicó a realizar pancreatomecías en perros, para aclarar la polémica de esa época entre si el páncreas era o no un órgano imprescindible para la vida y encontró que estos perros pancreatomecizados presentaron un cuadro de sed intensa, abundante emisión de orina y enflaquecimiento, pero no relacionó, de forma directa, la ausencia del páncreas con la existencia de la diabetes (5).

Robert Wyatt, en 1774, luego de evaporar la sangre y la orina de enfermos diabéticos, supuso la existencia de una sustancia análoga al azúcar que se encontraba aumentada en grandes proporciones en los diabéticos, pero fue Matthew Dobson en un trabajo sobre "Experimentos y observaciones de la orina en diabéticos", publicado en 1775 (6), quien encontró y confirmó que el sabor dulce de la orina era debido a la presencia de azúcar en ella y también lo aisló de la sangre de los pacientes diabéticos, luego de detectar su sabor dulce.

De estos hallazgos encontrados, Dobson concluyó que la disminución de peso y de fuerza en los diabéticos era la consecuencia de la pérdida de material nutritivo por la orina. Thomas Cawley, médico inglés, publicó en 1778 un artículo en el *London Medical Journal*, donde relata los resultados de una autopsia hecha a un paciente diabético (7), allí describe múltiples cálculos en el páncreas y atrofia importante del mismo. Es este informe el primero en relacionar directamente a la diabetes con una alteración pancreática. Rollo, en 1796, describió el olor acetónico en el aliento de los diabéticos y recomendó la alimentación escasa para tratarlos (8).

William Cullen (1712-1790), médico nacido en Edimburgo, escribió hacia finales del siglo XVIII un libro denominado *Líneas principales de la práctica de la medicina* (1776) y allí da el apellido a la diabetes de *mellitus* (dulce) y atribuye su etiología a un trastorno primario del sistema nervioso central (9).

Con el advenimiento del siglo XIX, la medicina se beneficia de los incipientes adelantos de la microscopía. Al poder examinar los órganos por medio del microscopio, surge la histología como un elemento científico primordial que ayuda a clasificar y comprender mejor las enfermedades.

En el transcurso del siglo XIX, tres mentalidades médicas aparecerán de manera definida:

1. La orientación anatomo-clínica, que busca la correlación patológica de la lesión microscópica y el cuadro clínico de la enfermedad.
2. La orientación fisiopatológica, que retoma el concepto de entender la enfermedad como un proceso dinámico, donde el paso de la salud a lo patológico era un cambio de carácter cuantitativo, químico y físico, pero no necesariamente cualitativo.
3. La orientación etiopatogénica, que es estimulada a partir de los estudios de Pasteur y Koch sobre la existencia de gérmenes como causantes de ciertas enfermedades infecciosas. La diabetes tendrá, a lo largo del siglo XIX, estos tres enfoques, con predominio de la explicación fisiopatológica y anatomoclínica.

Michel Eugéné Chevreul (1786-1889) prosiguió los estudios de Dobson sobre la orina de los diabéticos y en 1815 identificó la glucosa como el azúcar encontrado en la orina de los enfermos de diabetes, al darse cuenta que esta sustancia era idéntica al azúcar de uva (10). Home inventó la prueba de la espuma para diagnosticar el carácter diabético de la orina. Eberle, en 1831, comprobó que la orina de los diabéticos se fermentaba con facilidad, pero se pudría con dificultad. Ambrosiani, en 1835, logró fermentar el azúcar en la sangre.

Claude Bernard, como ya se mencionó, también hizo contribuciones fundamentales al conocimiento de la diabetes y al metabolismo de los azúcares, realizó experimentos con perros sometidos a dietas sin azúcar para tratar de evaluar, de mejor manera, el metabolismo de los carbohidratos. Hasta ese momento se creía que los organismos animales recibían el azúcar de la dieta y el organismo y que por medio del pulmón se destruía el azúcar; sin embargo, al encontrar cantidades importantes de azúcar en la vena hepática de estos animales, Bernard concluyó que no solo no existía un órgano que destruyese el azúcar, sino que se encontraba azúcar en toda sangre animal, así la dieta estuviese exenta de él. Luego, demostró que el órgano que producía

el azúcar era el hígado mediante el proceso bioquímico de la glicogénesis.

