

HISTORIA DE LA INSULINA. SUS PRECURSORES Y SUS DESCUBRIDORES

Isaac Salama Benarroch

Prólogo

En el campo tan amplio de la ciencia médica en todo el mundo los descubrimientos no siempre son labor de equipo como veremos en la historia de los precursores. En el siglo XX es excepcional un descubrimiento realizado por un solo investigador como lo fue Paulescu del cual nos ocuparemos en el curso de este trabajo.

En el caso de la insulina la búsqueda cronológica de los conocimientos aportados por los precursores es lograr la obtención de la sustancia del páncreas endocrino capaz de actuar sobre la diabetes. A todos ellos vaya nuestra admiración y respeto.

En Argentina – cabe señalar – el tema ha sido tratado principalmente por Sartor G (1); Houssay G, Jaureghi R (3), Foglia V, Chirife AV (5).

Los Precursores

Regner de Graaf (1641-1673) de Schoohaven fue el primero que estudió la glándula pancreática; mediante una fístula temporaria recogía el jugo secretado cuyos caracteres describía como sus probables funciones (Leyden 1664). Más completos fueron los descubrimientos de Johann Conrad Brunner (1653-1727) médico y

anatomista suizo graduado en Estrasburgo en 1672 (6). Atrajo la atención de sus contemporáneos con su tesis acerca de un feto bicéfalo. Viajó por Europa vinculándose con los anatomistas más notables: Joseph G. Duverney (Paris); Thomas Willis (1621-1675) (Londres), quien además de sus aportaciones a la anatomía del cerebro, ha sido el primero en informar acerca del sabor dulce de la orina de los diabéticos, diferenciando la diabetes mellitus de la diabetes insípida. En Amsterdam, Brunner visitó a Swammerdam y otros médicos de la época; allí publicó su obra “*Experimenta nova circa pancreas, accedit diatriba de lymphæ et genuino pancreatis usu*”, Amsterdam 1682; Leyde, 1709, 1722. Se estable más tarde en Alemania ejerce la medicina; en 1687 fue nombrado profesor en Heidelberg, donde continuó sus investigaciones pasando a la posteridad por la descripción de los folículos de la superficie del intestino a los que consideraba por su descripción un segundo páncreas el título del trabajo “*Glandulae duodeni seu pancreas secundarium detectum*” (Heidelberg, 1715).

Hay que anotar que doscientos años antes de Mering y Minkowski, Brunner, que sostenía que el páncreas era una glándula semejante a las salivares vertiendo una secreción similar a la saliva, en la primer porción del intestino, había comprobado que su

extirpación masiva en perros provocaba poliuria y polidipsia.

Un cirujano inglés, Tomas Cawley aparentemente parece ser que fue el primero que observó la existencia de una relación entre el páncreas y la diabetes. Describió en 1788 el caso siguiente “Allen Holford de 34 años en perfectas condiciones físicas; en diciembre de 1787 es afectado de diabetes. La autopsia reveló un páncreas “lleno de cálculos empaquetados en su substancia de varios tamaños, recuerdan los cálculos encontrados en los conductos salivares. El artículo contiene la descripción de los análisis practicados y los medicamentos empleados en el tratamiento y un examen de las teorías sobre diabetes (7)

En las primeras décadas del siglo XIX se registran progresos en el conocimiento de la diabetes. Etienne Lancereaux (1829-1910) describió la diabetes que lleva su nombre (diabetes pancreática o magra) destacando la importancia de las alteraciones encontradas en el páncreas (8) Hay que acotar que Lancereaux fue el profesor de Paulescu quien años después iniciaría sus trabajos sobre diabetes. Una etapa de gran valor es la iniciada por Paul Langerhans (1847-1888) con su trabajo presentado en la Facultad de Medicina de Berlín (1869), “Contribuciones a la anatomía microscópica del páncreas” señalando la existencia de aglomeraciones de células diseminadas entre los acinos cuya función desconoce. Más tarde en 1883 el fisiólogo francés E. Laguesse (1861-1927) llama a esos agregados “Islotes de Langerhans” y afirma que la función endocrina del páncreas reside en esas formaciones (9).

El 24 de mayo de 1889 en el Instituto de Clínica Médica de la Universidad de Estrasburgo dirigido por el Profesor Bernard Naunyn

(1839-1925); Oscar Minkowski y Joseph von Mering comprobaron que la extirpación del páncreas en el perro producía una diabetes mortal. Esto trasciende en la existencia de una secreción interna; esto ha sido el punto de partida de muchos trabajos que relataremos más adelante.

Ch.E.Brown-Séquard (1817-1894) hacen conocer sus experiencias sobre las secreciones internas auspiciadas ya por Claude Bernard, y que R.Lepine (10), después de repetir la experiencia de Von Mering y Minkowski ya mencionadas antes creía poder afirmar “que en estado normal una parte del fermento pancreático reabsorbido contribuye a la destrucción de la glucosa”, Lepine formula una nueva teoría para explicar la diabetes.

Los nuevos hallazgos fueron aprovechados para intentar otros tratamientos de la diabetes. Mientras algunos ensayaban la opoterapia pancreática por vía bucal sin resultado, Minkowsky después de fracasar en el empleo de un extracto pancreático en 1892 hubo logrado éxito mediante el injerto debajo de la piel de un perro, al que se le había extraído la glándula, de un fragmento de la cola del páncreas pero conservando el pedículo nervioso ya que no se registraban manifestaciones diabéticas.

Los ensayos dieron lugar para intentar otros tratamientos de la diabetes. La opoterapia por vía bucal no dio resultado.

