



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

El Hiperparatiroidismo Normocalcémico.

O Hiperparatiroidismo Normocalcémico.

Normocalcemic Hyperparathyroidism.

Autor/a: Paula Trinidad Leo

Titor/a: Miguel Ángel Martínez Olmos

Cotitor/a: Belén Ruano Vieitez

Departamento: Endocrinoloxía e Nutrición

(Xuño 2025)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	DEFINICIÓN.....	1
3.	CLASIFICACIÓN	2
	TABLA 1: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL HIPERPARATIROIDISMO.....	3
4.	EPIDEMIOLOGÍA.....	3
	PREVALENCIA Y VARIABILIDAD	3
	FACTORES CONTRIBUYENTES A LA VARIABILIDAD	4
	CONCLUSIÓN	4
	TABLA 2: RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE EL NPHPT.....	5
5.	DIAGNÓSTICO: EXCLUSIÓN DE CAUSAS SECUNDARIAS.....	7
	1. DEFICIENCIA DE VITAMINA D.	7
	2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	7
	3. EFECTOS FARMACOLÓGICOS.	8
	4. DÉFICIT DE CALCIO Y TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN.	8
	5. HIPERCALCIURIA.	9
	6. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL FOSFATO.....	9
	TABLA 3: CAUSAS DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.....	9
6.	FISIOPATOLOGÍA.....	10
	FISIOLOGÍA NORMAL	10
	HIPÓTESIS PATOGENICAS	11
7.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	12
	1. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	12
	2. COMPLICACIONES ÓSEAS Y RENALES.	13
	3. MANIFESTACIONES NO CLÁSICAS.....	13
	4. PERFIL CLÍNICO DEL NPHPT.	14
	TABLA 4: RESUMEN DE LAS COMPLICACIONES CLÍNICAS ESQUELÉTICAS Y RENALES.....	15
8.	MANEJO.....	16
	• MANEJO MÉDICO	16
	<i>Monitorización y Recomendaciones Generales</i>	16
	<i>Tratamiento Farmacológico</i>	16
	<i>Conclusión</i>	17
	• MANEJO QUIRÚRGICO.....	18
	<i>Evaluación preoperatoria: pruebas de imagen</i>	18
	<i>Tabla 5: Resumen de estudios de imagen en cohortes de pacientes con NPHPT</i>	20
	<i>Evolución de los niveles de PTH tras la cirugía</i>	20
	<i>Resultados esqueléticos</i>	21
	<i>Resultados en la nefrolitiasis</i>	22
	<i>Resultados en el ámbito cardiovascular</i>	22
	<i>Resultados en la calidad de vida</i>	23
	<i>Tabla 6: Resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes con NPHPT</i>	24
9.	CASO CLÍNICO	26
11.	CONCLUSIONES.....	29
12.	BIBLIOGRAFÍA	30

Resumen

Introducción: El hiperparatiroidismo primario normocalcémico (NPHPT) es una entidad poco conocida, definida por niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) con concentraciones normales de calcio sérico total e ionizado. Tradicionalmente considerado una variante benigna del hiperparatiroidismo primario, estudios recientes evidencian su posible asociación con complicaciones relevantes, aumentando su protagonismo en la práctica clínica.

Justificación y objetivos: Este trabajo revisa la literatura científica reciente sobre el NPHPT, abordando su fisiopatología, diagnóstico diferencial, características clínicas y posibles complicaciones. Se analizan las opciones de manejo médico y quirúrgico, junto con sus resultados clínicos. Como complemento, se presenta un caso local de posible NPHPT, con el fin de contextualizar su abordaje en la práctica clínica de la zona.

Material y métodos: Se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos científicos en bases como PubMed, priorizando guías y estudios recientes relevantes. Asimismo, se analizaron estudios epidemiológicos, clínicos y terapéuticos; elaborando tablas comparativas para facilitar la comprensión.