Si el hígado era el órgano productor y regulador del azúcar sanguíneo y la orina de los diabéticos estaba repleta de este, Bernard pensó que la diabetes *mellitus* se producía por un trastorno primario en la regulación del azúcar por parte del hígado. Se originó así la teoría de la glucogenia hepática incrementada como la explicación fisiopatológica de la diabetes. Esta teoría fue poco aceptada inicialmente en los medios científicos médicos de la época. En 1855, el mismo Claude Bernard produjo glucosuria en conejos, luego de la picadura del piso del cuarto ventrículo cerebral y de la galvanización central del nervio neumogástrico cortado.

Esta glucosuria duraba unas pocas horas y se acompañaba de hiperglicemia. Concluyó que esto era debido, en esencia, a un estímulo secundario del hígado que producía una mayor descarga de azúcar, ante la influencia del sistema nervioso central. También describió Bernard algunos hallazgos de patología en la diabetes, como la presencia de sangre azucarada, sin excepción, en todos los órganos, hipertrofia del hígado y relató haber encontrado atrofia del páncreas en ocasiones.

Hasta en los trabajos de Claude Bernard se pensaba que la causa de la diabetes se debía exclusivamente a la influencia de cierto tipo de alimentación, como insuficiente, únicamente vegetal, el abuso de las bebidas fermentadas y azucaradas como la sidra o la bebida de peras o también al uso muy frecuente del té. Los descubrimientos de Bernard sobre la diabetes fueron consignados en *Lecciones de fisiología experimental* (1855–1865), Aunque la totalidad de los textos sobre la diabetes y el páncreas escritos por Bernard se publicaron en su libro *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*, de 1870.

En 1848, Hermann y Fehling perfeccionaron la técnica diagnóstica de la determinación del azúcar en la orina, prueba que continuó vigente hasta el siglo actual. El gran clínico Thomas Addison y Sir William Gull describieron el xantoma diabético. En 1869 y a sus 22 años, Paul Langerhans presentó

su tesis sobre la histología del páncreas como requisito para graduarse de médico, allí señaló la presencia de un conglomerado celular que tenía la forma de pequeñas islas, pero no pudo explicar su función específica.

En 1870, Chauffard y Hanot designaron como diabetes bronceada a un cuadro clínico consistente en la combinación de cirrosis pigmentaria y diabetes. Nueve años más tarde, el famoso clínico Von Recklinhausen determinó los dos pigmentos de la diabetes bronceada y le dio el nombre de hemocromatosis a la entidad.

En 1880, un discípulo de Claude Bernard, el francés Etienne Lancereaux fue el primero en diferenciar la existencia de dos tipos clínicos de diabetes: a una la denominó diabetes “flaca” o aguda y mostró que se producía en pacientes jóvenes y era rápidamente mortal. La otra forma que encontró la llamó diabetes “estable” y observó que se producía en los adultos obesos y tenía un mejor pronóstico que la “flaca”. En relación con la etiología, Lancereaux afirmó que la diabetes era un síndrome de diversos orígenes, aunque relacionó algunas formas de diabetes con atrofia del páncreas (11).

Condiscípulo de Lancereaux fue el también francés Apollinaire Bouchardat, quien fuese el precursor del tratamiento dietético efectivo para la enfermedad. Bouchardat recomendó el ayuno, la disminución de los carbohidratos en la dieta, el consumo de pan de gluten y el ejercicio físico como terapia coadyuvante de los enfermos diabéticos. En su terapéutica dice que los diabéticos deben: “disminuir la cantidad de pan y de manjares feculentos. Prescribir carnes, huevos, pescados y legumbres no feculentas, pero todo en cantidad moderada. Consumir alimentos más salados que lo de costumbre y vino generoso” (12).

En 1889, el italiano Julio Vassale tuvo el mérito de haber iniciado los estudios sobre la secreción interna del páncreas, pues ligó los conductos excretores del páncreas de perros, lo que provocó la destrucción del tejido acinoso, pero no la de los islotes de Langerhans. Este hallazgo fue el precursor de los adelantos posteriores en el conocimiento del páncreas endocrino y exocrino.

Materiales y métodos

Primer descubrimiento serendípico

En 1889, Oscar Minkowski y José Freier Von Mering decidieron realizar experimentos conjuntos en perros para intervenir en una de las polémicas científicas de la época que venía desde finales del siglo XVII, la cual consistía en saber si el páncreas era un órgano esencial para la vida.

Von Mering pensaba que no y que era posible que ciertas grasas indispensables para el metabolismo del organismo se absorbieran sin necesidad de la presencia de los fermentos pancreáticos. Minkowski le propuso, entonces, demostrar esta hipótesis mediante la pancreatometomía total de un perro.

