

## 2014. Retorno al pasado. El año de la glucosuria. Punto y final

Juan Carlos Álvarez Torices

*Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia. Centro de Salud Eras de Renueva. León*

Era un día nublado y frío. Corría el año 1835. La niebla lo invadía todo. Estaba claro que, tras dos horas en medio de tan desapacible clima, era hora de volver a casa y tomarse un chocolate bien caliente. **Laurent-Guillaume de Koninck (Bélgica, 1809-1887)**, un médico que se hizo químico y acabó siendo conocido como paleontólogo, difícilmente se podía imaginar por entonces que esos bosques, en los que se pasaba las horas buscando fósiles, iban a ser más tarde la tumba de miles de hombres, tanto en la Primera como en la Segunda Guerra Mundial. Su situación estratégica entre Francia y Alemania les depararía un futuro aterrador. Ya cerca de la civilización, pasó al lado de una plantación de manzanos. Al observar sus despegadas cortezas, le vino a la mente una idea: ¿no tendrían alguna sustancia que fuera útil para el tratamiento de infecciones como la malaria? Al otro lado del Atlántico, en Perú, en 1638, las propiedades de la corteza del quino fueron «descubiertas» por la Condesa de Chinchón (tan solo transcribió lo que hacían los indios con ella). ¿No dejaría la naturaleza algo similar en Europa? Se puso a trabajar y, tras muchas horas, obtuvo un flavonoide, el *phlorizin*. Lo cierto es que, como ocurre con demasiada frecuencia, su acción sobre el objeto de la investigación, la malaria, era nula. No obstante, a alguien con su capacidad de observación no se le escapó que, a altas dosis, producía una intensa glucosuria. Con los conocimientos de la época, pensó que desencadenaba una diabetes. No debemos olvidar que el diagnóstico, por aquel entonces, se hacía por la orina. Así, hasta principios del siglo XX, se empleó para producir «diabetes experimental». No es de extrañar que en las antiguas clasificaciones existiera la «diabetes por malnutrición» como consecuencia de lo observado en los animales de experimentación al emplear esta sustancia, que a la par de producirles una «diabetes» les dejaba literalmente en los huesos (recordar que no fue hasta 1997 cuando la American Diabetes Association [ADA] y la Organización Mundial de la Salud [OMS] descartaron definitivamente esta causa de las clasificaciones de la diabetes).

Luego pasaron los años y las décadas. El primer cuarto del siglo XX fue la explosión de la insulina. En el segundo cuarto, además del desarrollo de nuevas insulinas de acción más larga,

los diabetólogos se dedicaban a la descripción de la enfermedad. Así, **Sir Harold P. Himsworth (Reino Unido, 1905-1993)**, aparte de idear el Test de Tolerancia Oral, demostró las diferencias bioquímicas entre la diabetes insulino dependiente (tipo 1) y no insulino dependiente (tipo 2) en 1936, dando una base científica a lo ya expresado seis siglos antes de Jesucristo por **Sústruta** y por **Étienne Lancereaux (Francia, 1829-1910)** en 1880. Por su parte, **Frank Young (Reino Unido, 1908-1988)** adjudicó, en 1938, la producción de insulina a las células beta del páncreas. Pero también, por primera vez, se empezaron a describir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Antes de la insulina no existían. Los diabéticos tipo 1, simplemente, se morían. Es en 1936 cuando **Paul Kimmelstiel (Alemania/EE. UU., 1900-1970)** y **Clifford Wilson (Reino Unido, 1906-1997)** describen la nefropatía diabética.