Resultados: La prevalencia del NPHPT es variable debido a criterios diagnósticos diversos y exclusión incompleta de causas secundarias. La mayoría de los pacientes son mujeres postmenopáusicas, posiblemente por sesgo de selección. Se observan complicaciones óseas (osteoporosis, fracturas), renales (nefrolitiasis) y alteraciones en metabolismo glucémico, calidad de vida y función cardiovascular. Las estrategias terapéuticas no están estandarizadas, e incluyen manejo médico y la posible cirugía. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico no presenta resultados tan favorables como en el hiperparatiroidismo hipercalcémico, y se asocia con mayor prevalencia de enfermedad multiglandular y riesgo de hipoparatiroidismo postoperatorio.

Conclusión: El NPHPT es un desafío diagnóstico y terapéutico. Requiere un diagnóstico riguroso y seguimiento individualizado. La evidencia actual es insuficiente para recomendaciones firmes, y se necesitan estudios longitudinales para clarificar su evolución y beneficios del tratamiento, especialmente quirúrgico.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario normocalcémico, hiperparatiroidismo primario hipercalcémico, PTH, calcio, osteoporosis, nefrolitiasis, paratiroidectomía.

Resumo

Introdución: O hiperparatiroidismo primario normocalcémico (NPHPT) é unha entidade pouco coñecida, definida por niveis elevados de hormona paratiroidea (PTH) con concentracións normais de calcio sérico total e ionizado. Tradicionalmente considerado unha variante benigna do hiperparatiroidismo primario, estudos recentes evidencian a súa posible asociación con complicacións relevantes, aumentando o seu protagonismo na práctica clínica.

Xustificación e obxectivos: Este traballo revisa a literatura científica recente sobre o NPHPT, abordando a súa fisiopatoloxía, diagnóstico diferencial, características clínicas e posibles complicacións. Analízanse as opcións de manexo médico e cirúrxico, xunto cos seus resultados clínicos. Como complemento, preséntase un caso local de posible NPHPT, co fin de contextualizar a súa abordaxe na práctica clínica da zona.

Material e métodos: Realizouse unha revisión narrativa mediante a procura de artigos científicos en bases como PubMed, priorizando guías e estudos recentes relevantes. Así mesmo, analizáronse estudos epidemiolóxicos, clínicos e terapéuticos; elaborando táboas comparativas para facilitar a comprensión.

Resultados: A prevalencia do NPHPT é variable debido a criterios diagnósticos diversos e exclusión incompleta de causas secundarias. A maioría dos pacientes son mulleres postmenopáusicas, posiblemente por rumbo de selección. Obsérvanse complicacións óseas (osteoporose, fracturas), renais (nefrolitíase) e alteracións no metabolismo glicémico, calidade de vida e función cardiovascular. As estratexias terapéuticas non están estandarizadas, e inclúen manexo médico e a posible cirurxía. Con todo, o tratamento cirúrxico non presenta resultados tan favorables como no hiperparatiroidismo hipercalcémico, e asóciase con maior prevalencia de enfermidade multiglandular e risco de hipoparatiroidismo postoperatorio.

Conclusión: O NPHPT é un desafío diagnóstico e terapéutico. Require un diagnóstico rigoroso e seguimento individualizado. A evidencia actual é insuficiente para recomendacións firmes, e necesítanse estudos lonxitudinais para clarificar a súa evolución e beneficios do tratamento, especialmente cirúrxico.

Palabras chave: hiperparatiroidismo primario normocalcémico, hiperparatiroidismo primario hipercalcémico, PTH, calcio, osteoporose, nefrolitíase, paratiroidectomía.

Abstract

Introduction: Normocalcaemic primary hyperparathyroidism (NPHPT) is a little-known condition, defined by elevated levels of parathyroid hormone (PTH) with normal concentrations of total and ionised serum calcium. Traditionally regarded as a benign variant of primary hyperparathyroidism, recent studies have highlighted its possible association with clinically relevant complications, increasing its significance in clinical practice.

Rationale and objectives: This paper reviews recent scientific literature on NPHPT, addressing its pathophysiology, differential diagnosis, clinical features, and potential complications. Medical and surgical management options are discussed, along with associated clinical outcomes. Additionally, a local case of possible NPHPT is presented to contextualise its approach within regional clinical practice.

