

Entrevista con **MIKE VIVAS**, director clínico, médico, regulatorio y de calidad para Novo Nordisk México.

INNOVAR ES...

La insulina, innovación centenaria que no deja de crecer

El descubrimiento que Frederick Banting y Charles Best hicieron en 1921 abrió el camino para manejar la diabetes tipo 1. Gracias a él, una enfermedad que hasta ese momento implicaba una merma en la calidad de vida y una esperanza de vida corta se volvió una condición manejable.

Pero en estos cien años la innovación en torno a esta molécula no se ha detenido. Nuevas versiones más eficaces de la insulina, así como nuevos dispositivos de medición y administración, permiten que las personas con diabetes manejen su tratamiento de forma sencilla y constante.

¿Cuál era el panorama para una persona que vivía con diabetes antes de la insulina?

Hay varios tipos de diabetes. Las más prevalente son la tipo 2, con alrededor del 90% de los casos en el mundo, y la tipo 1, que suele diagnosticarse en adolescentes y niños.

En la diabetes tipo 1, a causa de lo que parecen ser mecanismos autoinmunes, el organismo ataca las células del páncreas que producen la insulina, que es la hormona que permite que la glucosa entre a las células para producir energía. Las personas con diabetes tipo 1 nacen produciendo insulina, y en la infancia o en la adolescencia dejan de producirla. Como consecuencia de la enfermedad, carecen de ese sustento energético para poder subsistir, y hasta la llegada de la insulina

a principios del siglo XX morían muy tempranamente.

La diabetes tipo 2 se desarrolla más adelante en la vida, entre los 40 y 50 años, pero cada vez vemos personas más jóvenes con diabetes tipo 2. En aquella época también fallecían tempranamente después de desarrollar la diabetes, pero vivían mucho más tiempo, porque la historia natural de la enfermedad es bastante distinta.

¿En qué contexto y de qué manera se descubrió la insulina?

La insulina se descubrió en 1921 en la Universidad de Toronto. En ese momento ya se entendía que los pacientes diabéticos tipo 1 no producían una molécula que les ayudaba a mejorar el metabolismo de la glucosa. Dos investigadores, Frederick Banting y Charles Best, descubrieron una sustancia –en ese momento no se sabía qué era– extraída de páncreas de perros que, luego de ser purificada, era administrada a personas con diabetes tipo 1. Y gracias a ella mejoraban su calidad de vida; ganaban peso, tenían mucha más energía. No se sabía mucho de la diabetes en ese momento y se pensaba que la insulina iba a curarla.

En 1922, August Krogh, médico danés que en 1920 había sido galardonado con el premio Nobel de Medicina, llegó con su esposa Marie como invitado a la universidad de Yale. Ahí se enteraron del descubrimiento que había tenido lugar en Toronto.

