ARÁN

ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Artículo Especial

Las glándulas paratiroides: dos siglos de investigación al servicio de la clínica

Marta Martín Millán

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander

Resumen

El descubrimiento de las glándulas paratiroides y, años más tarde, su potencial terapéutico es un excelente ejemplo en la historia de la medicina acerca del papel de los trabajos de investigación básica en la proyección de la práctica médica. Un ejemplo excelente pues se trata de un tema que ha estado lleno de interpretaciones enfrentadas, de polémicas y de ensayos fallidos hasta llegar a la situación en que, en el año 2002, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó la utilización del fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana (hPTH) para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura. A partir de ahí su uso se generalizó y se consolidó en la práctica clínica habitual. Pero no ha sido fácil llegar hasta esa situación.

Durante casi 200 años y a través de sucesivas observaciones, llevadas a cabo tanto en el laboratorio como en el ámbito clínico, se ha podido alcanzar una visión completa de la verdadera función de un órgano al principio poco conocido. En el presente trabajo me propongo explicar brevemente y pasar revista a los momentos históricos más destacados del conocimiento de la citada glándula y su hormona, así como de su utilización posterior.

Este capítulo de la historia de la medicina merece ser recordado pues ilustra muy bien, el proceso colectivo de aprendizaje y de cómo la acumulación de observaciones seguidas de reflexión, debate y discusión constructiva nos lleva a profundizar en el conocimiento de fenómenos y realidades antes poco o nada conocidas. Un conocimiento del que, como bien se ve en este ejemplo –obviamente extrapolable a muchos otros– tarde o temprano la sociedad siempre sale beneficiada.

Palabras clave:
Glándulas paratiroides.
Hiperparatiroidismo.
Hipercalcemia.
Hormona paratiroidea.

Recibido: 29/09/2025 • Aceptado: 07/10/2025

Agradecimientos: la autora agradece al Dr. Jesús González Macías, al Dr. José Manuel Olmos Martínez y a la Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar la lectura crítica del manuscrito y sus valiosas sugerencias.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martín Millán M. Las glándulas paratiroides: dos siglos de investigación al servicio de la clínica. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(1):28-36

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00104

Correspondencia:
Marta Martín Millán. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander
e-mail: marta.martinm@scsalud.es

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Las paratiroides son unas glándulas pequeñas de unos 4 mm de diámetro, localizadas normalmente en la parte posterior del tiroides. El término para definirlas no es del todo preciso pues en algunas ocasiones se encuentran intratiroideas o extratiroideas, pudiéndose localizar incluso alejadas de la zona tiroidea como es el mediastino. Quizá por ello fueron los órganos que más tardaron en descubrirse. Richard Owen (Fig. 1) fue el primero en hacerlo en 1850, pero no en un humano sino en un rinoceronte al realizar su autopsia en el zoo de Londres (1). La existencia de las paratiroides en otros mamíferos y en el ser humano quedó establecida 30 años más tarde, fundamentalmente gracias a los trabajos de Rudolf Virchow e Ivar Viktor Sandstrom (2) (Fig. 2).

Figura 1. R. Owen 1804-1892 (Fuente: Wellcome Collection. Public domain).

Figura 2. R. Virchow 1821-1902 (Fuente: Karl Virchow.Photograph by J. C. Schaarwächter, 1891, Wellcome Library, London; CC BY 4.0).

Tardaría, sin embargo, en conocerse su verdadera función. Y es que, durante años, los anatómicos de la época pensaron que las glándulas no eran más que restos de estructuras tiroideas embrionarias sin ninguna función particular.

A finales del siglo XIX los trabajos del fisiólogo francés Marcel Eugène Émile Gley (Fig. 3) contribuyeron a esclarecer cuál podía ser la función de los vestigios tiroideos. Observó que, tras la extirpación inadvertida de las glándulas paratiroideas durante la exéresis de la glándula tiroidea, los animales desarrollaban tetania y muerte (3).

Gley atribuyó erróneamente el fenómeno a la ausencia del tiroides junto a los supuestos restos embrionarios. Tuvo que pasar una década más para que el patólogo austriaco Jacob Erdheim (Fig. 4) proporcionara la información adicional que faltaba. Erdheim demostró que los animales solo desarrollaban tetania en el posoperatorio de una tiroidectomía cuando la extirpación se asociaba a la pérdida de todas las glándulas paratiroideas (4). Por lo tanto, y sobre la base de esa información, Erdheim concluyó que la tetania era debida a la ausencia de las paratiroides.

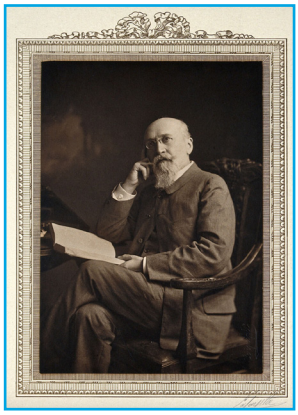

Figura 3. M. E. E. Gley 1857-1930 (Fuente: Wellcome Collection. Public domain).

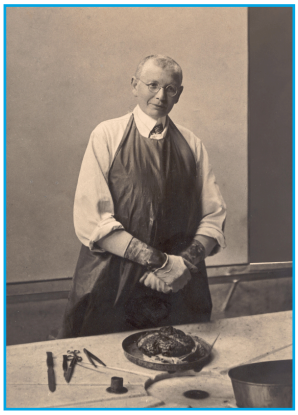

Figura 4. J. Erdheim 1874-1937 (Fuente: Jakob Erdheim, Wikipedia / Wikimedia Commons).