Luego de la cirugía, el ayudante del laboratorio se quejó de que el perro orinaba demasiado y mantenía sucio el lugar. Von Mering y Minkowski fijaron su atención en el animal y descubrieron que la poliuria iba acompañada de otros síntomas clínicos que eran idénticos a los que presentaban los enfermos de diabetes *mellitus*. Este hallazgo casual los llevó a reorientar por completo el experimento y a postular una nueva hipótesis: la relación causal entre la ausencia de páncreas y la aparición de la diabetes *mellitus* (13).

Minkowski hizo otras pancreatometomías y además realizó trasplantes subcutáneos de tejido pancreático en algunos de los perros sin páncreas y demostró que los síntomas de la diabetes se revertían o no volvían a aparecer (14). Con ello confirmaron, por completo, la asociación causal entre la alteración del páncreas y el desarrollo de la diabetes.

Este hecho es un claro descubrimiento de serendipia clásica y de la sagacidad de los investigadores para dar significado a los síntomas del perro se debió a que, para ambos, el problema de la diabetes era un tema conocido e investigado con anterioridad.

Minkowski nació en Alexsten (Rusia), en 1853, y se formó como cirujano e internista del hospital Urden de la ciudad de Colonia (Alemania). A los 26 años ya había hecho el descubrimiento del ácido B-oxibutírico en la orina de los diabéticos graves. Posteriormente, demostró que existía una tensión

disminuida del anhídrido carbónico en la sangre de los diabéticos, una reserva alcalina menor durante el coma diabético y por ello recomendó la alcalinoterapia en el tratamiento de la acidosis diabética.

Además, Minkowski planteó la teoría de que la esencia del problema en la diabetes consistía en la incapacidad de producir una suficiente combustión de hidratos de carbono en la periferia como, por ejemplo, en los músculos.

Von Mering, médico alemán nacido en Colonia en 1849, también estuvo dedicado al estudio de la diabetes y antes de los experimentos con Minkowski había llevado a cabo, en 1886, el descubrimiento de la diabetes renal secundaria al uso del glucósido floridicina, compuesto de cortezas de raíz de manzano, pera, cerezo y ciruelo.

Adolf Kussmaul describió en detalle las manifestaciones clínicas del coma diabético y relacionó la presencia de acetona, el cuadro acidótico y el tipo de respiración característica. Theodor Von Frerichs (1819-1885), quien era alemán, fue el fundador de una escuela clínica que se dedicó a tratar enfermos diabéticos y a investigar sobre la diabetes. A Frerichs se le debe la primera gran monografía de la diabetes (1784), basada en 400 casos de su experiencia personal y en 55 autopsias hechas a diabéticos.

Su discípulo Bernhard Naunyn escribió una terapéutica para diabéticos en 1898 y sus recomendaciones dietéticas tuvieron influencia en toda la medicina europea durante casi 20 años. La dieta de Naunyn se basaba en un régimen pobre en féculas con "125 gm de proteínas y grasa en cantidad" (15). Además, promulgaba la vigilancia continua de los niveles de la glucosuria, adecuando la dieta a dichas concentraciones.

Naunyn postuló una teoría de la diabetes según la cual, el hígado del diabético poseía una incapacidad para convertir el azúcar en glucógeno y de ahí los altos niveles sanguíneos de glucosa. Stadelmann, discípulo de Naunyn, introdujo el concepto del coma diabético como una acidosis de pronóstico fatal y también estudió las relaciones del ácido B-oxibutírico con el coma diabético y los efectos de la terapia con álcali.

Carl Von Noorden, otro alemán, elaboró un estudio especial acerca de la dietética en los

diabéticos y concluyó que existía en la perturbación de la enfermedad una superproducción de azúcar sanguíneo como consecuencia del glucógeno del hígado. Lo anterior lo relacionó con una progresiva descomposición de glucógeno, por causa de la disminución de la secreción pancreática, por lo que recomendó una dieta de harina de avena y la reducción de elementos azucarados (16).

En 1893, Gustavo Edouard Laguesse planteó la teoría de que los islotes descritos por Langerhans proporcionaban una secreción interna que quizá influía en el metabolismo de los carbohidratos, esta hipótesis tratará de ser probada por varios investigadores en el inicio del siglo XX (17).

La etapa preinsulínica

A comienzos del siglo XX existía el consenso, en la comunidad científica, de que la clave del origen de la diabetes radicaba en tratar de identificar esa desconocida sustancia que producía el páncreas y que al faltar causaba la enfermedad. En 1901 y mediante estudios paralelos, pero independientes, el patólogo americano Eugene Lindsay Opie y el ruso Leonid Sobolow describieron la degeneración hialina hepática de pacientes fallecidos de diabetes. En su tratado sobre la diabetes, Lindsay Opie estableció que la diabetes podía ser causada por una lesión del páncreas y esta tendría el carácter de una destrucción o una injuria a los islotes de Langerhans (18).