Igualmente, este segundo cuarto del siglo XX destaca por el nacimiento del asociacionismo en torno a la enfermedad. En 1940, en Nueva York, 26 médicos de distintos estados de la Unión fundan la **American Diabetes Association**. Su primer presidente y promotor fue el **Dr. Cecil Striker (EE. UU., 1897-1976)**. La idea surgió en 1939, durante una comida en Nueva Orleans, en el transcurso del congreso anual de la American College of Physicians. Su primer presupuesto era de 35 \$ al mes. No hace falta ser un gran matemático para darse cuenta de que, económicamente, no fueron muy dádivosos los galenos. Poco se imaginaban que en el año 2011 moverían más de 200 000 000 \$. Celebraron su primer congreso el 1 de junio de 1941, en Cleveland, Ohio. Unos meses después, el 7 de diciembre de ese año, los japoneses bombardeaban Pearl Harbor y la guerra lo impregnó todo. No obstante, supongo que muy a su pesar, no fueron los primeros. En 1934 se fundó en el Reino Unido **the Diabetic Association**, que posteriormente se llamó **the British Diabetic Association** y, actualmente, **Diabetes UK**. Pero, realmente, la primera sociedad de diabetes de la que se tiene constancia es la **Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal**, que fundó **Ernesto Roma (Portugal, 1887-1978)** en 1926.

El tercer cuarto del siglo XX fue otro cantar. El cambio social, las ganas de hacer cosas y no quedarse como un simple espectador lo impregna todo. Si Bill Haley & His Comets cambiaron la música con su *Rock Around the Clock* en 1953, la diabetes lo hizo con los distintos fármacos orales prescritos a pacientes asintomáticos (sulfonilureas, metformina, etc.), como ya hemos contado. Pero también marcó el inicio de la actuación sobre las complicaciones retinianas. **Gerd Meyer-Schwickerath (Alemania, 1920-1992)**, siendo aún estudiante de medicina, pudo ver una quemadura retiniana debida al eclipse de 1945. Esto le hizo dar vueltas a la idea de que la fotocoagulación de la retina podía detener la progresión de su desprendimiento, especialmente en diabéticos. En 1947 ideó un fotocoagulador solar. Está claro que solo era un primer paso, pues algo que depende del sol, máxime si desempeñas tu profesión en Hamburgo, tiene muy poco futuro. Entre 1950 y 1956 trabajó en ello. Ideó el arco de carbón que tenía el inconveniente de las quemaduras en la piel. Probablemente sonaba en la radio el *Heartbreak Hotel* de Elvis o el *Roll Over Beethoven* de Chuck Berry cuando, en 1956, junto a **Littman** y a **Zeiss** acabaron el primer fotocoagulador de arco de xenón. Con este pudo abordar el tratamiento tanto de los tumores como de las enfermedades vasculares de la retina. Posteriormente, en 1960, **Theodore Harold Maiman (EE. UU., 1927-2007)** desarrolla y patenta el primer láser, basado en un rubí rosa. El 13 de julio de 1963, el **Dr. Harold Christian Zweng (Alemania, 1922-1977)** publica en la revista *Nature* los primeros resultados basados en su empleo en su clínica de California. A partir de aquí, ha sido una rueda constante de avances tecnológicos en este campo hasta llegar a nuestros días.

Los años sesenta no solo fueron el asiento de la beatlemania, del festival de Woodstock y de los hippies. En el Bronx Veterans Administration Hospital de Nueva York, el **Dr. Solomon Berson (EE. UU., 1918-1972)** y la **Dra. Rosalind Sussman Yalow (EE. UU., 1921-2011)** desarrollan y aplican el radioinmunoensayo, que inventaron, para el estudio y la medición de los niveles en sangre de la insulina. Ambos se negaron a patentar el método. Les parecía demasiado importante para que no pudieran trabajar con él otros científicos por problemas tanto de licencias como económicos. La Dra. Yalow recibió por ello el Nobel en 1977. Era la primera mujer judía que recibía el galardón. No obstante, el mayor récord en estos premios, ligado a la insulina, lo tiene el Dr. Banting, al recibirlo con tan solo 32 años (es, a día de hoy, la persona más joven que lo ha ganado). Hay que añadir que, desde 1974, este premio no se da a personas fallecidas, motivo por el que el Dr. Berson no está dentro del exclusivo grupo de los «novelizados». Esta norma tan solo se ha roto en una ocasión. En 2011, el Nobel de Medicina Ralph Steinman murió, por un cáncer de páncreas, en el intervalo entre su nominación y la entrega del mismo. Asimismo, los sesenta nos traen una nueva relación entre la insulina y este galardón, aunque esta vez

de química, pues en 1964 **Dorothy Crowfoot Hodgkin (Egipto-Imperio Británico, 1910-1994)** lo recibe por describir su estructura tridimensional, así como la de otras proteínas, por medio de la cristalografía por rayos X. Es curioso como en muchos sitios se relata que la Dra. Hodgkin describió con posterioridad al Nobel la estructura de la insulina, pero basta con leer su discurso ante la Academia Sueca para darse cuenta del error de esa afirmación.