Hasta ese momento numerosos trabajos habían demostrado la relación entre las sales de calcio y la excitabilidad del sistema nervioso central. Entonces, William George MacCallum (Fig. 5) y Carl Voegtlin (Fig. 6) interpretaron la tetania como una expresión de hiperexcitabilidad y quisieron estudiar los efectos de las sales de calcio en este escenario. Lo que observaron fue que las infusiones de calcio evitaban la tetania de los animales sometidos a paratiroidectomía. De modo que, ya entrado el siglo XX, quedó establecido que la alteración metabólica subyacente al desarrollo de la tetania era la hipocalcemia y, por lo tanto, la función de las glándulas paratiroideas debía de estar relacionada con el mantenimiento de la calcemia (5).

Figura 5. W. G. MacCallum 1874-1944 (Fuente: Wellcome Collection. Public domain).

Figura 6. C. Voegtlin 1879-1960 (Fuente: Carl Voegtlin, Wikipedia / Wikimedia Commons).

Sin embargo, la idea de que la tetania debía de tratarse con infusiones de calcio tenía muchos detractores y el tema desencadenó un intenso debate que duró décadas. Una de las razones para entender la polémica era que atentaba contra el principio emergente en aquel momento sobre la organoterapia, que se basaba en la idea de que los síntomas derivados de la ausencia de una glándula debían de ser revertidos con la administración de sus extractos.

Así pues, muchos investigadores comenzaron a administrar infusiones de preparados de extracto de glándula paratiroidea elaborados en sus propios laboratorios. La idea, por supuesto, fue muy criticada y en parte con razón, pues los preparados no siempre eran tan eficaces como las infusiones de calcio. Sin embargo, la controversia quedó zanjada cuando James Bertram Collip (Fig. 7), un bioquímico canadiense, consiguió optimizar la técnica de extracción y purificación de los extractos de glándula paratiroidea (6) y, con sus experimentos, demostró que efectivamente sus preparados no sólo prevenían los episodios de tetania, sino que también eran capaces de controlar la calcemia de los animales paratiroidectomizados. De modo que a partir de ese momento quedaba establecido el papel de las glándulas paratiroideas como un regulador directo de la calcemia.

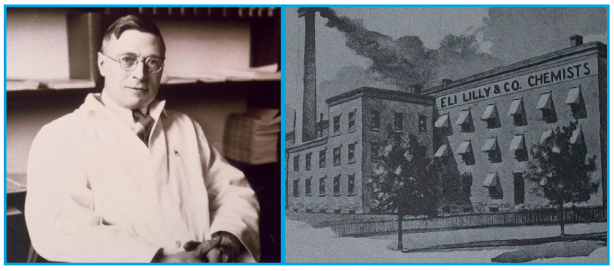

Figura 7. James Bertram Collip 1892-1965 (Fuente: J. B. Collip in his office at McGill University, ca. 1930, University of Toronto Library —scrapbook recopilado por Barbara Collip Wyatt—; Wikimedia Commons) y uno de los edificios de la compañía farmacéutica Eli Lilly & Co abierta originalmente en 1876 (Fuente: Eli Lilly and Company, 1886 Newspaper Advertisement. Public domain; Wikimedia Commons).

La relación entre las glándulas paratiroides y las enfermedades óseas quedaron plasmadas por primera vez en un libro homenaje que escribieron trece de los discípulos de Virchow para festejar su 70 cumpleaños. Friedrich Daniel von Recklinghausen (7) (Fig. 8) dedicó su capitulo a describir los resultados de las autopsias de pacientes que padecían procesos óseos. Allí quedó documentado el caso de un paciente cuyos huesos habian sido reemplazados por tejido fibroso y quistes, a lo que denominó *osteítis fibrosa quística* (OFQ). En ese mismo caso también quedó registrada la descripción de la existencia de una estructura hipertrófica rojiza anexa al tiroides, que con los ojos de hoy podría corresponderse con un adenoma de glándula paratiroidea. Sin embargo, en el capítulo no quedó reflejado el hecho de que Recklinghausen estableciera una hipotética relación causal.

Figura 8.
F. D. von Recklinghausen 1833-1910 (Fuente: Fiedrich Daniel von Recklinghausen; Wikipedia / Wikimedia Commons).

A principios del siglo XX, la enfermedad del esqueleto más prevalente en Europa era la osteomalacia por déficit de vitamina D. Los patólogos y anatómicos europeos de la época estaban acostumbrados a realizar autopsias rutinarias de los pacientes que fallecían en los hospitales. De ahí la gran tradición de las escuelas europeas de anatomopatólogos. Ellos observaron que las glándulas paratiroideas estaban a menudo agrandadas en los pacientes que presentaban un tejido óseo fibroso y descalcificado. Estos hallazgos les llevaron a pensar que debía de existir una relación causal. Y la conclusión a la que llegaron, con la visión de entonces y sin la perspectiva actual, fue que las glándulas eran disfuncionales. No eran conscientes de que la hipertrofia de las paratiroides era una consecuencia del déficit de vitamina D y no la causa de la enfermedad.

Quizá Erdheim fue el primer patólogo que sugirió de una forma contundente la relación entre las glándulas y los procesos óseos. Observó que algunos de los animales supervivientes a las numerosísimas paratiroidectomías que realizó en su laboratorio, desarrollaban descalcificación de la dentina, similar a la que se encontraba en las autopsias de esos pacientes con raquitismo (4). De modo que su hipótesis fue que la presencia de las glándulas era necesaria para el crecimiento óseo y dental. A partir de esa idea surgieron muchas preguntas sobre cuál podría ser la relación exacta entre las paratiroides y la osteomalacia, pero el planteamiento general en aquel momento era que la causa subyacente a las alteraciones óseas residía en la disfunción de las glándulas y, por lo tanto, el tratamiento debía realizarse con extracto de glándula paratiroidea sana.