Material and methods: A narrative review was conducted by searching scientific articles in databases such as PubMed, prioritising guidelines and recent relevant studies. Epidemiological, clinical, and therapeutic studies were also analysed, and comparative tables were created to aid understanding.

Results: The prevalence of NPHPT varies due to differing diagnostic criteria and the incomplete exclusion of secondary causes. Most patients are postmenopausal women, possibly due to selection bias. Complications observed include bone (osteoporosis, fractures), renal (nephrolithiasis), and alterations in glycaemic metabolism, quality of life, and cardiovascular function. Therapeutic strategies are not standardised and include medical management and, potentially, surgery. However, surgical outcomes are less favourable than in hypercalcaemic primary hyperparathyroidism, being associated with a higher prevalence of multiglandular disease and an increased risk of postoperative hypoparathyroidism.

Conclusion: NPHPT represents a diagnostic and therapeutic challenge. It requires rigorous assessment and individualised follow-up. Current evidence is insufficient to support firm recommendations, and longitudinal studies are needed to clarify its natural course and the benefits of treatment, particularly surgical intervention.

Key words: normocalcaemic primary hyperparathyroidism, hypercalcaemic primary hyperparathyroidism, PTH, calcium, osteoporosis, nephrolithiasis, parathyroidectomy.

- Lista de Abreviaturas

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroxitamina D
25(OH)D	25-hidroxitamina D
4D-CT	Tomografía computarizada en cuatro dimensiones
18F-FCH-PET/CT	Tomografía por emisión de positrones con 18F-Fluorocolina / Tomografía computarizada
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
CA	Calcio
CASR	Receptor sensor de calcio
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría dual de rayos X
ERC	Enfermedad renal crónica
FGF23	Factor de crecimiento fibroblástico 23
HBA1C	Hemoglobina glucosilada
HOMA-IR	Modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IOPHT	Hormona paratiroidea intraoperatoria
ISGLT-2	Inhibidor cotransportador sodio-glucosa tipo 2
NPHPT	Hiperparatiroidismo primario normocalcémico
PHPT	Hiperparatiroidismo primario
PTH	Hormona paratiroidea
PTX	Paratiroidectomía
SGLT-2	Cotransportador sodio-glucosa tipo 2
SHPT	Hiperparatiroidismo secundario
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TFGE	Tasa de filtrado glomerular estimada

1. Introducción

En los últimos años, el conocimiento sobre el hiperparatiroidismo primario normocalcémico (NPHPT) ha ido en aumento, debido en parte a la incorporación de la hormona paratiroidea (PTH) en los análisis solicitados desde atención primaria. Esta circunstancia ha provocado que muchos pacientes sean derivados a consultas especializadas tras detectarse niveles elevados de PTH, incluso sin haber realizado antes una adecuada evaluación clínica.

Esta tendencia ha generado preocupación en el ámbito endocrinológico, ya que el NPHPT sigue siendo una entidad controvertida, con criterios diagnósticos exigentes, repercusiones clínicas inciertas y opciones terapéuticas no estandarizadas.

Ante muchos de estos casos detectados de forma incidental, el NPHPT presenta un reto para los profesionales de la salud, quienes deben enfrentar la dificultad de un diagnóstico preciso en ausencia de guías claras y consenso sobre su manejo. Deben así valorar cuidadosamente las múltiples causas que podrían explicar una PTH elevada, realizando un diagnóstico diferencial exhaustivo antes de catalogarlo como un NPHPT real. Además, el tratamiento de los pacientes diagnosticados varía ampliamente, desde intervenciones mínimas hasta procedimientos quirúrgicos, por lo que deben sopesar cuidadosamente los criterios para determinar cuándo se requiere intervención terapéutica.

2. Definición

El NPHPT es una entidad definida por niveles elevados de PTH, en el contexto de un calcio (Ca) sérico total e ionizado persistentemente normal. Para establecer el diagnóstico, estos hallazgos deben estar presentes en al menos dos mediciones durante un período de 3 a 6 meses (1), (2), una vez excluidas otras causas secundarias de elevación de PTH.