Los ensayos de 1893 de W. H. White del “Guy Hospital” de Londres (11) sobre el tratamiento de la diabetes mediante la incorporación a una dieta a base de soja más de 60 gramos día de páncreas crudo de oveja condimentado con sal y pimienta, alternando con la administración subcutánea de inyecciones de extracto de páncreas. Hubo un descenso de la

glucosuria y aumento de peso en algunos pacientes. Resultaba más eficaz la ingestión de páncreas crudo; la reacción local con el extracto de páncreas mostraba eritema aumento de la temperatura y dolor de garganta. Todo esto los desalentó a seguir con dicho programa. J. Blumenthal (1898) intentó el aislamiento de la hormona pancreática mediante la expresión de esta glándula y eliminación de la proteína por etanol. Su empleo en forma de inyecciones a animales y a pacientes diabéticos revelaba descenso de la glucosuria pero se debió suspender dicho ensayo a raíz de los efectos tóxicos observados (12).

Leonidas Sobolev (1876-1919) se dedicó a investigar en 1899 la secreción interna de los islotes de Langerhans como tema de su tesis doctoral. Esta investigación fue realizada en laboratorio de Fisiología dirigido por L. P. Pávlov y publicada en ruso y alemán con el título "Contribución a la morfología del páncreas después de la ligadura de su conducto en diabetes; investigación anatomopatológica experimental".

Pavlov trabajó en el laboratorio del fisiólogo R. Heindenhain (1834-1897) en Breslau; ligando el conducto pancreático en el conejo para observar los cambios morfológicos de la glándula causados por la secreción retenida. Esta experiencia sirvió a Sobolev para sus experiencias citadas antes. La observación de los islotes de Langerhans aumentados centenares de veces lo indujo a considerarlos como estructuras de secreción interna por la ausencia de conductos y su relación con capilares: decía en su trabajo "son los islotes como estructura anatómica y funcionalmente independiente los que controlan el metabolismo de los hidratos de carbono" Sobolev conocía los trabajos de von Mering y Minkowsky y los confirmó con sus

experiencias. Concentraba su atención en los islotes y en su persistencia, a pesar de la atrofia del parénquima así como en los gránulos de células que disminuían su número y hasta desaparecían cuando el organismo debía utilizar la glucosa. Los hallazgos de la autopsia revelaban células de los islotes atrofiadas. Sobolev en un trabajo leído en 1900 en la Sociedad Médica de San Petersburgo expresando "Mediante la ligadura del conducto pancreático disponemos de un medio de aislar anatómicamente los islotes y estudiar sus propiedades químicas sin la presencia de los fermentos digestivos. Este aislamiento anatómico permitirá el ensayo por una vía racional, de una organoterapia de la Diabetes" no hay ninguna referencia en sus trabajos de haber aislado la secreción interna del páncreas, pero queda clara que por medio de compuestos químicos se podría destruir los islotes y provocar la diabetes. El conjunto de estos trabajos que fue publicado en ruso le dio difusión internacional (14)

En la misma época y en forma independiente W. Schulze mediante la ligadura de conducto de Wirsung obtenía resultados semejantes, y A. Weichselbaum y E. Stang describían una atrofia y degeneración hidrótica de células de islotes en diabéticos.

S. G. Chassovnikov (1871-1920) trabajó desde 1896 hasta 1912 en el Instituto de Histología de Varsovia dedicándose en especial al páncreas (15). Su tesis se titula "Referente a la morfología y cambios funcionales de las células del páncreas". Su conocimiento de los trabajos de Sobolev y de Schulze le inspiró el estudio de la afinidad de los gránulos de las células de los islotes con los colorantes habiendo observado diferencias; en otro trabajo de investigación M. A. Lane (16) sin

conocer esos trabajos las denominó células A y B. De esa época Chassovnikiv llegó a la conclusión de que los islotes de Langerhans se podían considerar órganos de secreción interna regulando el metabolismo de los hidratos de carbono, ya que después de la ligadura del conducto, los islotes persistían sin manifestarse síntomas de diabetes.

Eugene Lindsay Opie (1873-1971) patólogo de Baltimore fue el primero en describir en 1901, la degeneración hialina de los islotes de Langerhans en la diabetes estudiando también la vinculación de la pancreatitis crónica intersticial con los islotes y la Diabetes (17).

En base a los estudios reunidos sobre la diabetes pancreática y acerca de la existencia de un principio activo cuya acción sobre los hidratos de carbono era manifiesta. Se comprende que la atención de los investigadores desde principios del siglo se concentrara en la posibilidad de extraerlo y aplicarlo en el tratamiento de la enfermedad. Tentativas numerosas recopiladas por E. Aubertin (18) en el capítulo de su libro dedicada a la historia de la insulina. Igualmente por V. Diamare (19) en su trabajo que incluye sus investigaciones en animales.

Y aquí un hecho insólito Eugene Glay (1857-1930) Maestro de la fisiología. Alumno de Marey en el College de France; actuó durante muchos años en la facultad de Medicina de París e investigar en particular sobre las glándulas de secreción interna. Está rodeada de misterio su actitud al no publicar el trabajo referente a la exitosa preparación de un extracto con propiedades hipoglucemiantes, tanto en animales normales como en los pancreatomizados. Sin razón conocida

entregó su comunicación en sobre sellado sin fecha de apertura con la indicación de que fuera guardado en los archivos de la “Société de Biología” de París (20 de Febrero 1905). Un año después informó del hecho a la corporación manifestando que en la comunicación describía el fundamento del método de preparación de un extracto de páncreas previamente reducido a su parte endocrina. Le llamó “Harmozone pancreática” indicando los resultados generales obtenidos por su administración a perros diabéticos.

Aquí viene un hecho curioso. En la sesión de la “Société de Biologie” (23 de Diciembre de 1922) y desconociendo los trabajos de Paulescu comenta los trabajos del grupo canadiense utilizando extracto de páncreas con resultado en animales diabéticos. Luego solicita la apertura del sobre de 1905 para la lectura de su contenido pidiendo entonces la publicación (20) describiendo con detalles las experiencias realizadas en su laboratorio. Expone los motivos que lo obligaron a abandonar el tema pues requería un gran número de animales y medios materiales para su mantenimiento y su posterior aplicación clínica.

