

DISCURSO DE INGRESO EN LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE ANDALUCÍA ORIENTAL

Académico: José Carlos Estepa Nieto

SALUTACION

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, Ilustrísimo Señor Delegado Provincial de Salud, Ilustrísimos Señores Académicos, querida familia, queridos compañeros y compañeras, señoras, señores y amigos todos.

Permítanme, en primer lugar, agradecer a esta Real Academia y a sus ilustres miembros el honor que hoy me conceden por incluirme en tan ilustre colectivo, ya que siento una profunda satisfacción por haber sido seleccionado como uno de sus miembros.

Del mismo modo, quisiera manifestar que el poder estar aquí hoy entre ustedes no es únicamente el resultado de mi singular esfuerzo y dedicación personal al mundo de la ciencia, sino una recompensa a la tarea investigadora desarrollada por el amplio grupo de trabajo al que pertenezco, y, por supuesto, a algo mucho más profundo y humano; el apoyo, cariño y comprensión familiar que siempre he disfrutado.

Antes de comenzar el discurso que hoy me ocupa, quisiera recordar mis primeros pasos en el mundo profesional. Tras finalizar mis estudios de Licenciatura en Veterinaria en el año 1992 y haber trabajado como veterinario rural durante tres años, consideré la posibilidad de aumentar mis conocimientos de Veterinaria en el campo de la Medicina Equina. Así pues, conseguí una beca de Formación de Personal Investigador en la Universidad de Córdoba, gracias a la cual pude comenzar a trabajar en el apasionante mundo de la Investigación. Tras varios años de experiencia en este bonito e inmenso campo de trabajo, durante los que realicé mi Tesina de Licenciatura y Tesis Doctoral, comencé a trabajar como Profesor Asociado de esta Universidad, tarea que continúo desarrollando en la actualidad.

Desde mi inicio como investigador hasta el día de hoy, el campo de trabajo al que he estado más intensamente dedicado ha sido al del metabolismo fosfocálcico, fundamentalmente al estudio de la dinámica de secreción de la hormona paratiroidea. Es pues esta la razón de haber preparado el discurso titulado "Las paratiroides: breve recorrido histórico", como discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, al que, con el permiso de ustedes y sin más preámbulo, voy a dar comienzo a continuación.

LAS PARATIROIDES: BREVE RECORRIDO HISTORICO

Las glándulas paratiroides son glándulas endocrinas que producen una hormona esencial para el mantenimiento de la concentración normal de calcio en la sangre y en el líquido extracelular del organismo. En la mayor parte de los mamíferos, su extirpación da por resultado una brusca caída en los niveles de calcio sanguíneo, que lleva a una contracción violenta del músculo esquelético (tetania) y *finalmente a la muerte*.

El estudio anatómico de Kohn sobre las paratiroides realizado en 1895 puso fin a innumerables discusiones empezadas muchos años atrás; uno de los debates se estableció entre Mousu, quien insistió desde 1893 que las pequeñas glándulas cercanas al tiroides nada tenían que ver con el tiroides, y Gley en 1891, quien las consideraba tejido embrionario tiroideo. Cuando, al final, Gley se convenció de que las paratiroides no eran tejido embrionario tiroideo defendió la tesis como suya propia. Esta y otras curiosas anécdotas relacionadas con la descripción de estas glándulas en escritos de anatomistas célebres como Virchow, Remak y Owen, se mencionan en el libro de Fourman de 1960.

Desde entonces acá se han hecho estudios anatómicos muy cuidadosos para conocer la irrigación de las glándulas, su posición, número y origen embriológico de las mismas, como el realizado por Halsted y Evans en 1907.

En estudios realizados en la especie humana, en el 87 por 100 de los 483 casos estudiados por Gilmour en 1938 había cuatro glándulas, situadas en la proximidad de la tráquea, en la cara posterior del tiroides y colocadas en dos pares.

En una descripción anatómica, que no goza de mucho crédito actual, se vieron casos con seis glándulas paratiroides y otros tan sólo con dos, tal y como describe Heinbach en 1933. El número inferior a cuatro quizá y fue consecuencia de la falta de una cuidadosa disección y el de seis podría considerarse algo excepcional.