Además, en la primera década también se dieron otros adelantos científicos que modificaron la concepción de la fisiología y la bioquímica. En 1901, el japonés Jokichi Takamine y el norteamericano Thomas Bell Aldrich aislaron la adrenalina. En 1902, William Maddick Bayliss (1860–1924) y Ernest Henry Starling (1866–1927) descubrieron la secretina, sustancia formada por la acción de un ácido intestinal y llevada por la sangre al páncreas, donde estimulaba la secreción del jugo pancreático; pero lo más importante es que ellos mismos definieron el concepto de “hormona” en 1905 y lograron posicionar en la comunidad científica “la idea de que ciertos órganos podían producir sustancias capaces de ejercer una influencia poderosa sobre otras partes del cuerpo” (19).

La comprensión fisiopatológica de la incipiente Endocrinología favorecía y reafirmaba

la búsqueda de la sustancia del páncreas implicada en el trastorno diabético, de allí los numerosos intentos hechos para encontrarla. Zuelzer, en 1908, logró aislar un macerado de alcohol y extracto pancreático y lo inyectó en algunos pacientes diabéticos, pero estos presentaron convulsiones y ello obligó a suspender los experimentos. Es factible que hubiese sido una reacción hipoglucémica, pero se interpretó, en ese momento, como una reacción tóxica por el extracto y se especuló sobre la imposibilidad de aplicarlo a los seres humanos.

Otros intentos similares por parte de médicos como Hedón e Ibrahim también fracasaron; sin embargo, el rumano Paulesco elaboró otro extracto pancreático y luego de inyectarlo a perros demostró efectos hipoglucémicos en ellos, pero el comienzo de la Primera Guerra Mundial le impidió publicar los resultados de sus trabajos. Solo hasta después de 1925 los hizo conocer, cuando ya eran públicos los hallazgos de Banting y Best.

En 1909, Jean de Meyer le dio el nombre de Insulina a la todavía hipotética hormona pancreática, implicada en la regulación del metabolismo de los azúcares (20). En 1916, sir Edward Sharcey Schafer postuló que la diabetes se producía por la falta de la hipotética insulina, sin embargo, tampoco pudo aislar dicha sustancia.

Con el paso de los años y el incremento de los fracasos por parte de los científicos para aislar la enigmática hormona pancreática que actuaba, supuestamente, sobre el azúcar sanguíneo, algunos optaron por pensar que quizá esta sustancia se utilizaba muy rápido por parte del organismo y, por ende, no se acumulaba en la sangre y además debía ser de una naturaleza muy inestable, pero este concepto evolucionó a otras teorías que se fueron apartando de la búsqueda inicial de la insulina. El grupo de fisiología de Ontario (Canadá), liderado por Macleod, y otros centros norteamericanos y europeos comenzaron a pensar que quizá la función del páncreas consistía en la purificación de la sangre que circulaba a través de él, destruyendo sustancias tóxicas que imposibilitaban la degradación del azúcar.

De esta manera, no tenía que existir una sustancia pancreática especial como la hipotética

insulina. Se comenzó así el abandono de la búsqueda científica de la enigmática hormona y un ambiente pesimista comenzó a predominar en los investigadores. En esta etapa, el único adelanto relativamente útil en el tratamiento de la diabetes se debió a la terapia dietética recomendada por Allen, quien instauró las llamadas dietas de “hambre” con menos de 500 calorías al día, que en ese momento significaron la única fuente de sostén vital de los diabéticos (21). No obstante, casi el 100% de los niños diabéticos morían antes de un año de instaurarse la enfermedad y los adultos sobrevivían pocos años en condiciones de gran sufrimiento físico y mental.

El joven profesor Frederick Banting

Frederick Banting nació en 1891, en una finca cercana al pueblo de Alliston, Ontario. Fue un niño sobresaliente en los deportes y muy normal en sus estudios, aunque poseía la afición de pintar al óleo. Luego de una etapa fugaz cuando creyó que su vocación era ser misionero religioso, ingresó a la Facultad de Medicina de la universidad de Toronto.

Estimulado por su maestro, el doctor Clarence Leslie Starr, cirujano afamado de un hospital de niños, se dedicó a la cirugía ortopédica y obtuvo su grado en 1916. Se alistó como teniente cirujano y participó en la Primera Guerra Mundial.