En su clínica de Berlín, Georg L. Zuelzer inicia sus experiencias en 1903; prepara extractos de páncreas de animales pequeños luego de equinos y bovinos para administrarlo a perros pancreatomizados pero siempre pensando su aplicación clínica. Un historiador de la medicina J. Loebel lo relata ampliamente (21). En 1908 administra por vía endovenosa a perros pancreatomizados con disminución de la glucemia y la glucosuria pero en forma temporaria. Decide emplear el extracto en pacientes diabéticos. Como disponía de pequeñas

cantidades pudo tratar solamente ocho enfermos. Un caso de un diabético con diabetes y tuberculosis pulmonar, la inyección subcutánea o intramuscular del extracto reducía la glucosuria y la acetonuria (25). Un niño diabético mostró una marcada mejoría clínica después de la primera inyección como asimismo la glucosuria y los cuerpos cetónicos. Suspende el tratamiento por la hiperpirexia y otros efectos secundarios.

Zuelzer hace esfuerzos para lograr la purificación del extracto. En 1912 realizó un contrato con el laboratorio Hoechst por el que adquiriría la patente pagándole 6000 marcos más un tanto por ciento de las ventas del producto (26). Las dificultades técnicas hacían lenta la marcha del trabajo y el trabajo rescindió el contrato. Zuelzer logra el apoyo del Hoffmann la Roche quién le da el asesoramiento de un químico experimentado, Camille Reuter ex alumno de Willstätter (27) quién se traslado a Berlín a fin de trabajar conjuntamente con Zuelzer. Se obtiene un extracto sumamente activo y en los perros estudiados se obtenían severas convulsiones por hipoglucemia. En 1914 se plantea el desarrollo de un método para la preparación del extracto en vasta escala por indicación de M. Guggenheim que a la sazón era el jefe de investigaciones del citado laboratorio. Zuelzer llama a su producto "Acomatol". Estos trabajos se interrumpieron por el estallido de la Primera Guerra Mundial. Al finalizar ésta el país quedó arruinado no se retoma de inmediato su prosecución. Cabe señalar que a raíz del otorgamiento del premio Nobel a McCleod y Bantin, Zuelzer en 1923 publicó en varias revistas médicas (29) (30) un resumen de todos sus trabajos y resultados considerando que ellos le

aseguraban la prioridad en el descubrimiento de la insulina.

Nicholas Paulescu y la "Pancreína"

Hubo varias tentativas realizadas en la misma época, citaremos a LS Kleiner y SJ Metzger (31); JR Murlin y J Kramer (32); EL Scott (33) no prosperando ninguno de ellos.

Mención especial merece Nicolas Paulescu fisiólogo rumano de renombre internacional. Nacido en Bucarest en 1869, estudió medicina en París e investigó junto a E. Lancereaux quién ya había presentado el trabajo sobre las alteraciones del páncreas en la diabetes. Paulescu además de trabajos sobre glándula tiroides, suprarrenal y bazo, se destacó por su técnica original la hipofisectomía que resolvió el problema del estudio de la función de esa glándula. Harvey Cushing elogió el aporte de Paulescu y adoptó su método en la investigación neuroquirúrgica que lo hizo famoso.

En 1900 regresó a Bucarest para ocupar la cátedra de Fisiología que desempeño hasta su muerte en 1931. Mantuvo constante comunicación con los centros de investigación de Francia con los cuales tenía estrechos vínculos hacia varios años. A fines del siglo pasado había iniciado en Francia investigaciones con el profesor J. Dastre sobre la substancia activa de la secreción interna con el fin de aislarla y estudiarla. Estos trabajos los dejó para hacer estudios experimentales sobre hipófisis.

En 1908 conoce los resultados obtenidos por G. Zuelzer y resolvió volver al tema. Realizó muchas experiencias y finalmente en 1916 logró un extracto de páncreas que inyectado al perro diabético suministraba un alivio de inmediato

aunque temporario de los síntomas. Debe suspender sus investigaciones a raíz de la ocupación de Bucarest por el Mariscal alemán Von Mackensen quedando una parte del territorio libre a cargo de Bethelot en colaboración de Francia. Se producen la destrucción de muchos documentos por el efecto de los bombardeos. Comienza de nuevo los trabajos a fines de 1919 en condiciones precarias; a pesar de ello pudo presentar comunicaciones en las “Reuniones Rumanas” del 21 de Abril, 19 de Mayo, 9 y 23 de Junio de 1921, publicadas en “Comptes Rendus (Hebdomadaire) de la Societé de Biologie” y de sus filiales (23 de Julio de 1921) con los siguientes títulos “Action de l’extract pancreatique injecté dans le sang chez un animal diabétique” (35). Poco tiempo después el 31 de Agosto de 1921 publicaba Paulescu (36) sus conclusiones sobre el rol del páncreas en la asimilación nutritiva. Son las siguientes:

- 1) Si un animal diabético por ablación del páncreas se inyecta en la vena yugular un extracto pancreático, se comprueba:
 - a) Una disminución y aún una supresión pasajera de la hiperglucemia, y también una disminución y supresión pa-sajera de la glucosuria.
 - b) Una disminución considerable de la urea sanguínea así como de la urea urinaria.
 - c) Una disminución notable de la cetonemia y acetonuria.
- 2) El efecto del extracto pancreático sobre la glucemia y sobre la glucosuria varía con el lapso transcurrido desde la inyección. Comienza

inmediatamente después de la misma, alcanza el máximo al cabo de dos horas y se prolonga durante doce horas.

A continuación se refiere a los efectos en los animales normales y finalmente a los de inyecciones de su suero fisiológico o de extractos de otros órganos o de nucleinato de sodio.

Paulescu llamó “Pancreína” a la substancia antidiabética contenida en los extractos obtenidos, y se da a la tarea de intentar su empleo en la diabetes humana por vía subcutánea que había sido ensayada con éxito en los animales a pesar de las reacciones locales atribuible a las impurezas presentes en los extractos. El perfeccionamiento del método de preparación le permitió la obtención de la “Pancreína” en forma de polvo soluble apto para la inyección subcutánea. Pero dada la exigencia de la cantidad lograda se planteó la necesidad de la preparación en escala industrial a los efectos de la aplicación clínica previa su purificación.