Desgraciadamente, no es siempre fácil encontrar las cuatro glándulas en las exploraciones quirúrgicas del cuello; el origen embriológico del par superior corresponde a la cuarta bolsa faríngea y, a veces, se sitúa dentro del mismo tiroides, encerrado en su cápsula; el par inferior, que procede de la tercera bolsa faríngea, emigra con el timo en su descenso para colocarse más inferiormente, por lo que no es raro ver las glándulas envueltas en la cápsula del timo y situadas en el mediastino. Muchas disecciones que no encuentran las cuatro glándulas es porque alguna de ellas (generalmente una del par inferior) ha emigrado y va a la cápsula del timo; pudiendo situarse en cualquier lugar desde el tiroides hasta el mediastino anterior, como describió Norris en 1947.

También es interesante destacar que en la escala zoológica las glándulas paratiroides no se encuentran hasta llegar a los anfibios.

FUNCION DE LAS PARATIROIDES

La función de estas glándulas se empezó a conocer en estudios experimentales realizados por Raynard en 1835, cuando se observaba tetania y la muerte del animal tiroidectomizado. En esta época, no se conocían las paratiroides como glándulas independientes del tiroides y la tetania se achacaba al tiroides.

La verdadera causa de esta tetania se demostró en la famosa experiencia de Vassale y Generali en 1900, cuando extirparon las paratiroides a perros y a gatos sin quitar el tiroides, provocando la aparición de tetania.

Por similitud con ciertos estados tetánicos, debidos al desarrollo de hipocalcemia, inducidos por la administración intravenosa de oxalato sódico o citrato sódico, pronto se llegó al firme conocimiento de la necesidad de las paratiroides para mantener los niveles de calcio y de fósforo en sangre dentro de unos límites estrechos, al demostrarse la caída sistemática de la calcemia y el ascenso de la fosfatemia en el animal paratiroidectomizado.

Los extractos de paratiroides en solución de ácido clorhídrico contrarrestaban las manifestaciones de la tetania; elevaban la calcemia, además de bajar la fosfatemia por un efecto fosfatúrico bien comprobado por Albright en 1948.

LA HORMONA PARATIROIDEA

La hormona paratiroidea, también llamada parathormona, es la hormona hipercalcemiente de los extractos primitivos obtenidos por Collip en 1925, utilizando extracción ácida. Su purificación progresó enormemente a lo largo de estos años, llegando a conocerse bastante bien su composición química. También quedó bien probado su efecto sobre el hueso, además del riñón, mientras se discutían otras posibles acciones sobre el intestino y la mama. En esta época habían pruebas de que la hormona necesitaba el concurso de la vitamina D para conseguir su efecto hipercalcémico, aunque no eran pruebas totalmente definitivas.

QUIMICA DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Los primeros intentos para purificarla encontraron el principal obstáculo de la degradación de la hormona en las técnicas de extracción, que utilizaban ácidos en soluciones calientes. Afortunadamente se vio que tal cosa podía evitarse,

utilizando fenol para la extracción, en lugar de ácido clorhídrico. Una vez conseguido este extracto se hizo el fraccionamiento del mismo con sal, precipitando la hormona con ácido tricloroacético. Posteriormente Aurbach la purificó por distribución de contracorriente en 1959.

Actualmente ya se ha aislado y se conoce la secuencia estructural aminoacídica de la parathormona de distintas especies de mamíferos y aves. La secuencia de aminoácidos de la parathormona bovina, porcina y humana, se determinó por la técnica automatizada de Edman, mediante un proceso secuencial y progresivo de separación e identificación de los aminoácidos del grupo amino-terminal del polipéptido intacto y de subfragmentos hormonales preparados por digestión proteolítica.

Con la aparición de técnicas de ADN recombinante, se logró analizar la secuencia de nucleótidos de la porción codificadora del gen de la parathormona, pudiendo así deducir la secuencia proteica a partir del gen, sin necesidad de tener que aislar la proteína. Este método se utilizó para obtener la secuencia aminoacídica de la parathormona de rata y de pollo.

Diversos estudios conformacionales han intentado dilucidar la estructura tridimensional de la molécula de la parathormona, aunque hasta el momento no está perfectamente definida. La molécula de parathormona parece ser asimétrica distinguiéndose, tanto por gel de filtración como por microscopía electrónica, dos fragmentos que se encuentran conectados: el fragmento 1-34 o amino-terminal y el fragmento 53-84 o carboxi-terminal. Parece ser que estos dos fragmentos tienen estructura helicoidal y que se encuentran unidos por un segmento (región intermedia) enrollado al azar.