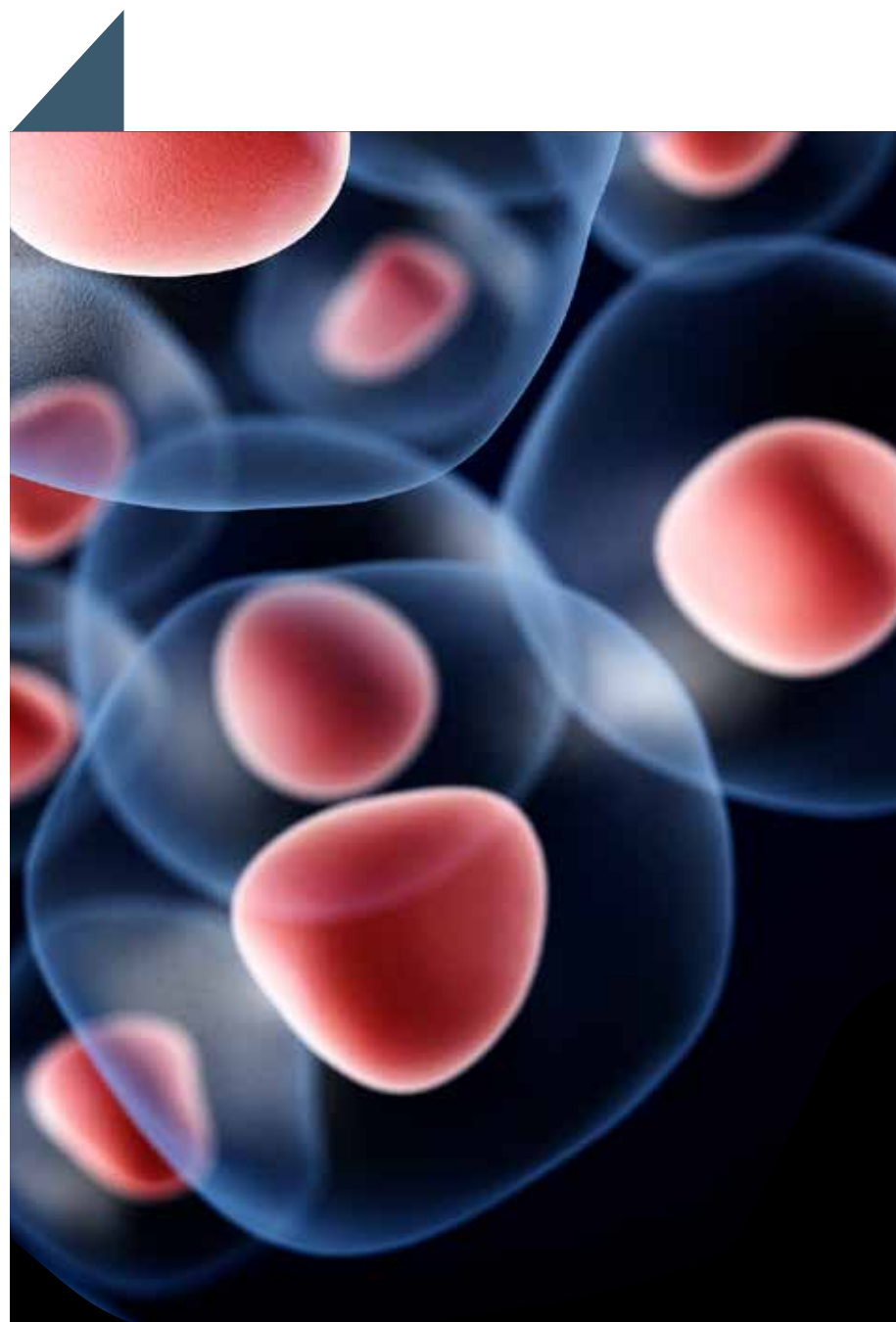
Marie tenía diabetes tipo 2, por lo que ambos tuvieron un interés personal y científico, de modo que contactaron a la universidad en Toronto, y les pidieron que los dejaran producir y comercializar la insulina en Dinamarca y los países escandinavos. En 1923, esta pareja, junto con Hans Hagedorn, fundaron una empresa con el propósito único de producir insulina

La insulina fue inicialmente extraída de caninos y luego fue de vacunos, y de porcinos, porque eran más similares a los seres humanos. Posteriormente se pudo aislar la insulina, entender su estructura molecular. Pasó mucho tiempo hasta que tuvimos la tecnología para entender muy bien ese péptido con acción hormonal.

¿Cómo era esa primera insulina y cómo cambió el curso de la enfermedad? ¿Cuáles eran sus limitaciones?

La historia dice que era una sustancia viscosa, lechosa, que se aplicaba y se administraba inyectada. Trataron de administrarla por vía oral, pero no funcionaba porque el ácido del estómago destruía las proteínas y los péptidos. Entonces se dieron cuenta que tocaba inyectarla para que pudiera tener efecto.

Cambió dramáticamente la vida a las personas con diabetes. Su promedio de vida mejoró, pero no se incrementó dramáticamente, porque estas insulinas dejaban de funcionar en un momento determinado, ya que, una vez que el organismo la identificaba



Se está trabajando en terapia de células madre, que puedan ser implantadas en personas diabéticas tipo 1. Esto abriría la posibilidad de curar la enfermedad.