En 1918 fue herido por balas de ametralladora en su antebrazo derecho y le iban a amputar la extremidad ante la posibilidad de una gangrena. Banting rechazó la cirugía y aceptó el riesgo de morir, sin embargo se curó y regresó a trabajar como médico interno en el hospital de niños de Ontario.

Al poco tiempo abrió su consultorio privado en la ciudad de London, Ontario. Pasaron dos angustiosos meses en los cuales el joven cirujano no tuvo ningún paciente y ante la situación de extrema penuria económica, decidió conseguir unas horas de cátedra en la Universidad de Western Ontario, como profesor auxiliar de Anatomía, Fisiología y Clínica Quirúrgica. Con 29 años, un futuro incierto y un trabajo de profesor más por necesidad que por vocación, Banting no podía imaginar lo que le sucedería a su vida en unos cuantos meses.

La extraña noche del 30 de octubre de 1920

En la noche del 30 de octubre de 1920, Banting comenzó a preparar su clase de fisiología del páncreas que daría a los estudiantes de Medicina dos días después. Su conocimiento del metabolismo de los azúcares y la diabetes *mellitus* era muy superficial, pues su actividad previa de ortopedista de guerra lo había alejado de los estudios de Medicina Interna.

Leyó dos textos que le causaron una gran curiosidad. El primero, la descripción de Minkowski y Von Mering de sus experimentos con perros con pancreatomecías y la presentación de la diabetes *mellitus*. El segundo, una copia de la tesis de Langerhans donde este describe los islotes del páncreas e informa que ellos no tienen conducto excretor al intestino.

Ambas informaciones eran bien conocidas por parte de la comunidad científica, pero para el joven Banting era un conocimiento nuevo y, emocionado, pensó por sí mismo lo que otros ya habían pensado: la diabetes *mellitus* era producida por un daño en el páncreas y lo más seguro era que los islotes sin función aparente, descubiertos por Langerhans, tuviesen que ver con la enfermedad.

Cansado y satisfecho de sus nuevos conocimientos, para ser enseñados en clase, se dispuso a acostarse cuando decidió hojear la última revista de *Cirugía, Ginecología y Obstetricia*, a la cual estaba suscrito y le había llegado ese mismo día. Para su sorpresa, encontró un artículo que tenía que ver con el tema del páncreas y decidió leerlo. El texto denominado “Relación entre los islotes de Langerhans y la diabetes, con una referencia especial a la litiasis pancreática”, era escrito por el doctor Moses Barron, de Minneapolis. Allí se explicaba que, al ser bloqueados los conductos pancreáticos por la presencia de los cálculos, la glándula se atrofiaba, con excepción de los islotes de Langerhans. Al ligar los conductos pancreáticos en animales de experimentación estos no presentaban diabetes *mellitus* (22).

Banting se acostó, pero le era difícil dormir; en el entresueño pensaba en los textos leídos y su motivación había dejado de ser la de repetir unos datos a los estudiantes, por la de una auténtica

curiosidad de saber el origen de la misteriosa y mortal diabetes mellitus. A las 2 de la madrugada se despertó de forma súbita, encendió la luz y con emoción escribió en su cuaderno de notas lo siguiente: "Ligar el conducto pancreático de los perros. Esperar de seis a ocho semanas para que se verifique la degeneración del órgano. Extirpar los residuos y hacer con ellos un extracto" (23) (este ensayo biográfico es de enorme importancia en la historia de la ciencia, porque De Kruif tuvo la oportunidad de entrevistar a Banting y su relato de estos hechos y sus percepciones los hizo el propio investigador).

Banting, que en la noche anterior era un profesor sin vocación que preparaba una clase, se levantó como un investigador, convencido de que ese experimento que había ideado y descrito, en pocas frases, lograría el descubrimiento exitoso de la cura de la diabetes. Él no conocía que similares reflexiones ya habían motivado a una legión de investigadores para tratar de encontrar la sustancia producida por los islotes.

De manera inexplicable, un médico joven, sin experiencia investigativa, estaba convencido de poder resolver un problema que llevaba 25 años sin ser solucionado por los mejores cerebros médicos de la época.