Obtuvo del Ministerio de Industria y Comercio de Rumania (37) la patente de invención N° 6254 del 10 de Abril de 1922 referida a la “Pancreína” y su fabricación. De inmediato publicó los principios de su método en un artículo titulado “Alguna reacciones químicas y físicas aplicadas al extracto acuoso del páncreas para despojarlo de las substancias protéicas en exceso” (38). Mientras se encontraba dedicada a estos trabajos en 1922 se difundió la noticia de las experiencias realizadas por el grupo de investigadores de Toronto.

F. Banting y Ch. Best “Isletina”

Iniciaron sus trabajos en 1921 en el laboratorio de Fisiología de la

“Universidad de Toronto” bajo la dirección del profesor J.J.Macleod, es decir cuando Paulescu ya había dado a conocer sus resultados. Este hecho fue señalado por E.Arpey Schäfer en estado de Endocrinología (39).

Frederick Grant Bating (1891-1941) logró interesar a J. Macleod (1876-1935) profesor de Fisiología en Toronto, que era un experto en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el ensayo de la obtención de la hormona antidiabética del páncreas.

Fue incorporado al equipo el entonces estudiante de medicina Charles H.Best (1899-1978) por su experiencia en la aplicación de los métodos modernos para la valoración de la glucosa y otros compuestos en la sangre. La descripción de la preparación del extracto al partir del material restante después de la atrofía de la glándula externa por ligadura del conducto pancreático y la aplicación del producto a animales pancreatectomizados se publicó con el título “The internal secretion of the pancreas” (40). Asignaron un nombre a la sustancia obtenida usando el de “Isletina”. Luego a pedido de Macleod, se cambió por el de “insulina” nombre que había sido propuesto por J. De Meyer de Bruselas en 1909 (41).

Antes de la publicación citada, los resultados obtenidos fueron presentados en la reunión anual de la “American Physiological Society” el 28 y 30 de Diciembre de 1921, por McLeod que era un miembro de la citada entidad y publicados al año siguiente (42). Por su parte, Bating y Best, el 14 de Noviembre de 1921, habían descrito las experiencias realizadas en la reunión de “University of Physiological Journal Club”.

El 11 de Enero de 1922 realizaron la primera aplicación clínica en el

niño Leonard Thompson con éxito, ya que la hiperglucemia desapareció, pero las inyecciones fueron cursaron con fuerte irritación confirmando lo observado por Zuelzer y por Paulescu muchos años antes lo que motivó la suspensión y obtener extractos más purificados. Entra en escena un experto bioquímico, J.B.Collip (1892-1965) trabajando en el laboratorio de Mc-leod en Toronto, en carácter de becario del Instituto Rockefeller; permitió resolver el problema ya que logró con rapidez preparar un extracto eficaz y aceptable para el paciente (43).

Un tiempo después por desacuerdos no totalmente aclarados Collip regresó a su lugar de trabajo en Edmonton, este hecho negativo ha sido relatado por R.L.Noble (44) y considerado como una “de las más infortunadas tragedias en los anales de la investigación médica”. A pesar de ello, se disponía su suficiente cantidad de extractos para reiniciar los tratamientos extendiéndolos a los enfermos del Hospital General de Toronto, pues Best se esforzó por restablecer la producción con la colaboración de los laboratorios Connaught de la Universidad de Toronto y poder continuar la aplicación clínica de la insulina.

Los resultados logrados por el equipo antes de la partida de Collip fueron publicados con el título “Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus” (45) correspondiendo a Cambell y Fletcher la dirección de los estudios clínicos.

Se planteó entonces la preparación del extracto en vasta escala y su estandarización. La colaboración de Eli Lilly Company fue un éxito. He aquí como relata el tramite el historiador Ian Murray (46) “El doctor G.H. Clowes director de investigaciones de Eli Lilly había oído rumores sobre las

experiencias realizadas en Toronto, y en busca de informaciones contactó con Mc-leod. Este le comunicó que habría un anuncio público de los resultados en la reunión de la “American Physiological Society” a fines de diciembre de 1921; Clowes concurreció, escuchó a Macleod interesándose vivamente en el tema. Fue luego presentado a Bating y Best, a quienes ofreció la asistencia de la empresa sugiriendo que para producir insulina en vasta escala se necesitaban no solamente químicos sino también ingenieros químicos lo que su laboratorio podía suministrar.

Macleod temeroso al principio de despertar esperanzas en los enfermos que no pudiesen después ser satisfechas, dudaba, pero ante los primeros éxitos clínicos, aceptó la colaboración del citado laboratorio en mayo de 1922. Por su parte, Bating y Best patentaron su procedimiento y el nombre insulina y donaron los derechos a la de Toronto que fundó un “Comité de Insulina” a los efectos de la supervisión y administrativos Eli Lilly mantenía un estrecho contacto con Bating Best y Collip, concentrando todos sus esfuerzos científicos a la problemática de producción, purificación, estabilización y ensayo de la insulina. Las pruebas de las convulsiones en el conejo, elaborada por Collip fue usada en la estandarización; durante seis meses fueron utilizados más de cien mil conejos. George B. Walden, químico de Lilly, ideó un método de purificación por fraccionamiento isoelectrico que mejoró tanto el rendimiento como su potencia e hizo posible la producción de la hormona en gran escala.

Dada la trascendencia a nivel mundial alcanzada por los trabajos realizados por el equipo de Toronto, se reunieron en una publicación en

1992 (42) los informes respectivos para facilitar su conocimiento a todos los interesados para evitar la búsqueda en las revistas médicas americanas no siempre accesibles e esa época.

Sin embargo hay que señalar de si Bating y Best conocían todos los trabajos de Paulescu. En la memoria “La secreción interna del páncreas” (40) los investigadores canadienses (páginas 252-253) expresan textualmente “Paulescu has recently demonstrated the reducing effect of effect of whole grand extract upon the amounts of sugar, urea and acetone bodies in the blood, and urine of diabetic animals. He states that injections into peripheral veins produce no effect and his experiments show that second injection do not produce such marked effect as the first ...”