EN SÍNTESIS

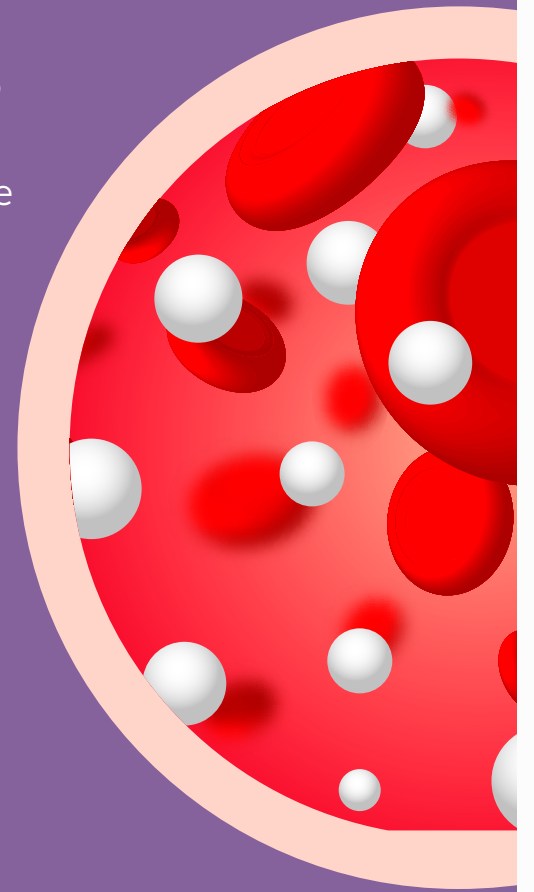
LA INSULINA

■ El descubrimiento de la insulina, hace 100 años, cambió para siempre el panorama de las personas que viven con diabetes.

■ Hoy, una persona con diabetes puede vivir lo mismo que cualquier otra persona, si tiene los medicamentos adecuados en el momento adecuado.

■ La insulina humana fue el primer biotecnológico recombinante. Abrió el camino para toda una gama de tratamientos para distintas enfermedades.

■ La innovación en torno a la insulina no se detiene. Hay diversas fórmulas y dispositivos que simplifican su dosificación y aplicación, facilitando a las personas el manejo de la enfermedad.



como elementos que no eran propios, neutralizaba su acción.

La insulina permitió a las personas vivir más años y les ayudó a convivir con la diabetes, pero pasaron muchos años para que se pudiera hacer innovación alrededor de ella.

¿Cómo era un régimen de insulina en aquellas primeras versiones?

Al principio era muy complejo, porque la vida media, el tiempo de actividad, de la insulina en la sangre de las personas, era baja, de modo que tenían que inyectarla prácticamente con cada comida. Posteriormente se encontraron formas de prolongar la duración de su actividad. Hans Hagedorn descubrió en 1946 la insulina NPH (neutral protamina Hagedorn), que al combinarse con la

protamina se liberaba de manera más lenta. Se mantenía hasta 12 horas en la sangre y era administrada dos veces al día, aunque en el caso de la diabetes tipo 1 también había que administrarla con cada comida.

¿Qué es la insulina humana?

La primera insulina humana fue aprobada por la FDA en 1982 y fue el primer biotecnológico recombinante en tener esa aprobación.

La insulina humana es un biotecnológico. Esto quiere decir que se utilizan células de cualquier tipo –células bacterianas, células de animal, hongos, levaduras o también pueden ser de humanos– para producir péptidos o proteínas. La insulina humana se logró producir a través de unas células que

son levaduras, a las que se les coloca un fragmento de ADN que utiliza las células para producir la insulina. Es una manipulación genética para obtener derivados biológicos que estructuralmente son iguales a los del ser humano: la secuencia de aminoácidos que forma la proteína es igual a la misma proteína que producimos.

A partir de esta insulina salieron muchas cosas más, y hoy en día existen productos biotecnológicos para todo tipo de enfermedades y patologías.

¿Qué son los análogos de la insulina? ¿Cuál es el cambio que representan para el tratamiento?

Son insulinas humanas modificadas para mejorar su perfil y su actividad biológica. En ellas se buscaron mejoras, para poderlas administrar una sola vez al día, por ejemplo, y que tuvieran menos variabilidad o fluctuación de la glucosa en las personas a las que se les administraba.

De ese modo se pasó de una insulina NPH, que se administraba dos veces al día, cuyo efecto a veces no era tan predecible en las personas y podía producir grandes fluctuaciones en los niveles de azúcar en sangre, a análogos mejorados que traían un mayor beneficio a las personas con diabetes.

¿Qué implica producir insulinas humanas y análogas?

En el proceso de innovación hay que resolver el problema de qué tan reproducible es lo que se hizo en tubos

de ensayo o estudios in vitro, para poderlo masificar y llevarlo a toda una población. Esto se llama escalabilidad.

La producción de las insulinas humanas implica tener bancos de células entrenadas, consentidas, custodiadas, para producir estas proteínas en grandes escalas. Hay que purificar todo ese producto de las células, porque si no puede llegar a ser nocivo. La tecnología que hay detrás de esto es impresionante.

Las complejidades de esto se han superado con el tiempo. Hemos aprendido cómo escalar y producir a grandes volúmenes estos péptidos y proteínas, de acuerdo a las necesidades del mundo, y así se ha logrado tener más acceso a estos medicamentos, a estos biotecnológicos, frente a lo que había en el pasado.