El caso de Banting, hasta aquí, es paradigmático de la serendipia bibliográfica, en la modalidad de serendipia clásica, pues el lector no estaba buscando resolver el problema de la diabetes y más allá: el lector Banting ni siquiera se propuso, al comienzo, leer como un científico, ya que no lo era. Además, esta serendipia es de predominio inconsciente, pues la idea del experimento clave le surgió luego de dormir, aunque se acostó sobrecitado con las posibilidades creativas de lo leído; pero más que un hecho aislado de serendipia bibliográfica, lo que surge con Banting es un típico patrón de "lector serendípico" que lee desde su presente toda la información del pasado y la actualiza por medio del asombro y la curiosidad. Además, su método es hojear y realizar preguntas creativas sobre lo leído, es decir, buscarle un sentido a lo que lee, que no se encuentra explícito en el texto.

La mayoría de los intentos anteriores por extraer la sustancia clave de los islotes del páncreas habían fracasado porque el macerado se hacía de

toda la glándula y los jugos digestivos pancreáticos destruían las moléculas de insulina. Banting, en su serendipia bibliográfica, leyó los distintos textos y estableció entre ellos una asociación que no estaba presente en los textos aislados, de allí que pueda concebir el experimento perfecto sin cometer los errores de tantos investigadores experimentados y con gran dominio teórico del metabolismo del páncreas. La diferencia radicó en que los limitados conocimientos de Banting fueron conectados por él en un nuevo contexto de significación y sentido epistemológico.

Además, Banting leyó por vez primera, es decir, como si fuesen nuevos unos datos que al ser muy conocidos por los investigadores dejaron de tener interés y fueron considerados viejos e históricos. La serendipia bibliográfica presupone un lector para quien ningún dato es histórico, entendida su historicidad como un dato que ya no puede aportar al conocimiento nuevo. Banting leyó todos los textos como datos presentes, actuales, vivos para la reflexión y no como datos fósiles, muertos, que es lo común en la mayoría de los investigadores que piensan que lo escrito en el pasado ha dejado de tener importancia real para la ciencia del presente y del futuro.

En los siguientes meses, el joven Banting reafirmó su convicción de que debía llevar a la práctica su experimento y tomó la decisión de dejar la cirugía ortopédica, la docencia universitaria y sus proyectos futuros de ser un médico con consultorio privado. Fue entonces a visitar al prestigioso fisiólogo e investigador de la misma Universidad de Ontario, el doctor J. J. R. Macleod.

El sueño hecho realidad

Frederich Banting llegó, a comienzos del año de 1921 donde el profesor Macleod, le explicó su idea y le solicitó 12 perros, un laboratorio, un ayudante y 10 semanas de plazo para mostrar los resultados. El mérito de Macleod radica, tal vez, en que a pesar de no encontrarse ya convencido de que la solución al problema de la diabetes fuese la búsqueda de la sustancia pancreática y que con seguridad debió sonreír ante un joven cirujano inexperto que pretendía resolver un dilema científico tan complejo, decidió darle a Banting lo que pedía.

Las razones para ello parecen ser más méritos de la terquedad de Banting que algún grado de confianza de Macleod en el éxito del experimento, pues el mismo Macleod relató en su versión del descubrimiento de la insulina, escrito en 1922, que:

“Banting habló conmigo a mediados de mayo de 1921. Yo encontré que el doctor Banting solo tenía un conocimiento superficial de los libros de texto, acerca del trabajo de los efectos de los extractos pancreáticos en la diabetes y tenía una mínima familiaridad práctica con los métodos para afrontar un problema que yo ya venía investigando en mi laboratorio”(24).

El texto de Macleod ha sido leído como una argumentación personal para tratar de justificar que él se adjudicó, en buena parte, el descubrimiento de la insulina hecha por Banting y Best, y por ello recibió el Premio Nobel con Banting, cuando muchos testimonios de dicha época afirman que Macleod nunca creyó en el experimento de Banting, pues apoyaba la teoría de que no se requería de una sustancia pancreática. Solo cuando el éxito fue evidente se hizo partícipe del mismo en calidad de director general del Laboratorio de Investigación Fisiológica de la Universidad de Ontario. Banting muy molesto rechazó públicamente que le hubiesen dado también el premio a Macleod y compartió su dinero y su prestigio de descubridor de la insulina con Charles Best.

El ayudante asignado fue un estudiante de Medicina, de 22 años, profundo conocedor de la química de los carbohidratos, llamado Charles Best. El 16 de mayo de 1921 comenzaron la tarea de ligar los primeros conductos pancreáticos, pero estos intentos fueron fallidos, porque la ligadura produjo necrosis de los conductos y se formaron neoconductos que protegieron al órgano de la atrofia; sin embargo, Banting corrigió su técnica quirúrgica y, demostrando su talento como cirujano, inventó una forma más simple de realizar las pancreatectomías totales en los perros de investigación.