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Existe una gran constancia evolutiva en la estructura del fragmento amino-terminal de la molécula de parathormona, lo que sugiere que esta región ha de tener una gran importancia biológica. Los primeros estudios realizados sobre las relaciones entre la estructura bioquímica y la actividad de la hormona paratiroidea ya definían la región 1-34 de la molécula como esencial y suficiente para desarrollar actividad biológica completa en múltiples sistemas de bioensayo, tal y como describió Potts en 1971. Estudios posteriores realizados por Nussbaum en 1980 permitieron discernir que la región 1-27 de la parathormona era la secuencia mínima que conservaba actividad estimulante de AMPc. Otros estudios realizados en la década de los 80 pusieron de manifiesto la importancia crítica de los aminoácidos 1 y 2 para la bioactividad adenilato ciclasa.

Desde hace más de una década se conoce la importancia crucial de los primeros 5-7 aminoácidos de la región amino-terminal de la parathormona. La eliminación del primer aminoácido de la cadena, la alanina amino-terminal, durante las fases iniciales de la síntesis hormonal, dando lugar al fragmento 2-34, resulta en una pérdida del 98% de la actividad biológica. La eliminación adicional de la posición valina 2 se asocia con la pérdida completa de la actividad adenilato ciclasa medida en membranas renales de perro. Cualquier sustitución que se intente hacer del primer aminoácido de la molécula de PTH (alanina) da como resultado una pérdida casi completa de la actividad hormonal, existiendo como única excepción a esta regla la sustitución de la serina (primer aminoácido de la molécula de PTH humana) por alanina.

Por otra parte, las regiones intermedia y carboxi-terminal también tienen funciones específicas, hecho que se puso de manifiesto en experimentos realizados con condrocitos embrionarios.

METABOLISMO DE LA HORMONA PARATIROIDEA

A partir de los estudios de Berson y Yalow realizados en 1963, se constató que la molécula de parathormona sérica era inmunoquímicamente diferente de la parathormona extraída de las glándulas paratiroides. Esta heterogeneidad de la hormona endógena circulante se debe a que la hormona, después de su biosíntesis, sufre procesos metabólicos proteolíticos que pueden tener lugar tanto dentro como fuera de las glándulas paratiroides. El significado biológico de este metabolismo proteolítico es de gran interés, puesto que no está claro si su función es destruir la hormona o generar fragmentos biológicamente activos.

Inicialmente se pensaba que las glándulas paratiroides únicamente secretaban la molécula intacta, y que todos los restantes fragmentos de hormona encontrados en suero eran producto del metabolismo periférico. Silverman y Yalow pusieron de manifiesto que la hormona extraída directamente de las glándulas mostraba múltiples picos inmunorreactivos en gel de filtración, que eran similares a los picos detectados en plasma. A partir de estos datos, se concluyó que la secreción glandular, y no el metabolismo periférico, daba lugar a todas las formas inmunorreactivas de la hormona presentes en la circulación periférica. Estudios posteriores demostraron que las glándulas paratiroides segregaban fragmentos carboxi-terminal de parathormona y, posiblemente, también fragmentos amino-terminal, junto a la molécula de parathormona intacta.

La existencia de proteólisis periférica de parathormona se demostró en experimentos en los que se inyectaba parathormona intacta a perros y a terneros,

monitorizando seguidamente la desaparición plasmática de la hormona administrada, y comprobando la aparición de fragmentos que inmuno- y fisicoquímicamente eran idénticos a los fragmentos hormonales producidos de forma endógena.

Numerosos estudios han demostrado que el hígado y el riñón están implicados en el metabolismo extraglandular de esta hormona. El hígado capta la molécula intacta y genera fragmentos carboxi-terminal, similares a los que se presentan en la circulación. Además, el metabolismo hepático de parathormona produce uno o más fragmentos amino-terminal biológicamente activos. En este sentido, Segre y colaboradores confirmaron la existencia del metabolismo de parathormona en el hígado, utilizando ratas hepatectomizadas. Estos autores demostraron que tras la hepatectomía no se detectaban fragmentos carboxi-terminal con residuos amino-terminal en posiciones 34 y 37, lo que establecía claramente que el hígado era el principal órgano periférico implicado en la generación de fragmentos carboxi-terminal.

