

La redención de los vikingos. La insulina en Dinamarca

Juan Carlos Álvarez Torices

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

1946. Hans estaba tan feliz que se iba a dar el placer de tomar en su almuerzo un buen trozo de *kransekage* (un pastel hecho con pasta de almendras) en lugar del emparejado de salmón que le había preparado su mujer, María. Él, **Hans Christian Hagedorn (Dinamarca, 1888-1971)**, con una corpulencia imponente y unos rasgos faciales que le daban la viva imagen de sus ancestros, tenía limitado el placer de la comida porque había sido atacado por su gran rival, la diabetes.

Pero hoy tenía motivos para darse esta pequeña licencia en su dieta. En su despacho del Hospital Steno Memorial, que había fundado en 1932 y del que era director, tenía un *dossier* que cambiaría, para bien, la calidad de vida de muchos diabéticos durante décadas. Dos de los investigadores bajo sus órdenes, **Charles Krayenbühl** y **Thomas Rosenberg**, habían logrado la insulina-protamina cristalizada. Por fin habían obtenido una insulina de acción prolongada que evitaría un sinnúmero de pinchazos. Además, gracias a su pH neutro, se podía mezclar con la insulina rápida en la misma jeringuilla, sin pérdida ni modificación del efecto de cada una de ellas.

Ya habían pasado muchos años desde que iniciara su guerra contra esta enfermedad. Recordaba cómo recién conseguida la licenciatura de medicina se había trasladado al interior de la península de Jutlandia, a Brande, una pequeña localidad cerca de Herning, en una de las zonas más pobres de Dinamarca. Eligió ese lugar para estar lejos de sus padres y de la universidad. Su ánimo no estaba para soportar a ninguna de esas dos instituciones. Allí se enamoró de María Stavstrup, la dentista local, con la que se casó. Como, por desgracia, los hijos no venían, empleó su tiempo en la ciencia. En el verano de 1917, junto al farmacéutico local, **Birger Norman Jensen (Dinamarca 1889-1946)**, comenzó a trabajar en el desarrollo de un «micrométodo» para la determinación de la glucemia. Las técnicas existentes necesitaban 10 ml o más de sangre y esa era una cantidad excesiva. Pese a la escasez de reactivos y de aparataje provocada por la Gran Guerra, que no terminaría hasta el 11 de

noviembre de 1918, lograron tener éxito en su propósito. Acabaron y publicaron sus resultados en tan solo un año (el 1 de agosto de 1918). El sistema, basado en el ferrocianuro, solo necesitaba 0,2 ml y era tan sencillo y fiable que fue el utilizado durante los siguientes 40 años en muchos laboratorios de los países nórdicos, hasta la llegada de los procedimientos enzimáticos.

Pero, poco después, la epidemia de gripe española golpeó Dinamarca. Esta le hizo estar muy ocupado. Cuando acabaron las secuelas del virus, decidió abandonar su retiro y trasladarse de nuevo a Copenhague. Allí comenzó a trabajar en su tesis titulada *Sobre la regulación del azúcar en la sangre humana*. Su defensa, en 1921, impresionó en gran manera al **doctor Schack August Steenberg Krogh (Dinamarca, 1874-1949)** (premio Nobel en 1920 por descubrir el intercambio gaseoso en la respiración y la fisiología de los vasos capilares) y a su esposa Marie. Sospechaban que ella había desarrollado la enfermedad y pidieron una consulta con Hagedorn que, con su método analítico y su habilidad clínica, confirmó el diagnóstico. Desde ese momento se convirtió en su diabetólogo «de cabecera».