El 27 de julio de 1921 extrajeron los islotes de Langerhans de un páncreas atrofiado, los cortaron en pequeños trozos, los congelaron en salmuera y luego los maceraron en 900 cc de solución salina.

Este extracto lo inyectaron a un perro diabético pancreatectomizado que agonizaba y a los pocos minutos observaron que el nivel del azúcar en la orina del perro descendió hasta desaparecer y el animal se recuperó casi milagrosamente. A las cinco horas el perro se encontraba muerto.

Luego de este primer éxito, utilizaron extractos del hígado y del bazo sin ningún resultado. Después de varias experiencias similares, se dieron cuenta que para mantener vivo a un perro durante tres días se necesitaba el páncreas de dos perros sanos. El 19 de agosto de 1921 lograron mantener a una perra viva durante ocho días, con el sacrificio de cinco perros, y convencidos de que en los islotes se encontraba la sustancia buscada por tanto tiempo la denominaron: isletina (25).

Para esta época, el dinero y los perros dados por Macleod se habían acabado. Banting vendió su carro para continuar los experimentos, además, ellos estaban preocupados por lo impráctico del método para aislar la isletina. En estas circunstancias apareció el profesor V. E. Henderson, quien pagó a Banting para realizar una serie de lecturas científicas para su instituto de farmacología.

De nuevo, otra serendipia bibliográfica estaba por surgir. Las lecturas de Banting lo llevaron a repasar y hojear un libro clásico sobre diabetes escrito por Laguesse en 1893. Allí refería el autor que los páncreas de los recién nacidos eran ricos en islotes de Langerhans y pobres en células secretoras del jugo digestivo. De manera inmediata, el “investigador serendípico” Banting relacionó este dato con su búsqueda de mejorar la extracción de la isletina e imaginó otra hipótesis: si los páncreas de los recién nacidos eran más ricos en islotes de Langerhans, era de suponer que los páncreas de los embriones debían tener todavía más cantidad de islotes productores de isletina.

A continuación, recordó su infancia campesina y supo que las vacas que llevaban al matadero las preñaban antes para que engordaran más. Entonces, fueron al matadero de la ciudad y consiguieron los órganos pancreáticos de nueve embriones bovinos ricos en isletina. En este caso, estamos ante una serendipia bibliográfica, de modalidad pseudoserendípica de predominio

consciente, pues Banting estaba buscando resolver el problema de la extracción de la sustancia.

A los pocos meses ellos descubrieron que para la extracción del páncreas basta con agregarle alcohol acidificado en lugar de agua salada y de esta forma se detenía la acción deletérea del jugo digestivo sobre la isletina y así quedaba lista para su uso. Convencidos ya de su éxito total se inocularon a sí mismos porciones del extracto para confirmar que no fuese tóxico en los humanos. Luego lo aplicaron al médico diabético Joe Gilchrist, amigo de Banting, con un resultado espectacular.

En diciembre de 1921, Banting escribió los resultados de sus investigaciones, en un trabajo titulado "Secreción interna del páncreas". En uno de sus apartes dice: "Si el extracto produce una disminución del porcentaje del azúcar en la sangre y en el azúcar excretado por la orina, está justificado pensar que dicho extracto contiene la secreción interna del páncreas" (26).

Poco después, Banting fue invitado en compañía de Macleod (quien se dio cuenta al final de los experimentos de Banting y Best, de la gran importancia de su descubrimiento) a un congreso médico en la Universidad de Yale en Estados Unidos y fue allí donde Banting leyó su memorable trabajo experimental.

El 11 de enero de 1922 agonizaba un joven diabético, de 14 años, de nombre Leonard Thompson en el hospital de Toronto, su glicemia era de 500 mg\dl, eliminaba 3,5 litros de orina al día y venía sometido a una hiponutrición de Guelpa-Allen de 450 kilocalorías/día. Se le puso una dosis de insulina y para decirlo en palabras de Banting: "el muchacho se hizo más inteligente, tuvo mejor aspecto y dijo que se sentía fuerte" (27). Este fue el tercer ser humano tratado con insulina.

Macleod sugirió cambiarle el nombre a la sustancia de isletina por el de insulina, aunque esta petición nunca tuvo una justificación clara. El Premio Nobel de Medicina, como ya se mencionó, le fue otorgado a Banting y Macleod en 1923.