El riñón parece ser el órgano responsable del aclaramiento de los fragmentos carboxi-terminal. Aparentemente, la captación renal de estos fragmentos depende de la filtración glomerular, mientras que en la reabsorción y degradación estarían implicadas las células tubulares. Investigadores como Martin y Hruska demostraron en estudios *in vitro* que el riñón degradaba la molécula de parathormona con la consiguiente producción de fragmentos carboxi-terminal y amino-terminal similares a los obtenidos *in vivo* en animales de experimentación y en seres humanos. Por lo tanto, el riñón, además de eliminar de la circulación la molécula intacta y sus fragmentos, también es capaz de actuar como fuente generadora de los mismos.

La cuestión más importante en el metabolismo de la parathormona es conocer si éste da lugar a fragmentos biológicamente activos que sean necesarios para el funcionamiento del organismo. Martin y colaboradores estudiaron *in vitro* el efecto de la molécula intacta y del fragmento amino-terminal (1-34) bovinos sobre el hueso, observando que tanto el ritmo de captación por parte del hueso como la producción de AMPc son mayores en el caso del fragmento amino-terminal. Estos autores concluyen que la captación de hormona paratiroidea en hueso difiere de la del riñón y de la del hígado y, por otra parte, sus estudios sugieren que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea intacta puede jugar un papel importante en la regulación de su efecto hormonal sobre el tejido óseo.

LA HORMONA PARATIROIDEA Y LA HOMEOSTASIS FOSFOCALCICA

En los últimos años se han logrado numerosos avances en el campo de la investigación, existiendo un conocimiento mucho más profundo acerca del papel que juega la parathormona en la homeostasis fosfocálcica.

Existe una relación sigmoidal entre la concentración de calcio extracelular y la liberación de parathormona, comprobada tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*. A medida que disminuye la calcemia se va incrementando la secreción de parathormona. El incremento en la producción de parathormona se produce como consecuencia del aumento de la secreción individual de cada célula paratiroidea funcional y también por incremento del número de éstas. La máxima secreción de parathormona se alcanza cuando la calcemia disminuye aproximadamente un 25%, aunque en este punto existe incluso un 50% de células que no secretan hormona.

Por otro lado, si aumenta la calcemia disminuye la secreción de parathormona. La secreción mínima de parathormona también se produce cuando la calcemia se incrementa un 25%, aproximadamente, aunque no se llega a producir supresión total de la secreción glandular. A niveles elevados de calcio extracelular, una gran proporción de la hormona es inactivada dentro de la glándula, por degradación celular, existiendo siempre una pequeña cantidad de parathormona intacta que es secretada.

Mediante el estudio de las curvas calcio-parathormona se pueden determinar las concentraciones máxima y mínima hormonales, así como el nivel de calcio para el que se obtiene una concentración de parathormona sérica igual a la mitad de la concentración máxima. En condiciones de normocalcemia la secreción de parathormona es aproximadamente un tercio de la máxima, por lo que se deduce que la glándula tiene gran capacidad para responder a los descensos en los niveles de calcio.

La regulación de la liberación de parathormona está controlada a varios niveles: biosíntesis, degradación y secreción de parathormona, junto al control de la proliferación de las células paratiroideas. A bajos niveles de calcio, se produce un aumento del AMPc y de la actividad de la enzima Kinasa-C en las células paratiroideas. Estas sustancias son las que determinan la estimulación en la secreción de parathormona.

Recientemente se ha aislado y caracterizado un receptor en la superficie de las células paratiroideas que capta los cambios en la concentración de calcio extracelular y también de otros cationes. Los mecanismos bioquímicos por los que

estos receptores actúan sobre otros posibles segundos mensajeros y los mediadores que intervienen en el metabolismo de la parathormona no están aún totalmente aclarados.