La segunda frase contradice a la primera; por otra parte la lectura de los trabajos de Paulescu, escritos en francés, no solo informa sobre el depurado método científico empleado por este investigador ya famoso en aquella época, sino que muestra la tergiversación de sus conclusiones bien claras y bien precisas. Más adelante nos referiremos al probable motivo de este lamentable tan perjudicial para el investigador rumano.

En 1923 fue otorgado el premio Nobel de Medicina y Fisiología a Macleod y Bating dejando de lado a Best y a Collip que tanto contribuyeron a estas investigaciones en especial a Collip que actuó en la purificación del extracto pancreático haciendo posible la aplicación clínica. Macleod compartió el premio con Collip y Bating lo compartió con Best.

Reivindicación de N. C. Paulescu

La academia de la República Socialista de Rumania reclama oficialmente los derechos de Paulescu en el descubrimiento de la insulina y escribe al Comité Nobel. El profesor Tiselius director del Instituto Nobel contesta textualmente “He estudiado a fondo la documentación que me envían y la he discutido detenidamente con el Profesor Von Eulen director de la Fundación Nobel. El premio concedido a Macleod y Banting fue muy discutido desde el principio por haber excluido a Best. En mi opinión fue Paulescu igualmente merecedor del premio, y aunque este investigador no fue propuesto, el Comité Nobel de entonces podía muy bien haber esperado un año hasta tener la documentación correcta y enterarse mejor de lo que hacía. Desgraciadamente esto no tiene ya arreglo, y lo único que espero es que en los próximos aniversarios del descubrimiento de la insulina se le rinda a Paulescu el homenaje merecido”.

La prioridad de Paulescu fue tenida en cuenta por científicos de la época en relación al aislamiento de la insulina. Casimir Funk en su obra sobre las vitaminas (48) dice textualmente “...En 1920 y 1921 el profesor Paulescu de Rumania, y los doctores Banting y Best de la Universidad de Toronto han probado de manera decisiva que el páncreas y en particular los islotes de Langhergans contiene una substancia antidiabética que ha recibido el nombre de insulina. El trabajo original de Paulescu publicado diez meses antes que el de los canadienses, tiene interés en la historia de la insulina porque su lectura inspiró a Banting la realización de sus investigaciones.

En Argentina no pasó desapercibido este descubrimiento, en 1924 los profesores Sordelli A., Lewis

J. De la cátedra de Fisiología escriben textualmente “en 1921 el Profesor Paulescu comunica su completa experiencia con un extracto preparado con maceración acuosa del páncreas. Los resultados son idénticos a los obtenidos por Banting y Best en el descubrimiento de la insulina al año siguiente. Paulescu – siguen estos autores – merece una mención especial y aún podríamos decir en toda la problemática del descubrimiento de la insulina, pues en 1921 preparó un extracto acuoso de páncreas muy activo. La técnica consistía en molerlo y macerarlo 24 horas en la heladera suspendido 10 veces su peso en agua destilada. El líquido filtrado e isotonzado con cloruro de sodio le permitió obtener los mismos resultados publicados 10 meses más tarde por los autores canadienses (49).

Dejando de lado a E.Sharpey-Schäffer ya citado (39 recordaremos a Paule Trendelenburg (50) que en su obra sobre las hormonas reproduce la conclusiones de los trabajos de Paulescu al comienzo de 1921, destacando la obtención de la “pancreína”) por el fisiólogo quien la señala como responsable de los fenómenos registrados en los perros pancreatomizados.

En los centros científicos de Rumania siempre se mantuvo vivo el deseo de reivindicar a Paulescu. El primero en iniciar una campaña internacional para establecer su prioridad en el descubrimiento de la insulina, fue el inglés Jean Murray (1889-1974), profesor de Fisiología en Glasgow vicepresidente de la British Association of Diabetes. Al retirarse en 1964 se dedicó a la historia de la medicina comenzando con su especialidad la diabetes; examinando el segundo volumen de “Endocrine organs” de Sharpey-

Schäffer se asombró al descubrir que Paulescu había publicado sus trabajos sobre la “Pancreína” cuando Banting y Best apenas habían comenzado sus investigaciones. Leyó entonces todas las publicaciones sobre Paulescu llegando a la conclusión que se habían cometido una tremenda injusticia en el otorgamiento del Premio Nobel de 1923 (34) (43) (46) (51).

El profesor José Luis Rodríguez – Miñón ex-presidente de la Sociedad Española de Diabetes en su libro *La Diabetes tres mil quinientos años de historia* (Junio 1991) también reivindica a Paulescu y escribe “en el siglo XX es excepcional el descubrimiento realizado por un solo hombre, cuando actualmente todo lo que se descubre es labor de equipo. Fue echo en un ambiente saturado por pequeños descubrimientos anteriores sobre diabetes. El descubrimiento no tuvo precursores en la Universidad de Bucarest. Paulescu no fue un precursor sino uno de los descubridores de la insulina. Todos estos hechos indican una historia increíble y apasionante que ha hecho escribir al Profesor Manuel Serrano Ríos en el prólogo del libro de Rodríguez Miñón lo siguiente “la grandeza y la miseria que rodeó al descubrimiento de la insulina” (55).

Otros autores han definido a Paulescu: Pavel (52); E. Martín (53); R. Luft (54) en la propiedad del descubrimiento de la insulina. L. Pavel, Profesor de Endocrinología y Académico de Bucarest, ha reunido en un volumen todos los materiales relacionados con la prioridad de Paulescu en el aislamiento de la insulina y que ha sido editado por la Academia de Rumania 1976 (56).

Entre esos documentos está la respuesta del Profesor Charles Best (único sobreviviente canadiense en el año 1969) a la carta dirigida por Pavel solicitando una explicación por el

error cometido al citar los trabajos de Paulescu en su primera comunicación de febrero de 1922.

Best expresa lo siguiente: “...I regret very much that there was an error in our translation of Professor Paulescu’s article. I cannot recollect after this length of time, exactly what happened. As it was almost fifty years ago I do not remember whether we relied on our own poor French or whether we had a translation made...” Es verdaderamente lamentable que por ese desconocimiento del francés, los méritos del distinguido fisiólogo Paulescu fueran tan empuñados.