Conclusiones

En síntesis, las serendipias bibliográficas realizadas por Banting fueron las que condujeron

al descubrimiento exitoso de la insulina, que además cambió toda la orientación fisiopatológica en la diabetes *mellitus* y contribuyó, más adelante, a otros descubrimientos de hormonas corporales.

Pienso que se ha demostrado con claridad que Banting poseía un "patrón de lectura serendípica" que le permitió convertir lo leído en ideas creadoras de un descubrimiento fundamental para la historia de la ciencia, método que podría ser susceptible de ser enseñado y practicado por otros. Aquí es donde radica la importancia del ejemplo propuesto y analizado en detalle. Además, para realizar descubrimientos de serendipia bibliográfica solo se requiere la existencia de bibliotecas y, por supuesto, del tipo de lector descrito.

Declaración de fuentes de financiación

El estudio presentado no recibió ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

El autor declara que no tuvo conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Referencias

- [1] The Sushruta Samhita. Kaviraj Kunja Lal Bhishagratna (traducción al inglés). Calcuta: Kashi Ghoses Lane; 1907-1911.
- [2] Capadocia A. Obra médica. Miguel E. Pérez Molina (ed.). Madrid: Akal Clásica; 1998.
- [3] The Canon of medicine (al-Qānun fi`l-tibb). Adaptación de Laleh Bakhtiar. Chicago: Kazi publications; 1999.
- [4] Fielding G. Introducción a la historia de la medicina. Madrid: Calpe; 1922. 118 p.
- [5] von Brunner JC. Experimenta nova circa pancreas. Accedit diatribe de lympha & genuinopancreatisusu. Lugduni Batavorum, Holanda: apud Theodorum Haak; 1709.
- [6] Dobson M. Experiments and observation on the urine in diabetes, communicated by

- Dr Fotherhill. *Med Obs Inq.* 1776;5:298–316.
- [7] Cawley T. A single case of diabetes, consisting entirely in the quality of the urine; with an inquiry into the different theories of that disease. *London Med J.* 1788;9:286–308.
- [8] Rollo J. *Causes of the Diabetes Mellitus.* 2.a ed. Londres: C. Dilly; 1798.
- [9] Cullen W. *First lines of the practice of physic.* Nueva York: Duyckinck; 1806.
- [10] Chevreul ME. Note sur le sucre de diabetes. *Ann Chim.* 1815;95:319–20.
- [11] Lancereaux E. Notes et reflexions a propos de deux cas de diabète sucré avec alteration du páncreas. *Bull Acad Méd.* 1877;2(1):15–1235.
- [12] Bouchardat A. *Nuevo formulario magistral: precedido de algunas consideraciones sobre el arte de recetar.* La Habana: Imprenta del Gobierno y Capitanía General por S. M; 1845;2. 374 p.
- [13] Von Mering J, Minkowski O. Diabetes *Mellitus* nach pancreasextirpation. *Arch Path Pharmak.* 1889–1890;26:371–87. <https://doi.org/10.1007/BF01831214>
- [14] Minkowski O. Die Lehre vom pancreas – Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung. *Munch Med Wschr.* 1929;76:311–15.
- [15] García-Sabell D. El pensamiento patológico. En: Entralgo PL, director. *Historia universal de la medicina.* Barcelona, Salvat Editores; 1975. 144 p.
- [16] Noorden CV. *New aspects of diabetes, pathology and treatment.* Nueva York: E. B. Treat & Company; 1913.
- [17] Laguesse GE. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas. *CR Soc Biol.* 1893;45:819–20.
- [18] Opie L. *Disease of the pancreas, its cause and nature.* Filadelfia, Estados Unidos: Lippincott Company; 1903.
- [19] Papp D. *Ideas revolucionarias en la ciencia.* Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1993. 228 p.
- [20] De Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Arch Fisiol.* 1909;7:96–9.
- [21] Allen F. *Total dietary regulation in the treatment of diabetes.* Nueva York: The Rockefeller Institute for Medical Research; 1919.
- [22] Barron M. The relation of the islets of langerhans to Diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynec Obstet.* 1920;31:437–48.
- [23] de Kruif P. *Hombres contra la muerte.* Barcelona: Editorial Luis de Caralt; 1949. 61 p.
- [24] Macleod JJ. History of the research leading to the discovery of insulin. *Bull Hist Med.* 1978, 52(3):295–312.
- [25] Martí-Ibáñez F. El descubrimiento de la insulina. *Maravilla bioquímica. Revista MD.* 1971 oct.;9(10):86–94.
- [26] Banting F, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:251–66.
- [27] Banting F. The history of insulin. *Edinburg Med J.* 1929;36:1–18.