Valores elevados de calcio extracelular determinan una disminución en la expresividad del gen de la hormona paratiroidea, reduciéndose los niveles de ARNm de este polipéptido. Parece existir una zona en el gen de la parathormona responsable de la respuesta negativa que se produce cuando aumentan los niveles de calcio aunque, hasta el momento, no se conoce con exactitud el mecanismo por el que se transmite la información captada por el receptor de calcio desde la membrana hasta el núcleo celular.

Recientemente, también se ha descubierto la existencia de un receptor de la vitamina D en las células paratiroideas, posiblemente implicado en la regulación de la expresión del gen de la parathormona.

Estudios *in vitro* han demostrado que una disminución en la concentración de calcio puede producir hipertrofia de las células paratiroideas. No obstante, para que tengan lugar los fenómenos de hiperplasia celular, es necesario que concorra la hipocalcemia junto a una deficiencia de vitamina D.

CUANTIFICACION DE LA HORMONA PARATIROIDEA

La cuantificación de parathormona, al igual que la determinación de cualquier otra sustancia hormonal, supone el desarrollo de una serie de métodos analíticos de cierta complejidad técnica.

Hasta los años 60, los métodos usados para conocer la cantidad de parathormona presente en los extractos de glándulas paratiroides eran métodos de ensayo biológicos. Posteriormente comenzaron a utilizarse métodos de ensayo inmunológicos, capaces de detectar hormona paratiroidea tanto en los extractos de paratiroides como en los líquidos circulantes, presentándose muy prometedores para el diagnóstico de las enfermedades de estas glándulas.

A continuación, haremos un breve recordatorio de algunos de los métodos de ensayo biológicos e inmunológicos utilizados más relevantes:

a. - Ensayos biológicos.

Durante muchos años, a partir del trabajo realizado por Collip en 1925, se utilizó al perro para probar los efectos hipercalcémicos de los extractos obtenidos a partir de glándulas paratiroides bovinas. Así, cien unidades de la preparación

estandarizada en la farmacopea norteamericana eran capaces de elevar la calcemia 1 mg, en un perro de 12 kg a las dieciocho horas de ser inyectada.

A partir de 1954 comenzaron a utilizarse ratas jóvenes, alimentadas con una dieta baja en calcio durante cuatro días y paratiroidectomizadas a continuación mediante electrocauterio. La operación iba seguida de la inyección inmediata del extracto que se quería valorar; esa inyección retrasaba el comienzo de los fenómenos de hipocalcemia, tetania y muerte en el postoperatorio, al mismo tiempo que existía correlación entre la concentración sanguínea de calcio alcanzada a las cuatro-seis horas de la inyección, y el logaritmo de la dosis de extracto administrada. Este método era mucho más sensible que el anterior y permitía valorar diferencias de incluso tres unidades de parathormona, equivalentes a un microgramo.

Otros métodos biológicos descritos por Kenny y Munson en 1959 se basaban en el efecto fosfático de la parathormona, bien demostrado por el grupo de Albright, cuantificando la excreción de fosfatos que se producía en la rata paratiroidectomizada antes y después de la administración del extracto problema.

También existían métodos de ensayo biológicos basados en la excreción de calcio en ratas a las que se administraba el isótopo cuarenta y cinco días antes, como se describe en las experiencias realizadas por Clark y colaboradores en 1960; lo mismo ocurría con radiofosfatos, viendo la excreción de fósforo tras la inyección del isótopo en ratas sin paratiroides.

Tanto para los efectos hipercalcémicos como hiperfosfáticos de la parathormona, Munson comprobó en 1961 que la potencia de los extractos aumentaba cuando se utilizan vehículos para su administración, como la gelatina, facilitándose así su absorción tras la inyección por vía subcutánea.

b.- Inmunoensayos de parathormona.

En la década de los 60 ya se consiguió preparar un antisuero de conejo frente a la molécula de parathormona humana y bovina.

En esta época existían ya métodos radioinmunológicos muy sensibles para la dosificación de parathormona. La aplicación de dichos métodos a extractos obtenidos tanto a partir de glándulas paratiroides humanas procedentes de autopsia, como a partir de adenomas, permitía dosificar cantidades muy pequeñas de hormona, pudiendo realizarse ya diagnósticos de procesos de hipoparatiroidismo.