Sin embargo, el patólogo austriaco Friedrich Schlagenhaufer (1866-1930) basándose en los resultados de la autopsia de dos pacientes con supuesta "osteomalacia" (en realidad se trataba de una OFQ) que única-

mente tenían una glándula hipertrófica, cuestionó la interpretación de Erdheim y los otros patólogos de la época (8). Así, tras esta observación Friedrich propuso que los cambios objetivados en la glándula eran la causa de la afección ósea y que, por lo tanto, lo razonable sería su extirpación. Años después, y de una forma no planeada, el cirujano austriaco Felix Mandl (1892-1957) (Fig. 9) demostraría que la teoría de Schlagenhaufer era, efectivamente, la correcta (9).

Aún deberían pasar varias décadas hasta que las incansables revisiones y observaciones de Fuller Albright (Fig. 10) establecieran la diferencia entre dos entidades, esto es, la osteomalacia en el contexto de un hiperparatiroidismo secundario y la OFQ típica del hiperparatiroidismo primario (10). De hecho, a principios del siglo XX la OFQ era considerada una variante de la osteomalacia.

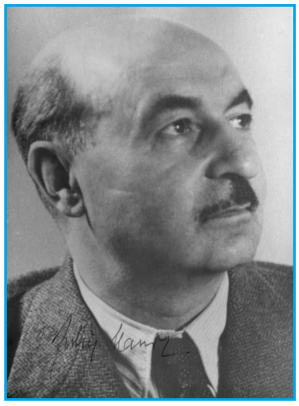

Figura 9. F. Mandl 1892-1957 (Fuente: Universität Wien – Archivo de la Universidad de Viena, Felix Mandl (1892-1957), Surgery [Internet]).

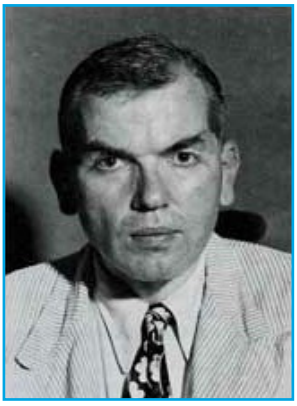

Figura 10. Fuller Albright 1900-1969. (Fuente: Harvard Countway Library, A photograph of Fuller Albright, Wikipedia / Wikimedia Commons).

En efecto, Mandl llegó a la misma conclusión que Schlagenhaufer, a partir de tratar a un paciente que, con el tiempo, se convertiría en un caso clínico emblemático en la historia de las paratiroides. Era el año 1924, y el Dr. Mandl se había quedado a cargo de los cuidados del Sr. Albert Jahne, un conductor de tranvías que en aquel momento padecía una fractura femoral. Sin embargo, los síntomas de la enfermedad habían empezado 3 años antes: dolor generalizado, fracturas, quistes óseos, huesos desmineralizados y calcemia elevada. Como era habitual en la época el caso se interpretó en el contexto de paratiroides disfuncionales y, por ello, el paciente recibió extractos de hormona. Al no observar cambios clínicos satisfactorios, Mandl le trasplantó las glándulas de un cadáver y al ver que, a pesar de ello, el deterioro clínico continuaba decidió explorarle el cuello, donde efectivamente encontró una única glándula hipertrófica. La sorpresa fue que tras su extirpación el paciente mejoró de forma espectacular (9). Mandl pasó a la historia como el cirujano que realizó la primera paratiroidectom**ía** terapéutica y, con ello, también quedaba probada la tesis de Schlagenhaufer, esto es, que la causa de la enfermedad esquelética residía en la glándula paratiroidea adenomatosa.

Casi al mismo tiempo, al otro lado del Atlántico, en enero de 1926, se planteó un caso similar que acabó también siendo muy conocido y simbólico en la literatura médica. El Dr. Eugene Floyd DuBois (1882-1959) recibió en el Hospital Bellevue de la ciudad de Nueva York a Charles Martell, un excapitán de la Marina Mercante de los Estados Unidos que venía sufriendo síntomas progresivos e incapacitantes desde 1919 lo que hizo que 4 años después, en 1923, tuviera que abandonar su carrera. El paciente presentaba también calcio elevado en sangre. DuBois estaba al tanto de las investigaciones sobre el metabolismo fosfoc**á**lcico (11,12) que se realizaban en el recién creado pabellón número cuatro del Hospital General de Massachusetts (13). Los médicos del Hospital General, especialmente Joseph Aub, ya habían utilizado los extractos de Collip de glándulas paratiroides bovinas para tratar a pacientes con envenenamiento por plomo (14). Aub había observado que las inyecciones de extractos de glándula provocaban hipercalcemia e hipercalciuria y su idea era que con ello se inducía no solo la salida del calcio adherido a la matriz ósea, sino también la del plomo. La conexión entonces entre las paratiroides y la hipercalcemia parecía más que verosímil y el diagn**ó**stico provisional de DuBois fue el de glándulas paratiroideas hiperfuncionantes (15).

Eran los años 20 del pasado siglo y, por supuesto, el intercambio de conocimiento entre continentes no era tan fluido como lo es en la actualidad. Así que la exitosa operación de Viena aún no se conocía en Estados Unidos. En cualquier caso, aunque se hubiese conocido, no habría supuesto ninguna diferencia porque el adenoma de Martell estaba en el mediastino, una variación anatómica aún desconocida en aquel momento (16).