Para algunos autores, esa circunstancia influyó para que los miembros del Comité Nobel no prestaran atención al investigador así tergiversado en los trabajos de Macleod, Banting y Best.

En el Tratado de Diabetología del Profesor Derot (1977) miembro de la Academia de Medicina de Francia se lee en el capítulo Insulina: Paulescu primero y después Banting y Best referida al descubrimiento de la insulina (59).

En España recoge la posta para reivindicar a Paulescu el Profesor Luis Felipe Pallardo, presidente de la Sociedad Española de Diabetes (1971). En la XIII sesión científica de la Real Academia de Medicina de la cuál era miembro, en su potencia sobre el tema: “Cincuenta años después de la insulino terapia y sus limitaciones indicativas y posibles efectos iatrogénicos” Dice textualmente “Ha sido acordado que el Día Mundial de la Salud de este año se dedique a la Diabetes destacándose de esta manera la importancia médico social de esta enfermedad. No casualmente la celebración con el 50 aniversario del descubrimiento de la insulina. Por cierto que este trascendental paso de la investigación se atribuyera a Banting y Best, pero la

prioridad del hallazgo es del científico rumano Paulescu quién lo dio a publicidad en los Archivos Internacionales de Fisiología en Francia el 31 de Agosto de 1921, mientras que la comunicación de los autores americanos es de ocho meses más tarde”.

En la oportunidad de la realización del VII congreso de la Federación Internacional de Diabetes en Buenos Aires (Agosto 1970) se nombró un comité especial presidido por el Profesor F.G.Young para realizar una investigación sumaria en los diferentes países en relación con los trabajos que condujeron al aislamiento de la insulina; lamentablemente no fue incluido en el Comité del Profesor Pavel de Rumania, cuyo asesoramiento hubiera sido muy valioso. De todos modos el documento elaborado informa ampliamente en forma cronológica la evolución de los estudios de los estudios si bien no se expide sobre la prioridad del descubrimiento.

La Academia Rumana elevó todos los antecedentes del caso al Comité Nobel con motivo de la celebración del 50° aniversario de la aplicación clínica de la insulina. La respuesta del Profesor Arne Tiselius director del Instituto Nobel es en cierto modo el reconocimiento de la invocada prioridad al expresar “...in my opinion Paulescu was equally worth the award. As far as I know. Paulescu was not formally proposed, but naturally, the Nobel Committee could have waited another year.”

En el XXIV Congreso Internacional de la Historia de la Medicina realizado en Budapest en 1974, V. Ionescu y C. Angelescu (57) presentaron una comunicación de los antecedentes que avalan la prioridad de Paulescu en el aislamiento de la insulina, haciendo referencia además,

a un reciente artículo del Profesor Bastenie de Bruselas publicado en la “Revue de l’association Belge du Diabete” (1974) que aportan nuevos argumentos a favor de Paulescu. C. Bart (58) en un extraordinario trabajo titulado “Paulescu redivivus” recopila una extensa información destinada a esclarecer la cuestión en Francia, incluyendo una muy severa crítica a la actuación de Charles Best en la entrevista concedida a “Salud Mundial”, órgano de la OMS (Enero-Febrero 1971), al omitir por completo recordar al Profesor Paulescu en la reseña de los trabajos que condujeron a la obtención de extractos activos del páncreas para el tratamiento de la Diabetes.

A un joven periodista del diario Star de Canadá le fue ofrecido una revisión del caso Paulescu. Era Ernest Hemingway futuro premio de Literatura, quién por estar sobrecargado de trabajo no aceptó. Su testimonio hubiera sido de valor en esta apasionante historia.

Hace setenta años en víspera de su muerte, Paulescu escribía estas desconsoladas palabras publicadas en su Tratado de Medicina (60) “Antiguamente yo creía y sostenía que un científico puede trabajar en perfecta seguridad y convencido que las fechas de su publicaciones lo protegían contra la injusticia. Yo no estoy dominado por orgullo y lucho contra este odioso. Por cierto, sobre la publicación de mi descubrimiento no tuve la intención de publicidad que podría haber afectado mi modestia que considero que es la primer cualidad de un científico. Pero no puedo ciertamente admitir otro odioso vicio que es la mentira en otros científicos. Sería desastroso si tales deshonestas muestras tuvieran que ser introducidas en la ciencia que debe permanecer limpia e inmaculada

como la verdad que ésta representa”. Un símbolo de inteligencia y dignidad a mi juicio.

El instituto de Diabetes, nutrición y enfermedades metabólicas de Bucarest lleva el nombre de N.C.Paulescu en su homenaje. Su dirección es 5-7, Ion Movilă Street. 79811, Bucharest 1, Romania.

El profesor C.Ionescu-Tirgoviste presidente del 28th congreso nacional de Diabetes Nutrición y enfermedades metabólicas realizado en Bucarest entre el 15th al 18th de Mayo de 2002. Me ha hecho llegar su libro *The re-discovery de la insulina* (Editura Geneze, Bucharest, 1996) que consideró un valioso aporte sobre su compatriota Paulescu. (61)

Para los interesados en este tema anoto fichas bibliográficas que se pueden consultar y que he recogido en mi reciente viaje a Bucarest con motivo del 15.º congreso Nacional de Diabetes al cuál he sido invitado de honor habiendo sido designado Doctor Honoris Causa.

(62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88).

Anoto fichas bibliográficas relacionadas con el descubrimiento de la Insulina y el papel desempeñado por el profesor Paulescu.

Bibliografía

1. Sartor G. Historia de la ciencia y nuevo humanismo. Ed. Rosario S.A. Rosario 1948; pág. 32-34.
2. Houssay BA. El descubrimiento de la diabetes pancreática. *Rev Argent Endocr Metab* 1955; 1: 1-16.