Desde los años 60 hasta nuestros días han sido numerosos los métodos de ensayo (amino-terminales, carboxi-terminales, de región intermedia, de parathormona intacta, de cromatografía líquida etc) que se han diseñado para cuantificar parathormona hasta lograr un ensayo capaz de reconocer única y exclusivamente la molécula de hormona paratiroidea completa, es decir, desde el aminoácido 1 hasta el 84.

En este sentido, ya disponemos actualmente de ensayos que cuantifican específicamente la molécula de hormona paratiroidea entera, sin incluir ningún tipo de fragmento que pudiera interferir en el proceso de cuantificación de la hormona biológicamente activa.

Terminado el discurso "Las paratiroides: breve recorrido histórico", y para finalizar mi intervención en este acto, me gustaría destacar una vez más que el ocupar la posición que ustedes me han concedido en esta Ilustre Academia es mucho más que el resultado de mi aislada tarea individual; todo lo contrario, es el resultado de la fructífera labor diaria desarrollada por los magníficos compañeros del amplio grupo de trabajo al que pertenezco, y el amor de mis familiares y amigos, a quienes debo todos mis logros profesionales y sin los que no podría haber llegado a ocupar la posición que ustedes me han otorgado.

Ocupada esta posición, sólo puedo reiterar mi satisfacción y orgullo personales, así como mi intención por cultivar el espíritu, la ilusión y el entusiasmo con los que, afortunadamente y desde el inicio de mi carrera profesional, yo he contado. Sin más, expresar mi inquietud por inculcar y contribuir a plasmar todos aquellos valores positivos en el mundo de la ciencia a aquellos que me acompañen, al igual que sobre mí lo han hecho mis maestros.

BIBLIOGRAFIA

- Aurbach, G.D.; Marx, S.J. and Spiegel, A.M. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Wilson, J. and Foster, D.W., eds. *Textbook of endocrinology*, 7th ed., 1137-1217. W.B. Saunders. Philadelphia, 1985.
- Berson, S.A.; Yalow, R.S.; Aurbach, G.D. and Potts, J.T. Jr. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 49: 613-617, 1963.
- Brown, E.M. Homeostatic mechanisms in regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. In Bilezikian, J.P.; Marcus, R. and Levine, M.A., eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*, 15-54. Raven Press. New York, 1994.
- Butters RR Jr, Chattopadhyay N, Nielsen P, Smith CP, Mithal A, Kifor O, Bai M, Quinn S, Goldsmith P, Hurwitz S, Krapcho K, Busby J, Brown EM. Cloning and characterization of a calcium-sensing receptor from the hypercalcemic New Zealand white reveals unaltered responsiveness to extracellular calcium. *J. Bone Miner. Res.*, Apr;12(4):568-79, 1997.
- Garrido, M. Enfermedades de los huesos, de las paratiroides y del metabolismo calcio-fósforo. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1966.

- Martin, K.J.; Freitag, J.J.; Conrades, M.B.; Hruska, K.A.; Klahr, S. and Slatopolsky, E. Selective uptake of the synthetic amino terminal fragment of bovine parathyroid hormone by isolated perfused bone. *J. Clin. Invest.*, 62: 256-261, 1978.
- Martin, K.J.; Hruska, K.A.; Lewis, J.; Anderson, C. and Slatopolsky, E. The renal handling of parathyroid hormone. Role of peritubular uptake and glomerular filtration. *J. Clin. Invest.*, 60: 808-814, 1977.
- Nussbaum, S.R.; Rosenblat, M. and Potts, J.T. Jr. Parathyroid hormone renal receptor interactions. *J. Biol. Chem.*, 255: 10183-10187, 1980.
- Potts, J.T. Jr; Tregear, G.W. and Keutmann, H.T. Synthesis of a biologically active N-terminal tetratriacontapeptide of parathyroid hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68: 63-67, 1971.
- Potts, J.T. Jr.; Bringham, F.R.; Gardella, T.; Nussbaum, S.; Segre, G.V. and Kronenberg, H. Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism and mode of action. In: DeGroot, L.J., ed. *Endocrinology*, 3rd ed., 920-966. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.
- Segre, G.V.; D'Amour, P.; Hultman, A. and Potts, J.T. Jr. Effects of hepatectomy, nephrectomy and nephrectomy/uremia on the metabolism of parathyroid hormone in the rat. *J. Clin. Invest.*, 67: 439-448, 1981.
- Silverman, R. and Yalow, R.S. Heterogeneity of parathyroid hormone. Clinical and physiologic implications. *J. Clin. Invest.*, 52: 1958-1971, 1973.
- Slatopolsky, E.; Finch, J.; Clay, P.; Martin, D.; Sicard, G.; Singer, G.; Gao, P.; Cantor, T. And Dusso, A. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int.*, 58(2):753-61, 2000.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ILMO. SR. D. ANTONIO MARÍN GARRIDO, AL INGRESO EN LA
REAL ACADEMIA DEL ILMO. SR. D. JOSÉ CARLOS ESTEPA NIETO.