En 1922, el doctor Krogh estaba dando una serie de conferencias en Estados Unidos. Allí todo eran comentarios sobre el éxito que habían obtenido en Canadá con un nuevo fármaco para la diabetes, la insulina. Su mujer le convenció para cambiar el itinerario y hacer una escala en Toronto, donde se pusieron en contacto con los **doctores John James Richard Macleod (Escocia, 1876-1935)** y **Fredrick Grant Banting (Canadá, 1891-1941)**. Ella buscaba, como cualquier diabético presente, pasado o futuro, una alternativa a la espartana dieta a la que la sometía la enfermedad. El 12 de diciembre de 1922 el matrimonio desembarcaba en el muelle de Langelinie, en Copenhague. En su bolsillo tenían los permisos de la Universidad de Toronto para producir la insulina para Escandinavia. Al día siguiente se reunieron. Tomaron la decisión de que, trabajando con páncreas vacunos y de pescado, Hagedorn se encargaría de

la producción de insulina y Krogh de desarrollar un método para la normalización de los preparativos. Para ello fundaron el **Nordisk Insulinlaboratorium** (más tarde sería Nordisk Gentofte), con el apoyo de la casa real danesa, como una institución sin ánimo de lucro. Junto a ellos, en la parte financiera, estaba **August Kongsted**, que ponía su empresa (Leo Pharmaceutical Products) y la condición de fabricar la insulina con el apellido «Leo». Era un tributo que había que pagar por el capital.

El doctor Krogh contrató al ingeniero **Harald Pedersen (1878-1966)** para construir el aparato necesario. Poco después se incorporó a la compañía su hermano, el químico **Thorvald Pedersen (1887-1961)**. Entre todos lograron, el 13 de marzo de 1923, aplicar la terapia con insulina al primer diabético danés. En noviembre comercializaron el fármaco. Lograron hacerlo a la vez que los Laboratorios Lilly en Estados Unidos, pero a un precio considerablemente más bajo. Ese mismo año el doctor Krogh proponía a Banting y a Mcleod para el Nobel de Medicina que finalmente obtuvieron (para obtener este premio es necesario ser presentado por determinadas instituciones o por alguien que ya lo posea).

No obstante, Hagedorn y Thorvald Pedersen no tenían una buena relación. Los constantes choques entre ambos desembocaron, en abril de 1924, en el despido de Thorvald. Evidentemente, con él se marchó su hermano y ambos se establecieron de forma independiente. Fundaron **Novo Terapeutisk Laboratorium**. Habían aprendido mucho en el campo de la insulina y ese mismo año tuvieron éxito en su producción. En 1925, los hermanos informaban por carta a los farmacéuticos daneses de la existencia en el mercado de la insulina y la jeringa Novo. De esta forma, un pequeño país de algo más de 45.000 km² tenía ubicados dos de los tres grandes fabricantes de insulina del mundo (el tercero era Lilly, en Estados Unidos).

Recordaba cómo la primera preocupación de todos era obtener una insulina cada vez más pura, con menos contaminantes, culpables del sinnúmero de abscesos y de reacciones adversas que padecían los enfermos. Ahora se daba cuenta de que habrían tardado bastante menos tiempo en lograrlo si la comunidad científica hubiera dado crédito al trabajo de **John Jacob Abel (Estados Unidos, 1857-1938)**, que afirmó, en 1926, haber logrado cristalizarla y, con ello, separarla más fácilmente de sus impurezas. Por aquel entonces muchos prebostes de la ciencia médica no creían que esto fuera posible. Pero, a medida que lo conseguían, comprobaban que todo yin tiene su yang, pues la denominada insulina regular perdía efectividad y, consecuentemente, las cantidades que había que inyectar eran cada vez mayores (hasta 18 ml), más frecuentes y más dolorosas. Estaba claro que el

siguiente paso que había que dar era prolongar el tiempo de acción del fármaco.

Fueron varios años de trabajo. En 1935 Novo comercializó una insulina mezclada con adrenalina, que buscaba aumentar el tiempo de absorción. Evidentemente la retiraron en poco tiempo del mercado por sus efectos secundarios. El «fiasco» de sus competidores le dolió como diabetólogo, pero, debía reconocer, le produjo un cierto placer. Al fin, en 1936, él junto con su viejo amigo **Birger Norman Jensen** e **Ingrid Wodstrup-Nielsen** descubrieron que la protamina, una proteína básica obtenida del semen de la trucha de río, se podía unir a la insulina, de características ácidas. La unión de ambas se disociaba lentamente en el cuerpo humano, prolongando su efecto hasta casi 24 horas. El problema era que el paciente debía mezclarla con un tampón para llevarla hasta un pH de 7,0 antes de inyectarse, lo que hacía muy engorrosa su aplicación clínica. Por suerte, este problema lo solventaron, al año siguiente, en los Laboratorios Connaught de Canadá, la cuna de la insulina, los **doctores David Alymer Scott (Canadá, 1892-1971)** y **Albert Madden Fisher (Canadá, ¿?)** añadiendo zinc. Era la **insulina protamina zinc (ZPI)**. Tan solo había que agitarla intensamente antes de la inyección. Ni que decir tiene que su competencia (Novo) la puso en el mercado danés en 1938. Desde otro frente, en 1939 la compañía inglesa Burroughs Wellcome lanzó la **insulina-globina**, desarrollada por **L. Reiner, S. Searle** y **E. H. Land**, que tenía una acción de unas 12 horas.