Los estudios adicionales de los Dres. Aub, Albright y Bauer, confirmaron el diagn**ó**stico de DuBois (17) y, en mayo del año 1927, el capitán Martell fue sometido a la primera exploración de cuello. Sin embargo, no se objetivó rastro alguno de adenoma. A lo largo de los siguientes años, mientras Martell se deterioraba lentamente, se sucederían hasta 9 intervenciones en la búsqueda inútil de un adenoma paratiroideo. Fue entonces, unos años más tarde, cuando llegaron noticias de Europa sobre el dato anatómico que faltaba; el hallazgo de una tumoración paratiroidea en el mediastino de una autopsia de un paciente con osteítis fibrosa. De modo que, en 1932, después de su novena cirugía, se encontró la causa de la enfermedad de Martell: un pequeño adenoma en una de las glándulas paratiroideas localizadas en la cavidad torácica.

El capitán Martell se convertiría así en otro caso clínico representativo en esta historia de descubrimientos clínicos, y sin buscarlo salió del anonimato gracias a los esfuerzos de los médicos e investigadores de la época.

Es interesante señalar las diferencias en la forma de aproximarse al conocimiento de la enfermedad entre los investigadores de los dos continentes. Mientras en Europa esa aproximación se hizo a partir de los cambios anatómicos evidenciados por patólogos, en América se llevó a cabo partiendo de la observación del comportamiento del metabolismo fosfocálcico y la presentación clínica (13).

En el primer cuarto del siglo XX el bocio por déficit de yodo era endémico en la región estadounidense de Indiana. Allí se realizaban muchas tiroidectomías de modo que la incidencia de hipoparatiroidismo e hipocalcemia secundaria era frecuente.

Entonces una compañía farmacéutica de la zona, Lilly, se interesó por los preparados de Collip (extractos de glándula paratiroidea) con la idea comercial de tratar la hipocalcemia que desarrollaban algunos de los pacientes sometidos a tiroidectomía. De modo que Lilly participó en el desarrollo de la obtención de los extractos de PTH y esto, desde luego, facilitó su disponibilidad, lo que supuso una ventaja para los fisiólogos y estudiosos del campo que rápidamente se interesaron en analizar de primera mano los efectos de dichos extractos sobre el esqueleto de animales.

En los años 30 Hans Selye (Fig. 11) publicó que los extractos de Collip no siempre inducían resorción ósea, sino que también, bajo ciertas condiciones, podían inducir la formación de hueso en el esqueleto de las ratas (18,19). Sin embargo, esta observación cayó en el olvido durante 40 años. No está claro el por qué, pero una razón podría deberse a la propia naturaleza de los citados extractos que, aunque contenían muchos productos activos, aun mantenían impurezas que no los hacían lo suficientemente estables.

La idea de Selye, sin embargo, fue recuperada por J. A. Parsons y B. Reit hace apenas 50 años, en 1974 (20). Mientras analizaban la respuesta de la calcemia en perros tratados con diferentes dosis de PTH observaron, por una parte, que las dosis bajas de PTH aumentaban la absorción de calcio sin inducir hipercalcemia y, por otro, que las secciones histológicas de los huesos de estos animales carecían de un incremento en el número de osteoclastos. Ambas observaciones les llevaron a pensar que la PTH podía tener diferentes acciones sobre el hueso dependiendo de la forma de administración, y no comportarse siempre como un agente osteodestructor.

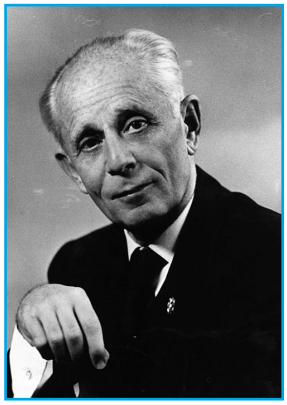

Figura 11. H. Selye (Fuente: Jean Paul Rioux, Portrait Hans Selye, Wikimedia Commons [licencia CC BY SA 4.0] 1907-1982).

A partir de ahí, muchos investigadores empezaron a realizar estudios sobre las acciones de los fragmentos de la hormona en el esqueleto de modelos animales que permitieron profundizar en el conocimiento de estos nuevos efectos de la proteína en el hueso. Así, a finales de los años 60, quedaba justificada la realización de un ensayo clínico preliminar que permitiera comprobar la reproducibilidad de estos hallazgos en humanos (21).

Los ensayos clínicos iníciales se centraron, entre otras cosas, en el análisis histomorfométrico de las biopsias óseas antes y después de recibir los fragmentos de PTH (22). Y a la luz de los resultados los autores concluyeron que el fármaco podría ser útil en pacientes con fracturas por osteoporosis. Después, vinieron los estudios sobre la eficacia antifractura (23) a partir de los cuales empezamos a utilizar el fármaco en la clínica tras su aprobación por la Agencia Europea de Medicamento en el año 2003.

Todos estos trabajos que se fueron sucediendo a lo largo de la década de los años 80 y, hasta que finalmente fue publicado el estudio pivotal (23), generaron un gran entusiasmo entre la comunidad científica especializada. Sin embargo, aún existía cierto escepticismo sobre su verdadero significado y algunos clínicos, familiarizados con las consecuencias devastadoras del hiperparatiroidismo primario sobre el esqueleto, no terminaban de asimilar este cambio de paradigma.