De todos los actos que conforman el tradicional ceremonial de las Academias, la incorporación de nuevos miembros es, sin duda alguna, el más trascendente toda vez que supone la constatación de que esa corporación no solo sigue viva, sino que día a día se fortalece con el ingreso en su nomina de nuevos académicos que de esta forma garantizan su perpetuación.

Y es además porque no compartimos el pensamiento de Fontenelle para quien las Academias son: *“el dulce lecho donde el ingenio duerme”*, por lo que hoy la nuestra, nacida no como consecuencia del fracasado intento de construir la Republica Ideal en Siracusa, al modo de Platón, sino del gozoso empeño de un grupo de veterinarios que, al amparo de un periodo profesional emergente, supieron utilizar la inercia de aquel momento para crear en Andalucía, un nuevo instrumento destinado a canalizar el esfuerzo investigador de muchos de nuestros compañeros, es por eso, repito, por lo que nuestra Academia se viste hoy con sus mejores galas para recibir en ella a nuevos miembros de número.

Se dice en el diccionario de la Real Academia de la Lengua que es recipiendario aquella persona que es recibida solemnemente en una corporación para formar parte de ella. En la misma fuente se atribuye al termino padrino, entre otras muchas acepciones, la del que asiste a otro para sostener sus derechos en determinados certámenes. Y es precisamente en esa situación de privilegio en la que yo me encuentro ante éste, nuestro nuevo e ilustre académico, el Dr. Estepa Nieto.

Es para mi un gran honor haber recibido el encargo de contestar, como un símbolo externo de cortesía de la Academia, al discurso de ingreso que se nos acaba de ofrecer, cometido este que, de mi parte no podrá estar adornado por la brillantez exigida, pero que si gozará de ese otro respetuoso atributo que es la brevedad.

Confluyen en el Dr. Estepa Nieto características que en principio pudieran parecer antagónicas pero que, en su caso, coinciden en una comunión feliz: su juventud y la brillantez de su curriculum.

En la seguridad de que se quedan en el camino hitos señeros de su trayectoria profesional, yo quisiera resaltar aquí que nuestro nuevo Académico, nació hace una treintena de años a los pies de la Alcazaba de

Burgalimar, a la que pasando el tiempo hemos dado en llamar Castillo de Baños de la Encina.

Realizó los estudios de licenciatura en la Facultad de Veterinaria de Córdoba, obteniendo la titulación correspondiente el año 1992, con una calificación media de sobresaliente y el galardón de premio nacional fin de carrera.

Entre los años 1995 al 97 y también con calificación de sobresaliente, realiza los cursos del doctorado obteniendo el reconocimiento de suficiencia investigadora y en 1999 obtiene el grado de doctor con sobresaliente "*cum laude*" defendiendo la tesis: "Efecto directo del fósforo sobre la secreción de pth: estudio *in vivo*".

Dentro del ámbito docente deben destacarse las actuaciones que, desde el año 1998, viene desarrollando en la Facultad de Veterinaria de Córdoba, así como su participación en dicho centro, y como becario de F.P.I., en varios proyectos de investigación, dentro de las áreas de Patología Clínica Veterinaria y Medicina y Cirugía Animal, bajo la dirección de los Profesores Mayer Valor y Aguilera Tejero, así como en otros del Consejo Superior de Deportes con el Prof. Dr. López Rivero.

Ha publicado, como autor ó coautor, una veintena de trabajos en publicaciones tan prestigiosas como: *Kidney International*; *Research in Veterinary Science*; *Equine Veterinary Journal*; *Medicina Veterinaria* y otras de categoría semejante

Ha realizado estancias en la Escuela de Veterinaria de Alfort (Francia), en la Universidad de Copenhague (Dinamarca), Real Colegio Veterinario de Londres (Inglaterra) y en el nuevo Boston Center de Pensilvania (Estados Unidos).