Por otra parte, en medio del *flower power*, de los viajes espaciales y de la guerra de Vietnam, se dan los primeros pasos para el desarrollo de los dos grupos farmacológicos que marcarán el comienzo del siglo XXI. En 1960, el **Dr. Robert Kellogg Crane (EE. UU., 1919-2010)** presenta en Praga el descubrimiento del cotransportador de sodio glucosa y su mecanismo de absorción en el intestino. Algo más tarde, en 1967, en el año del *Sgt. Pepper's Lonely Hearts Club Band* de los Beatles, se descubre la DPP4, aunque no será hasta 1995 cuando **Edwin B. Villhauer (EE.UU., 1930-X)**, de Novartis, desarrolla su primer inhibidor, la vildagliptina.

Y el siglo acaba con su traca final. En el 2000, la farmacéutica francesa **Sanofi-Aventis** vuelve al campo de la diabetes, en el que tenía algún tentáculo a través de una de sus filiales, la absorbida **Hoechst**, y comercializa el primer análogo de insulina de acción larga: **la glargina (Lantus®)**. Con ella ha logrado, en tan solo 12 años, superar a los fabricantes clásicos de la insulina, como **Lilly** o **Novo-Nordisk**, siendo el fármaco para la diabetes que más dinero ha movido en el período entre octubre de 2012 y septiembre de 2013 en EE. UU. (en torno a los 5200 millones de dólares según el IMS Health).

Por su parte, el siglo XXI ha empezado con fuerza, terapéuticamente hablando. Han aparecido muchos fármacos. Unos no acaban de despegar, como el colesevelam **Welchol®** (aprobado por la Food and Drug Administration [FDA] en el 2008 para la diabetes) y el mesilato de bromocriptina **Cycloset®** (FDA-2009). Otros han sido efímeros como una estrella fugaz, como el muraglitazar **Pargluva®** (FDA-2005, pero no se llegó a comercializar por el artículo del Dr. Nissen donde demostraba que aumentaba los eventos cardiovasculares) o la insulina inhalada **Exubera®**, aprobada en el 2006 tanto por la FDA como por la European Medicines Agency (EMA), para luego ser comercializada y retirada en el 2008. Pero este inicio de milenio por lo que realmente se ha caracterizado ha sido por la explosión de las incretinas. Así, tenemos que, tras la exenatida **Byetta®** (FDA-2005; EMA-2009), han llegado la sitagliptina **Januvia®** (FDA-2006; EMA-2007), la vildagliptina **Galvus®** (EMA-2009; no aprobada por la FDA), la saxagliptina **Ongliza®** (FDA y EMA: 2009), la liraglutida **Victoza®** (EMA-2009; FDA-2010), la linagliptina **Tradjenta®** (FDA y EMA: 2011), la exenatida semanal **Bydureon®** (EMA-2011; FDA-2012), la lixisenatida **Lyxumia®** (EMA-2012; FDA: no evaluada) y, por último, la alogliptina **Nesina®** (FDA-2013,

EMA: no evaluada). Una tormenta de eventos difícilmente digerible tanto por los médicos como por los pacientes, máxime cuando los estudios sobre el riesgo cardiovascular de dos de ellas (saxa y alogliptina) no han demostrado ninguna superioridad frente al placebo y cuando se cierne la duda sobre todas ellas de la posibilidad de aumentar el riesgo de padecer cáncer de páncreas. Pese a todo, no es nada despreciable que, en el último año, su *top chart* (Januvia® y Janumet®) ha movido en EE. UU. la nada despreciable cantidad de 3700 millones de dólares.