La hormona paratiroidea estimula la resorción ósea (Fig. 12) pero también la formación (Fig. 13). Lo que ocurre es que, dependiendo del modo de administración, pueden predominar unos efectos sobre otros y, así, el resultado neto puede ser más destructivo que formativo, o viceversa. Cuando la administración es continua, como ocurre en el escenario del hiperparatiroidismo primario, predominan los efectos de la resorción. El mecanismo subyacente es explicado por el hecho de que la PTH, a través de sus receptores en las células de linaje osteoblástico, estimula la expresión de ligando de RANK (RANKL), una proteína necesaria y suficiente para inducir la diferenciación osteoclástica (24). Sin embargo, la administración intermitente de la PTH atenúa la expresión de RANKL, y este hecho se traduce en una resorción menos llamativa que en el primer escenario. Además, la administración intermitente aumenta el *pool* de osteoblastos y en consecuencia la formación ósea. La PTH a través de su receptor en las células mesenquimales favorece la diferenciación hacia osteoblástos y, al mismo tiempo, disminuye su capacidad para diferenciarse a adipocitos (25,26).

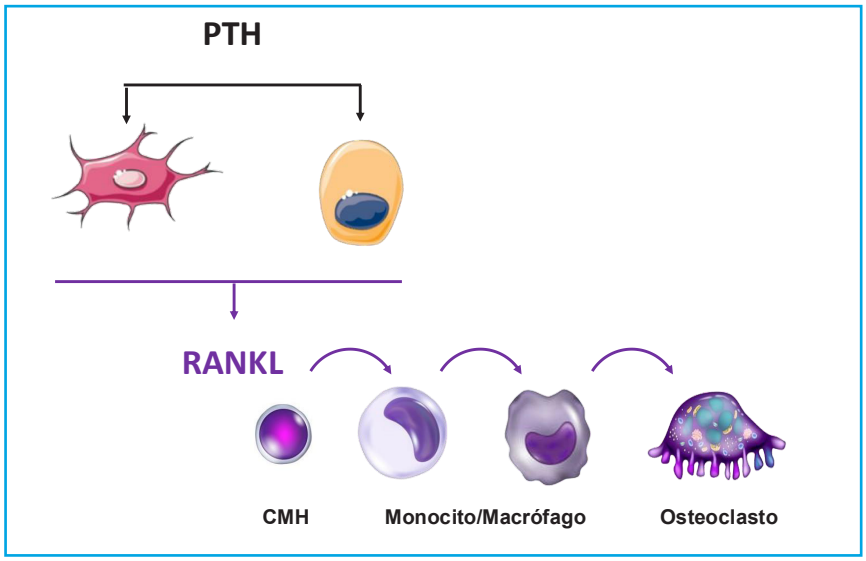

Figura 12. Efecto de la PTH sobre la diferenciación osteoclástica: la PTH estimula la expresión de RANKL en las células de linaje osteoblástico. RANKL es una proteína necesaria y suficiente para estimular la diferenciación osteoclástica desde la célula madre hematopoyética.

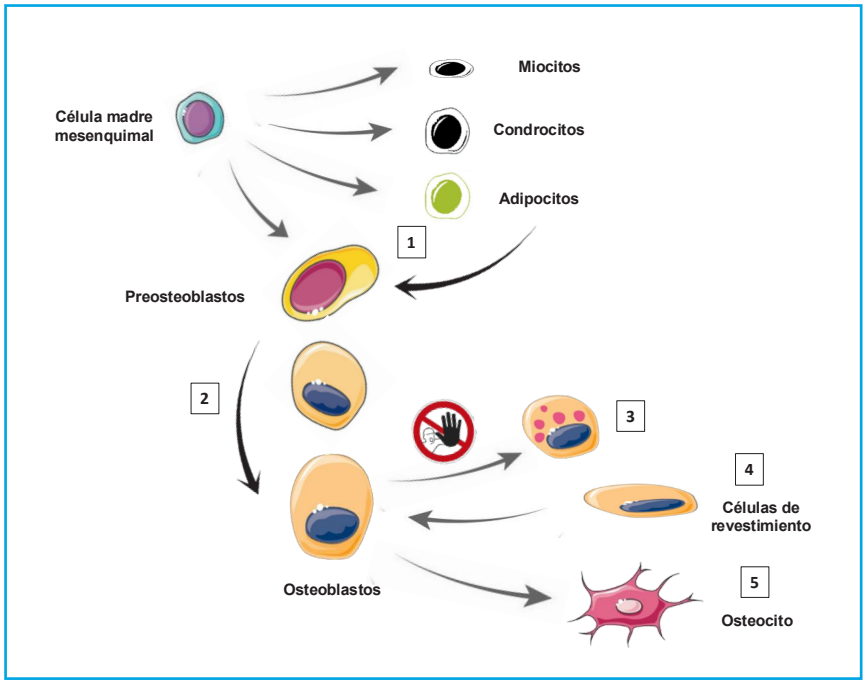

Figura 13. Efecto de la PTH sobre las células de linaje osteoblástico: 1. Evita la diferenciación hacia adipocitos. 2. Favorece la diferenciación preosteoblástica hacia osteoblastos. 3. Inhibe la apoptosis de los osteoblastos. 4. Reactiva las células de revestimiento transformándolas en osteoblastos. 5. Inhibe la expresión de SOST en los osteocitos.

También atenúa la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos (27), y activa a las células osteoblásticas quiescentes de la superficie, induciendo su des-diferenciación hacia osteoblastos activos capaces de volver a sintetizar la matriz (28).

La PTH tiene acciones sobre determinados genes que se expresan específicamente en los osteocitos. Concretamente, es un potente inhibidor de la expresión de SOST, un gen que codifica para la esclerostina; un antagonista de la señalización canónica de la vía WNT y, por lo tanto, un fuerte inhibidor de la formación ósea. Sin embargo, se ha visto que la administración intermitente de PTH no disminuye tanto los niveles de esclerostina como cuando su administración es continua, lo que sugiere que este mecanismo no contribuye sustancialmente al aumento del número de osteoblastos resultante de las inyecciones diarias de PTH (29). Lo que sí resulta posible es que pequeñas disminuciones transitorias de la secreción de esclerostina después de cada inyección de PTH causen ráfagas de señalización, que contribuyan a estimular la osteoblastogénesis sin ser este, como digo, el mecanismo principal en este escenario.