La historia de los dispositivos que permiten administrar la insulina es tan importante como la de la insulina misma. ¿Cuál ha sido la evolución de estos dispositivos?

Es una historia larga. Las primeras jeringas no eran plásticas y desechables como las conocemos hoy, sino agujas largas, de vidrio, tenían un capuchón de metal y había que ponerlas a hervir en agua cada vez que se iban a utilizar. Esto cambió desde 1956, con la llegada de las jeringas desechables.

En 1989 se lanzó la primera pluma de insulina, que le cambió la vida a las personas con diabetes, facilitando la aplicación de la insulina, disminuyendo las

infecciones en el sitio de aplicación. Este dispositivo facilitó mucho la autoinyección del medicamento y ha evolucionado mucho. Cada vez es más sofisticado, entrega la dosis exacta y el nivel de presión que hay que hacer en la pluma es mínimo.

Hoy se está trabajando en plumas digitales, que se comunican vía Bluetooth con el celular y le informan que dosis se aplicó, a qué hora, e incluso cuál es el nivel de azúcar en sangre de la persona. Esto mejora la adherencia, la permanencia, la calidad de vida, el apego al tratamiento y el desenlace clínico es mucho mejor.

Hay otros dispositivos como las bombas de infusión, que continuamente inyectan insulina de vida corta a la persona para mantener un nivel estable durante el día. Algunas inyectan un poco más de insulina cuando detectan que hay mucha glucosa en sangre o, si detectan que la glucosa está baja, dejan de inyectar para evitar hipoglucemias. Hacia allá está migrando la tecnología en términos de dispositivos.

¿Cuál ha sido el impacto de esta historia de innovación en la calidad de vida de las personas que viven con diabetes?

Hoy en día, una persona con diabetes tipo 1 o tipo 2 puede vivir lo mismo que cualquier otra persona, si es disciplinada y tiene los medicamentos adecuados en el momento adecuado. Entonces, el tiempo de vida para disfrutar con la familia, para trabajar, aumentó.

Las personas con diabetes mueren de manera temprana o sufren un deterioro en su calidad de vida principalmente por dos tipos de complicaciones grandes: las enfermedades macrovasculares, como el infarto agudo al miocardio, el accidente cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica –que muchas veces llevan a amputaciones–, y las enfermedades microvasculares, como la retinopatía diabética –que es la principal causa de ceguera no traumática en el mundo– o la enfermedad renal diabética, que puede llegar a ocasionar falla renal y obligar a la gente a utilizar hemodiálisis para vivir, lo cual deteriora la calidad de vida.

Las personas pueden evitar o disminuir estos impactos y vivir mejor y por más tiempo.

¿Cuál es el futuro de la innovación en cuanto al manejo de la diabetes?

Los retos en este campo siguen siendo muchísimos. Hay un reto persistente en el manejo de la diabetes, por ejemplo, en el campo de los insulínicos. La insulina se requiere, pero puede producir hipoglucemia, la cual deteriora la calidad de vida de las personas. En su forma severa puede inducir pérdida del conocimiento, convulsiones y hasta la muerte. Esa misma hipoglucemia también lleva a que el paciente le tenga miedo a la insulina, por lo que disminuyen la dosis, ya no se la aplican, no se controla la enfermedad, ocasiona daños.

Hacia el futuro hay insulinas que sean más seguras. Hay una insulina en desarrollo que está unida a un sensor químico que detecta los niveles de azúcar en sangre. Cuando estos niveles llegan a estar por debajo de cierta marca, el sensor libera algo que inactiva la insulina. Entonces es una molécula que protege contra la hipoglucemia.

También se está trabajando en terapia de células madre, que puedan ser implantadas en personas diabéticas tipo 1. Esto abriría la posibilidad de curar la enfermedad.

Además se está trabajando en formulaciones nuevas que, al unir diferentes péptidos o biológicos, tengan un mecanismo dual y sean de administración semanal o mensual, para que la persona se pueda despreocupar de utilizarla todos los días o cada vez que vaya a comer. Eso mejora la calidad de vida de las personas, porque las personas diabéticas a veces no usan un medicamento, sino cuatro, cinco, seis o siete. Si logras disminuir eso a uno o a dos, en calidad de vida, en adherencia y en resultados clínicos es maravilloso.



Este artículo fue publicado en el número 8 (noviembre 2021-marzo 2022) del *Tamiz Cuatrimestral*

[Leer aquí](#)