3. Jáuregui GR. Historia de la diabetes, *Semana Médica Ed. especial* 73 aniversario 1967; pág. 112-114.
4. Foglia VG. Evolución del conocimiento sobre las causas de la diabetes *Bol Acad Nac Ciencias T.XLIX* pág. 221-228 (1972). Primer Congreso Argentino de historia de la ciencia, Córdoba 1969.
5. Chirife AV, FS Chirife Chirife. Los descubrimientos de la insulina. *Prensa Mwd Argentina* 1972; 59: 363-368.
6. Anónimo: Brunner JC. “*Dictionary Sscient. Biog.*” Vol. 11 Ch. Scribner’s Sons. New York.
7. Cawley Thomas. A singular case of diabetes, consting entirely in the quality of the urine, with an-inquiry into different theories of that disease. *London Med J* 1978; 9 pág. 287-308.
8. Lancereaux E. Notes et reflexions a propos de deus cas de diabéte sucré avec alteration du páncreas. *Bull Acad Médecine* 1877; 2e. serie, V1. la 15-1235.
9. Laguesse E. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas C.R. *Soc Biol Seance du 29 Juillet* 1893; 819-820.
10. Lepine R. Nouvelle théorie du diabetes *Lyon Médical XXI* 1899; T. 62: 619-621.
11. White WH. On the treatment of diabetes mellitus by feeding on raw pancreas and by the suctunaneous injection of liquor pancreaticus. *Brit Med J* 1893; Vol. 1: 452-453.
12. Blumenthal J. *Ztschr F. diaetu. physzik. Therap.* (Leipz) Citado por Janos Kenez (1898).
13. Van Beek C, Leonid V Sobolev. *Diabetes* 1958; 7: 245-248.
14. Sobolev LV. Die Bedeutung der langerhansschen Inseln *Arch f Path Anat* 1902; 168: 91.
15. Chassovnikov SG. Die Bedeutung der Langerhansschem Inseln *Arch mikrosk Anat u Entw Gesch* 1908; 67: 758 Vease Van Beek (13).
16. Lane MA. The cytological characyers of the areas of Langerhans. *Amer J Anat* 1907; 7: 409.
17. Opie Eugene L. Diabetes mellitus associated with hyaline degeneration of the island of Langerhans of the pancreas. *Johns Hopk Hosp Bull* 1901; 12: 163-168.
18. Aubertin Emile. L’insuline. Sa découverte; sa fabrication; sa nature. Ses propietes physiologiques, etc. *Gason Doin ed. Paris* 1926.

19. Diamare V. Documenti per la storia della teoria insulare del diabete e sui precedenti dell' "Insulina". Archifisiol Firenze 1924; 22: 142-157.
20. Gley E. Action des extraits de pancreas sclerosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancreas). C R Soc Biol T. 87, seance du Décembre 1922.
21. Loebel J. Salvadores de la vida. Ed Espasa-Calpe Buenos Aires 1950.
22. Zuelzer GL. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Zeit Exp Path Therap 1908; 5: 307-318.
23. Zuelzer GL. Mit M. Dohm u.A. Marxer: Neuere Untersuchungen über den Experimentellen Diabetes. Dtsh med Wschr 1908; 34: 1380-1385.
24. Zuelzer GL. Die Geschichte meiner Entdeckung des Acomatols, des deutschen insulins. WirZuehekranken. Deutsches Zentralarchiv, Merseburg DDR.U1 8774/31. Citado por K.H.Leickert (27).
25. Murray Ian. The search for insulin Scot Med J 1969; 14: 286-293.
26. Magyar I. The fifty year old insulin. Therapia hungarica 1971; 19: 129-133.
27. Leickert KH. Insulin-Vorläufer; e in historisches Abrisz Arzneim Forsh 1975; 25: 439-441.
28. Chaveau J. C.R. Citado por R. Levine Storia dell'eziologia del Diabete mellito. Acta Diab Latina 1965; 2: 507-511.
29. Zuelzer GL. Uber Acomatol, das deutsche insulin. Medizinische Klin 1923; 19: 1551-1552.
30. Zuelzer GL. El tratamiento de la diabetes y el descubrimiento de la insulina Semana Médica 1924; 31: 275-276.
31. Kleiner LS, Meltzer SJ. Proc Nat Sci 1915; 1: 338-341.
32. Murlin JA, Kramer M. J Biol Chem (Balt) 1913; 15: 365.
33. Scott EL. On the influence of intravenous injection of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. Amer J Physiol 1912; 29: 306.
34. Murray Ian. Paulescu and the isolation of insulin. J Hist Med allied Sc.XXVI: 1971; 150-157.
35. Paulescu NC. Action de l'extract pancreatique injecté un animal diabetique; C.R.des séances de la Societé de Biologie et ses filiales. 1921; 85: 555-558.
36. Paulescu NC. Recherche sur le rôle du pancreas dans l'assimilation nutritive. Arch inter Phyciol 1921; 17: 85-109.
37. Pavel L. The 50 anniversary of the discovery of insulin. Le diabete 1970; 18: 172.
38. Paulescu NC. Quelques reactions chimiques et physiques appliqués a l'extract aqueux du pancreas pour le barrasser des substances proteiques en excès. Arch Inter Physiol 1923; 21: 1.
39. Sharpey-Schafer E. The endocrin organs. Sec ed Edinburgo 1926; 111: 279-280.
40. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922; VII: 251-266.
41. De Meyer J. Arch Di fisiol 1909; 7: 96-99.
42. Banting FG, Best CH JJR Macleod. The internal secretion of the pancreas. Amer J Physiol 1922; 59-479.
43. Murray Ian. Insulin: credit for its isolation. Br Med J 1969; 2: 651.
44. Noble RL. Memories of James Bertram Collip Canad Med Ass J 1965; 93: 1356-1364.
45. Banting Best Collip Campell and Fletcher. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes. Canadian Med Ass J 1922; 12: 141.
46. Murray Ian. Loc cit (25).
47. FMA. Summary of publications on insulin to date. J Metab Res 1922; 2: 125-140.
48. Funk Casimir. Histoire et consequences pratique de la decouverte des vitamines. Vigot Frères Edit 1924; Paris pag. 73.
49. Sordelli A, Lewis J. Ed. El Ateneo (Buenos Aires) 1924; pag. 7-21.
50. Trendelenburg Paul. Die Hormone ihre Physiologie und Pharmacologie 2. B J Springer Verlag, Berlin. 1934. Pág. 298.
51. Murray Ian. No man and island. Br Med J 1971; 1: 119.
52. Pavel I. Loc cit (37).
53. Martin E. Problèmes de priorité dans la decouverte de l'insuline. Schweweiz Med Wschr 1971; 101: 164-167.
54. Luft Rolf. Who discovered insulin? Läkartidningen 1971; 68: 4997.
55. Rodriguez-Miñon JL. Anedoctario del descubrimiento de la insulina. Noticias Médicas 8 de Abril de 1971; Pág.13.
56. Pavel I. The priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin. Ed.Acadeimeii Republicii Soc Romania Bucaresti 1976.