Los estudios histológicos indican que durante los 10 primeros meses de iniciar la administración intermitente de PTH existe un aumento del número de osteoblastos y de la tasa de formación ósea sin un incremento en el número de osteoclastos, lo que proporciona claramente una ventana terapéutica en la que se obtienen los efectos anabólicos deseados (30). Los mecanismos moleculares y celulares por los cuales la PTH aumenta el número de osteoblastos, así como aquellos que contribuyen al efecto anabólico de su administración intermitente se han ido, pues, esclareciendo parcialmente a lo largo de los últimos 20 años.

La PTH ejerce sus efectos a través de la unión al receptor de PTH tipo1 (PTH1R) localizado en la membrana celular. El PTH1R es un miembro de la familia de los receptores acoplados a las proteínas G de clase B. Se expresa principalmente en el esqueleto y en los riñones, donde regula el desarrollo esquelético, el recambio óseo y la homeostasis del calcio y el fosfato, pero también se expresa en la glándula mamaria y el **músculo liso** de la pared vascular (31). La PTH no es el único ligando endógeno capaz de desencadenar su activación. El otro ligando es la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), un polipéptido que tiene tres isoformas de 139, 141 y 173 aminoácidos. Este, a diferencia de la PTH que es secretado por las glándulas paratiroides con acciones endocrinas sobre órganos alejados, es secretado por una gran variedad de tejidos y actúa de manera paracrina para regular la diferenciación y la proliferación celular dentro de los tejidos desde donde es secretado, fundamentalmente la placa de crecimiento condral y la glándula mamaria (32-34). También existe un ligando sintético análogo de la PTHrP con 34 aminoácidos, de los cuales diez en su extremo carboxiterminal difieren de la molécula endógena original. Este ligando es la abaloparatida (ABL) que fue aprobado por la FDA en el año 2017 como agente osteoanabólico para el tratamiento de la osteoporosis (35).

Todos los ligandos muestran similitudes en los primeros 34 residuos del dominio amino-terminal a través del cual se unen al PTH1R. La unión de los ligandos al PTH1R en la superficie celular da lugar a cambios del receptor que inician el acoplamiento y la activación de las proteínas G heterotriméricas (Gα, Gβ y Gγ), seguida de la activación de múltiples cascadas de señalización intracelular (32). La interacción del PTH1R con Gs estimula la activación del adenilato ciclasa, la enzima que genera el segundo mensajero AMPc. El AMPc activa la proteína quinasa A (PKA), que a su vez activa varios factores de transcripción, incluida la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). Esto permite su translocación nuclear y su unión a los elementos de respuesta de sus genes diana (36,37). La PKA también fosforila y con ello inhibe un tipo de quinasas sensibles a la sal (*salt-inducible kinases;* SIKs) lo que determina, por una parte, la desfosforilación de sus sustratos, que son las histonas desacetilasas (HDAC) de clase IIa y los coactivadores transcripcionales regulados por AMP cíclico (CRTC) (38), y, de otro lado, facilita su translocación nuclear (Fig. 14).

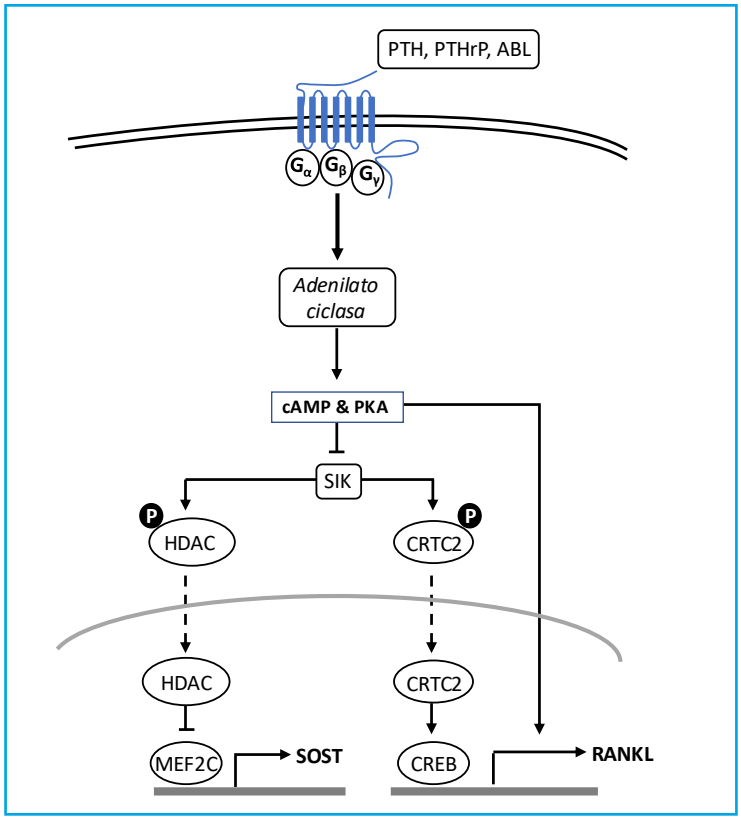

Figura 14. Modelo de señalización intracelular del PTHR1 y activación de la expresión de genes. Esquema basado en figura publicada en https://doi.org/10.1038/s41574-024-01014-7.