Poco después vinieron otros problemas diferentes que le obligaron a dedicar todo su tiempo. Por un lado, la escasez de páncreas animales provocaba una escasez de insulina. Incluso llegó a viajar hasta el Polo Sur para intentar el procesamiento de la glándula de las ballenas en la cubierta de un barco ballenero. Aunque estas tenían un tamaño considerable, pues cada una pesaba en torno a los 50 kg, el método no resultaba en absoluto rentable y hubo de descartarlo.

Pero aún peor fue lo que ocurrió el 9 de abril de 1940: la operación Weserübung. Los alemanes, sin respetar la neutralidad de su país, lo invadieron en tan solo un día. La rendición inmediata, casi sin lucha, y la idea de la «pureza de raza» del pueblo danés que tenía Hitler procuró a Dinamarca cierta autonomía durante toda la guerra, pues funcionó más como un protectorado que como un país ocupado. Incluso tuvieron la suerte de que como comisario del Reich estuviera Werner Best quien, comparado con el resto de los nazis que gobernaban Europa, era bastante blando y fácil de tratar. Incluso, al final de la guerra, «Herr» Best se negó a obedecer la orden de Hitler de aplicar la política de «tierra quemada» a Dinamarca. Fue curioso que durante los cinco

años de ocupación lograra evadir las peticiones alemanas de insulina, alegando que tenía que mandar toda la producción a la Cruz Roja. Esto produjo una importante pérdida de ventas de la compañía (de 2,8 a 1,5 millones de coronas al año). Pero si los daneses habían hecho que escaparan de las SS 7.500 de los 8.000 judíos que vivían en su territorio, no iba él a ser menos consiguiendo escatimarles unos cuantos miles de viales de insulina.

Y, al final, un año después de finalizar la ocupación nazi había nacido la insulina **Neutral Protamine Hagedorn** o **NPH**. Sin embargo, no lograron comercializarla hasta 1950. Eso sí, lo hicieron tomando como base la insulina porcina, para así aminorar los problemas de incompatibilidad, lo que les auguraba un buen futuro. Por su parte, en 1953 Novo introducía sus insulinas lentas («Lente», «Semilente» y «Ultra-Lente»), cada una con diferentes perfiles de acción, basados en las distintas proporciones de zinc que llevaban. Con los años, la insulina isofánica se logrará purificar y se producirá a partir de *E. coli* con un origen humano, pero

seguirá siendo, al fin y al cabo, insulina NPH. A día de hoy, tras más de 60 años, es la única de todas ellas que aún perdura, junto con la regular.

El doctor Hagedorn murió el 6 de octubre de 1971, tras un lento pero constante deterioro físico ocasionado por la enfermedad de Parkinson, que sufrió durante años. No pudo ver cómo, en enero de 1989, desaparecía la rivalidad con el legado de los hermanos Pedersen al unirse ambas compañías y formar **Novo Nordisk A/S**, el principal fabricante de insulina del mundo. Tampoco cómo la NPH sigue siendo, en pleno siglo XXI, la insulina de referencia para la Food and Drug Administration, pues todos los nuevos preparados insulínicos basales o intermedios deben hacer sus estudios encaminados a demostrar que no son inferiores a ella. Probablemente esto hubiera hecho brotar una sonrisa de satisfacción por el trabajo bien hecho a este culto y luchador vikingo.

Continuará en el próximo número.