57. Ionescu MA, Angelescu C. Acta XXIV Cong Inter Hist Med Budapest 1976; pág. 1557-1559.
58. Bart C. Paulescu redivivus Arch. Inter. C. Bernard (Coussa Booneval) N° 9:31-55 (1976). Citado por Julien. Rev. Hist. Pharm Paris 1977; 65: 302-303.
59. Villame C, Mejean, P Drouin, Debry G. Libro Précis de Diabetologie Ed. Masson 1977; pág 88.
60. The re-discovery of insulin Constantin Ionescu-Tirgovviste Editat de Editura Geneze 1996.
61. Ionescu IT. The Discovery of Insulin. Libro. Editura Geneze, Bucharest 1996.
62. Colwell AR. Fifty years of diabetes in perspective, in: Diabetes 1968; 599-610.
63. Costache-Gandu R, Gandu I. NC. Paulescu, adevaratul descoperitor al insulinei merita premiul Nobel. Stiinta si Technica 1971; N° 11: 9-11.
64. Craciun E. Asupra operei Profesorului Paulescu si asupra Insulinei Spitalul 1943; N°9: P. 331.
65. Decourt PH. La veritable histoire de la decouverte de l'insuline. Diabets et Nutrition 1976; N°85 Pau, France.
66. Derot. La decouverte de l'insuline, La Vie Medicale 1971; 13-22.
67. Franco Castro J. Cincuentenario de uno de los descubrimientos magistrales del hombre, Perú Médico, I Lima Perú 1972.
68. Henderson JR. Who discovered insulin?, Guy's Hospital Gazette 1971; 315.
69. Ionescu V, Angelescu C. L'insuline de Banting et Best (1922) et la pancreine de Pancreine de Paulescu (1921) XXIII International Congress of the History of Medicine Londos Sept. 1972; 2-9.
70. Knight B. This man (Nicolas Paulescu) really discovered insulin, General Practitioner, 2 February 1979; p. 35.
71. Korec R. More Comments on "Who discovered insulin?", News in Physiological Sciences 1986; 211-212.
72. Korec R. The 75th anniversary of insulin discovery N.C. Paulescu's and F.G. Banting's with C. Best and J.B. Collip contribution to insulin discovery. Acta Diabetol, Romana 1996; 22: 85-86.
73. Lestradet H. Historique de la decouverte de l'insulin. Histoire de Sciences Médicale 1993; 27: 1-8.
74. Lestradet H. La decouverte de l'insuline. Acta Diabetol Romana 1996; 22: 89-97.
75. Martin E. Problemes de priorité dans la decouvert de l'Insuline Schweitz Med. Wochenschrift 1971: 101: 164-167.
76. Martin E. Problems of priority in the discovery of insulin Diabetes. Its medical and Cultural History: Edit D.von Engelhardt Ed.Springer-Verlag, Berlin 1989; 420.
77. Milcu St. Descoperirea insulinei, prioritate romaneasca. Piese contemporane la dosalul stiintei. Emisiune Radio Antena Tineretului, 10 Febr. 1972.
78. Mincu I. Memorialul Paulescu, Primul Congres National de Diabete, Nutritie si Boli Metabolique, Bucaresti, Mai 1980.
79. Milcu I, Ionescu-Tirgovviste C. Imaginea sistorcionata a contributei lui Paulescu in descoperirea insulinei din lucarrea lui M. Bliss "The Discovery of insulin" 1996; 22: 113-115.
80. MNT World-Service. The credit for insulin should have been shared Medical News Tribune Sept. 1971; Vol 3 N° 38.
81. Nwabudike L, Ionescu-Tirgovviste C. Who really discovered insulin? Romanian J Med (in press) 1996.
82. Pavel I, Sdrovichi D. O página din istoria Medicinii N. Paulescu descoperitor al insulinei. Cincantenarul descoperirii acestui hormon. Medicina Interna 1972; N° 11.
83. Pavel I, Bonaparte H, Sdrobici D. The role of Paulescu in the discovery of insulin. Israel Journal of Medical Sciences 1971; vol 8 N° 3 448.
84. Pratt JH. On the History of the History of the Discovery of insulin. In Diabetes. Its medical and cultural History. Edit D. Von Engelhardt, Ed.Springer-Verlag, Berlin 1989; 411.
85. Rentchnick P. Best le meconnu, Paulescu, l'oublie. Médecine et Hygiene 1971; vol. 29: 966, Geneve.
86. Rusescu A, Angelescu C. Prof. Nicolae Paulescu 1970; 1 Vol, 122 : Bucaresti.
87. Trifu V. Profesorul Paulescu 1869-1931, Bucaresti 1944.
88. Variot G. Recherches experimentales sur l'action des extraits pancreatiques dans les phenimenes du diabete chez les animaux, par Paulescu. Bulletin de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris, 14 Mars 1924; 3-3 serie, XL, VIII, pág. 329.
89. Salama Benarroch I. Paulescu su vida y su obra. La fascinante historia del descubrimiento de la insulina.

Conferencia al 28th National Congress of
Diabetes Nutrition and Metabolic
Diseases Bucaresti Hotel Sala Polivalenta
2002.