La activación de la PKA y la inhibición de la actividad de las proteínas SIKs por la PTH han demostrado ser fundamentales para la regulación de los genes expresados en las células del linaje osteoblástico. Las HDAC4 y HDAC5 de clase IIa bloquean la expresión del gen SOST característico de los osteocitos, a través de la inhibición del factor potenciador de miocitos 2C (MEF2C). Por otro lado, CRTC2 estimula la expresión del ligando activador del receptor del factor nuclear κB (RANKL), impulsado por CREB.

Varios trabajos han demostrado que el PTH1R tiene dos conformaciones distintas de alta afinidad: la conformación R0, que es independiente de la proteína G, y la conformación RG, que depende de la proteína G. Así, la afinidad de los ligandos por las conformaciones del receptor desencadena respuestas de señalización intracelular del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que difieren en cuanto a la duración intracelular (39,40).

Todos los ligandos estimulan un aumento transitorio de la producción de AMPc desde la superficie celular. Pero aquellos que se asocian preferentemente con la conformación R0 del receptor inducen una producción más sostenida derivada de la segunda fase de generación de AMPc. Esto ocurre cuando el complejo ligando-receptor-β-arrestina se internaliza a través de los endosomas y permanece en el citoplasma (41,42).

Todos los ligandos del PTH1R (PTH, PTHrP y ABL) muestran una afinidad de unión similar por la conformación RG, mientras que la afinidad por la conformación R0 difiere; es mayor para la PTH, seguida de la PTHrP y luego la ABL. A pesar de que ABL y PTH tienen una afinidad similar por la conformación RG y de que ABL tiene la menor afinidad por la conformación R0, la ABL es el ligando que induce la respuesta intracelular de AMPc más transitoria en comparación con el resto de ligandos (41-43).

Este hecho diferencial en cuanto a la preferencia de unión del ligando por una u otra conformación de PTH1R y el tiempo que permanece activo el AMPc citoplasmático podría explicar las diferencias observadas entre ABL y teriparatida (TPTD) en los modelos clínicos. En este sentido, en el ensayo pivotal ACTIVE (*Abaloparatide Comparator trial in Vertebral Endpoints),* que comparaba los efectos de ABL y TPTD, el marcador de resorción, el telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX), estuvo elevado a lo largo de los 18 meses del estudio en el brazo de TPTD, mientras que su incremento fue mucho más discreto en el brazo de ABL (44).

De modo que lo que parece es que la señalización fugaz de AMPc inducida por la activación de la conformación RG del PTH1R es suficiente para asegurar los efectos osteoformadores. Y que en esta situación la expresión de RANKL está más limitada , lo que se traduce en una acción resortiva más modesta que cuando se activa la conformación R0 del receptor. Así, esta diferencia en la preferencia de unión por una u otra conformación del receptor, puede explicar por qué la acción anabólica global de ABL resulta ser algo más pronunciada que la del resto de los ligandos.

En cualquier caso, lo que resulta fascinante de esta historia de descubrimientos, y sobre todo desde el punto de vista biológico, es la constatación de que una misma sustancia pueda tener efectos opuestos según la forma de administración. Podemos concluir ya diciendo que ha pasado mucho tiempo desde que Owen descubriera las glándulas paratiroides en un rinoceronte. Desde entonces muchos estudiosos en sus distintos campos –anatómicos, patólogos, fisiólogos, clínicos e investigadores en sus laboratorios– han contribuido con su esfuerzo y curiosidad para que hoy podamos utilizar fragmentos de esta hormona con fines terapéuticos. El camino ha sido largo, pero ha merecido la pena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Owen R. On the Anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. unicornis, L.). Zool Soc 1852;IV:31-58. DOI: 10.1111/j.1469-7998.1862.tb08046.x
2. Sandström IV. On a new gland in man and several mammals – glandulae parathyroideae. Upsala LäkFörenings Förh 1879-80;15:441-71.
3. Gley E. Sur Les fonctions du corps thyroid. CR SocBiol (Paris) 1891;43:841-7.
4. Erdheim J. Tetaniaparathyreopriva. Mitt Grenzgeb Med Chir 1906;16:632-744.
5. Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. J Exp Med 1909;11(1):118-51. DOI: 10.1084/jem.11.1.118
6. Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. J Biol Chem 1925;63(2):395-438. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)85007-4
7. Recklinghausen VF. Diefibröseoderdeformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in Ihrengegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift R. Virchow zuseinem 71. Geburtstage. G. Reimer, Berlin; 1891.
8. Schlagenhaufer F, ZweiFälle von Parathyreoideatumoren. Wien Klin Wochenschr 1915;28:1362.
9. Mandl F. Attempt to treat generalized fibrous osteitis by extirpation of parathyroid tumor. Zentralbl F Chir 1926;53:260-4.
10. Albright F, Reifenstein EC Jr. The Parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1948.
11. Albright F, Bauer W, Ropes M, Aub JC. Studies of calcium and phosphorusmetabolism. IV. The effects of theparathyroid hormone. J Clin Invest 1929;7:139. DOI: 10.1172/JCI100218
12. Bauer W, Aub JC, Albright F. Studies of calcium and Phosphorus metabolism: V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. J Exp Med 1929;49(1):145-62. DOI: 10.1084/jem.49.1.145
13. Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1966;274:1174-82. DOI: 10.1056/NEJM196605262742105