Fruto de su participación en congresos y reuniones científicas, nacionales e internacionales, son las numerosas comunicaciones presentadas, muchas de ellas directamente relacionadas con las glándulas paratifoideas y de los efectos de la paratohormona en caballos.

Tiene recibidos mas de 18 cursos de formación en distintas áreas del conocimiento, y un larguísimo etc. de otras actividades que, por exigencias del tiempo que el protocolo del acto me asigna, me veo en la obligación de silenciar.

Tras la lectura de este abreviado currículum, y después del brillante recorrido por el complejo mundo hormonal, con el que nuestro ilustre académico nos acaba de deleitar, me veo en la necesidad de recordar aquel pensamiento que Platón pone en boca de Sócrates cuando comenta con Fedro: “*pero bienaventurado Fedro, ante un buen escritor, yo, un profano, haré el ridículo al improvisar sobre los mismos temas*”

Desde ese convencimiento, me atrevo no obstante, a participar con dos pequeñas aportaciones.

De una parte, y en razón del foro en que nos encontramos, dado que el Dr. Estepa, al principio de su exposición, hacía mención a Reynard como el primer investigador que sospecha la función encomendada a las paratiroides, el simple recordatorio de que Reynard era veterinario.

De otra, y como consecuencia de su singular origen embrionario, que determina con frecuencia la situación ectópica de algunas de las cuatro glándulas que conforman las paratiroides, y las dificultades que ofrece su exploración, e incluso el abordaje quirúrgico, cuando así se precisa, quisiera aludir a los trabajos que un grupo de investigadores vienen realizando, mediante la utilización de una técnica destinada a facilitar su localización y que consiste en la inoculación de sestamibi (marcado con tecnecio 99. mibi).

El sestamibi se venía usando, de forma habitual, en el diagnóstico cardiológico hasta que, accidentalmente, se descubrió que este compuesto era retenido por el tejido paratiroideo anormal.

A partir de ese momento (1.989) se iniciaron una serie de estudios y, desde la primera comunicación al respecto, realizada por Wei en 1992 hasta hoy, han sido numerosísimas las publicaciones sobre este interesante tema.

De entre ellas quisiéramos destacar un trabajo, publicado en tiempo reciente, en el *American Journal of Surgery*, en el que se pone de manifiesto, y sobre una muestra integrada por un total de 35 pacientes, que la utilización de dicho marcador optimiza la localización preoperatoria, lo que condiciona, como consecuencia inmediata, la mejora de la actitud quirúrgica tradicional, y mucho más en los casos en que se trate de una exploración cervical unilateral, respecto de aquellos que requieren exploración bilateral.

Sin encontrar diferencias significativas en los marcadores serológicos, pre y post operatorios, de los dos grupos, sin embargo si que son destacables las diferencias en los tiempos quirúrgicos totales, en beneficio del paciente, y de forma más evidente en el caso de las UCE.

Está claro que el estudio y el conocimiento de las paratiroides en veterinaria están en franco desarrollo, esta y otras muchas aportaciones nos vendrán dadas en años venideros.

Dice el Profesor Laín Entralgo que la respuesta a cual será el porvenir de la ciencia, no podrá ser dada por quienes recordamos como fue ó intentamos ver como es, sino por los que haciéndola y orientándola, van decidiendo como ha de ser.

Nosotros hoy, al tiempo que felicitamos al Dr. Estepa por su valiosa aportación, nos felicitamos también por el brillante futuro que es de esperar, de esa casi incipiente carrera investigadora, orientada a contribuir en ese caminar hacia el porvenir, y nos congratulamos además de tenerlo en nuestra nómina de académicos.

Quisiera terminar esta breve intervención recordando, con Sancho, uno de los muchos razonamientos que este hiciera a su señor Don Alonso de Quijano: *“virtud es conocer esas yerbas, que según yo me voy imaginando, algún día será menester usar de su conocimiento”*. Y es esto precisamente poder usar de su conocimiento lo que esta Real Academia y toda la sociedad espera del Dr. Estepa Nieto en un prometedor futuro.

Muchas gracias.