Y en medio de la tempestad incretínica volvemos al **Dr. Laurent-Guillaume de Koninck** y su manzano. A raíz de saber que su *phlorizin* inhibía tanto la SGLT-1 como la SGLT-2, y que la primera era la responsable del déficit de galactosa, imprescindible para las neuronas, que la hacía inaplicable en clínica, se han buscado fármacos específicos de la segunda, de ubicación renal. Evidentemente, con los medios actuales, solo era cuestión de esperar. Ya casi todas las farmacéuticas tienen el suyo. De principio, el canagliflozin (Invokana®) ha logrado la autorización en 2013 a ambos lados del Atlántico. El primero en presentarse a su evaluación, el dapagliflozin (Forxiga®), nos ha dejado, una vez más, atónitos. Con los mismos datos, los mismos estudios, nuestros «sabios» europeos lo aprueban en el 2012. Sin embargo, los americanos le piden explicaciones al fabricante al haber observado un número más elevado de cánceres de mama, vejiga y próstata. ¡Y eso que lo presentaba una compañía americana (Bristol-Myers Squibb, junto a la europea AstraZeneca), que siempre es un factor favorable a la hora de pasar el filtro de la FDA! Cosas como esta nos hacen dudar de la validez del criterio seguido, en ocasiones, por las Agencias, que solo deberían pensar en la ciencia y en la seguridad de los pacientes. Pero está claro que el que la sigue la consigue. El 13 de diciembre de 2013 el Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) vota su aprobación por 16 a 1 votos.

En fin, a la vista de los hechos, está claro que el segundo tifón del siglo será el de este grupo farmacológico. Será la era de la glucosuria, donde se nos volverá a hablar de las «glucosurias de seguridad» y mediremos sus niveles para comprobar

la efectividad del fármaco. Un consejo, si el lector, en un futuro, tiene un amigo diabético con uno de estos tratamientos y va con él al campo, que le mande a orinar muy lejos de donde se haga la paella o no habrá manera de alejar a las moscas y a las abejas de allí.

## EPÍLOGO

Cuando hace tres años el Dr. Josep Franch me propuso embestir el asunto de «la historia de la diabetes», me pregunté si podía hacer algo diferente. Hay una literatura excelente al respecto. Por ello, simplemente he intentado contarla como un conjunto pequeñas viñetas que entretuvieran a la vez que enseñaran alguna que otra cosa. Sé que esto ha hecho que hayan quedado fuera muchos eventos. No obstante, he intentado recoger los más cruciales dentro de la historia de la enfermedad. Pido disculpas a aquellos que echen de menos un hecho en concreto. Ha sido muy gratificante leer esos antiguos artículos, habitualmente escritos con una vieja máquina de escribir que dejaba las letras a distinto nivel y, que, en ocasiones, hasta estaban impresos en un papel sin guillotinar por los lados. Esos legados de la ciencia en los que no hay valores de P, ANOVA o regresiones, sino tan solo listados de pacientes, denominados por una letra o un número, con sus tratamientos y el resultado obtenido. Era la forma de transmitir conocimientos que tenían los que enseñaron a los que nos enseñaron a nosotros.

La cara oscura de todo este trabajo ha sido España. He recogido momentos importantes de americanos, canadienses, belgas, franceses, ingleses, alemanes, daneses, portugueses..., pero ni uno solo de un español (ni murcianos, ni catalanes, ni andaluces...). Nada innovador, nada digno de destacar. Y, para tener tan buenos diabetólogos, se echa de menos alguna que otra aportación para la posteridad.

Agradezco a la revista *Diabetes Práctica* este hueco que me ha dejado para incluir estas pequeñas historias de la diabetes y al lector el tiempo que me ha dedicado. Espero que, dentro de unos años, alguien cuente de nuevo la historia de esta enfermedad y pueda incluir el capítulo titulado «Año 2xxx: El final de la diabetes. El descubrimiento de...».