14. Hunter D, Aub JC. Lead Studies. XV. The Effect of the Parathyroid Hormone on the Excretion of Lead and of Calcium in Patients Suffering from Lead Poisoning. Int J Med 1927;20(78):123-40. DOI: 10.1093/qjmed/os-20.78.123
15. Hannon RR, Shorr E, McClellan WS, DuBois EF. A case of osteitis fibrosa Cystica (Osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies, Metabolic Study I. J Clin Invest 1930;8(2):215-27. DOI: 10.1172/JCI100261
16. Casper S. Inexplicable patients: the case of Charles Martell and Ward 4 at the Massachusetts General Hospital. CMAJ 2016;188(17-18):1263-4. DOI: 10.1503/cmaj.160111
17. Bauer W, Albright F, Aub JC. A case of osteitis fibrosa Cystica (Osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies, Metabolic Study II. J Clin Invest 1930;8(2):229-48. DOI: 10.1172/JCI100262
18. Selye H. On the stimulation of new bone-formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. Endocrinology 1932;16(5):547-58. DOI: 10.1210/endo-16-5-547
19. Pugsley LI, Selye H. The histological changes in the bone responsible for the action of parathyroid hormone on the calcium metabolism of the rat. J Physiol 1933;79(1):113-7. DOI: 10.1113/jphysiol.1933.sp003032
20. Parsons JA, Reit B. Chronic response of dogs to parathyroid hormone infusion. Nature 1974;250(463):254-7. DOI: 10.1113/jphysiol.1933.sp003032
21. Reeve J, Tregear GW, Parsons JA. Preliminary Trial of Low Doses of Human Parathyroid Hormone 1-34 Peptide in Treatment of Osteoporosis. Calcified Tissues; 1975. DOI: 10.1007/BF02546496
22. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. Br Med J 1980;280(6228):1340-4. DOI: 10.1136/bmj.280.6228.1340
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344(19):1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904
24. Martin TJ. Historically significant events in the discovery of RANK/RANKL/OPG. World J Orthop 2013;4(4):186-97. DOI: 10.5312/wjo.v4.i4.186
25. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone 2007;40(6):1434-46. DOI: 10.1016/j.bone.2007.03.017
26. Jilka RL, O'Brien CA, Ali AA, Roberson PK, Weinstein RS, Manolagas SC. Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. Bone 2009;44(2):275-86. DOI: 10.1016/j.bone.2008.10.037
27. Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, Fu Q, Gubrij I, Roberson PK, et al. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. J Biol Chem 2003;278(50):50259-72. DOI: 10.1074/jbc.M307444200
28. Kim SW, Pajevic PD, Selig M, Barry KJ, Yang JY, Shin CS, et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. J Bone Miner Res 2012;27(10):2075-84. DOI: 10.1002/jbmr.1665
29. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. Endocrinology 2005;146(11):4577-83. DOI: 10.1210/en.2005-0239
30. Pazianas M. Anabolic effects of PTH and the 'anabolic window'. Trends Endocrinol Metab 2015;26(3):111-3. DOI: 10.1016/j.tem.2015.01.004
31. Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, et al. Structure, function, and expression of the receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Adv Nephrol Necker Hosp 1994;23:247-64.
32. Martin TJ, Sims NA, Seeman E. Physiological and pharmacological roles of PTH and PTHrP in bone using their shared receptor, PTH1R. Endocr Rev 2021;42(4):383-406. DOI: 10.1210/endrev/bnab005
33. Esbrit P. Papel de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) en el metabolismo óseo: de la investigación básica a la clínica. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(1):1-5. DOI: 10.20960/revosteoporosmetabminer.00004
34. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(8):a031237. DOI: 10.1101/cshperspect.a031237
35. Ardura JA, Portal-Núñez S, Alonso V, Bravo B, Gortazar AR. Handling parathormone receptor type 1 in skeletal diseases: realities and expectations of abaloparatide. Trends Endocrinol Metab 2019;30(10):756-66. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.014
36. Wein MN, Foretz M, Fisher DE, Xavier RJ, Kronenberg HM. Salt-inducible kinases: physiology, regulation by cAMP, and therapeutic potential. Trends Endocrinol Metab 2018;29(10):723-35. DOI: 10.1016/j.tem.2018.08.004
37. Dean T, Vilardaga JP, Potts JT Jr, Gardella TJ. Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. Mol Endocrinol 2008;22(1):156-66. DOI: 10.1210/me.2007-0274
38. Vilardaga JP, Romero G, Krasel C, Seifert R, Gardella TJ. Molecular mechanisms of PTH/PTHrP class B GPCR signaling and pharmacological implications. Endocr Rev 2023;44(3):474-91. DOI: 10.1210/endrev/bnac032
39. Okazaki M, Ferrandon S, Vilardaga JP, Bouxsein ML, Potts JT Jr, Gardella TJ. Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(44):16525-30. DOI: 10.1073/pnas.0808750105
40. Ferrandon S, Feinstein TN, Castro M, Wang B, Bouley R, Potts JT, et al. Sustained cyclic AMP production by parathyroid hormone receptor endocytosis. Nat Chem Biol 2009;5(9):734-42. DOI: 10.1038/nchembio.206
41. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. Endocrinology 2016;157(1):141-9. DOI: 10.1210/en.2015-1726
42. Peña KA. Endosomal parathyroid hormone receptor signaling. Am J Physiol Cell Physiol 2022;323(6):C783-90. DOI: 10.1152/ajpcell.00452.2021
43. Feinstein TN, Wehbi VL, Ardura JA, Wheeler DS, Ferrandon S, Gardella TJ, et al. Retromer terminates the generation of cAMP by internalized PTH receptors. Nat Chem Biol 2011;7(5):278-84. DOI: 10.1038/nchembio.545
44. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al; ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. JAMA 2016;316(7):722-33. DOI: 10.1001/jama.2016.11136