El Ca sérico total incluye un 15 % unido a aniones (como fosfato y citrato), un 40 % a 45% unido a proteínas (alrededor del 90 % a la albúmina) y un 40 % a 45 % de Ca ionizado circulante (libre). En pacientes con NPHPT, es esencial medir el Ca ionizado además del Ca sérico total, ya que algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario (PHPT) hipercalcémico pueden tener elevado el Ca ionizado a pesar de un nivel normal de Ca sérico total; siendo reclasificados como enfermedad hipercalcémica tradicional (1),(3).

Sin embargo, las pruebas de Ca ionizado requieren de técnicas de manejo particulares, lo que limita su disponibilidad en algunos entornos clínicos. Por ello, se han propuesto algunos métodos alternativos como el uso de Ca ajustado por albúmina, la proporción de Ca y fósforo, o la relación Ca /P.

Por lo tanto, es razonable considerar ante la necesidad de esta rigurosidad a la hora de la medición, el hecho de que muchos estudios se hayan basado únicamente en mediciones aisladas de Ca y PTH séricos, lo que genera una considerable incertidumbre acerca de la verdadera prevalencia e impacto clínico del NPHPT.

3. Clasificación

El NPHPT fue reconocido por primera vez como parte del espectro diagnóstico de PHPT durante el Third International Workshop for the Management of Asymptomatic PHPT en 2008 (4) y desde entonces ha sido objeto de atención debido a su complejo diagnóstico y manifestaciones clínicas sutiles.

En la actualidad existen diversas clasificaciones del hiperparatiroidismo basadas en distintos criterios, a continuación lo abordaremos desde la perspectiva de la presentación clínica y los niveles bioquímicos.

Según presentación clínica.

- a) **Hiperparatiroidismo primario sintomático:** Se caracteriza por la presencia de complicaciones clínicas relacionadas con los sistemas esquelético y renal. Entre estas se incluyen osteítis fibrosa quística, fracturas, enfermedad renal crónica, nefrolitiasis o nefrocalcinosis.
- b) **Hiperparatiroidismo primario asintomático:** Se identifica generalmente de forma incidental mediante cribados bioquímicos, ya que no presenta síntomas evidentes.
- c) **Hiperparatiroidismo primario normocalcémico:** Los pacientes pueden o no presentar complicaciones óseas o renales, dependiendo de las características clínicas individuales y la definición aplicada en su diagnóstico.

Según bioquímica.

- a) **Hiperparatiroidismo primario hipercalcémico clásico:** Se caracteriza por la presencia de hipercalcemia acompañada de niveles de PTH elevados o no suprimidos. Su origen radica en una disfunción autónoma de una o más glándulas paratiroides.
- b) **Hiperparatiroidismo primario normocalcémico:** En este caso, los niveles de PTH están persistentemente elevados, mientras que los niveles de Ca total corregido por albúmina y de Ca ionizado permanecen dentro de los rangos normales. El diagnóstico requiere haber descartado previamente otras causas secundarias de hiperparatiroidismo. Aunque comparte muchas características con la forma hipercalcémica clásica, no se ha demostrado de forma concluyente una secreción autónoma de PTH, lo que ha llevado a considerar al NPHPT como una entidad heterogénea, que podría representar fases iniciales del PHPT o formas funcionales dentro de su espectro.
- c) **Hiperparatiroidismo secundario:** Se define por niveles elevados de PTH asociados a concentraciones de Ca total corregido por albúmina y de Ca ionizado que se mantienen normales o incluso disminuidas. Su origen es un estímulo fisiológico, como respuesta adaptativa a una condición que altera la homeostasis del Ca, lo que induce un aumento en la secreción de PTH.

En este contexto, la comprensión detallada de las clasificaciones disponibles resulta crucial para encuadrar correctamente el subtipo normocalcémico abordado en este trabajo, dado que su diagnóstico requiere un proceso exhaustivo de exclusión.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo.

	Hiperparatiroidismo primario	Hiperparatiroidismo secundario	Hiperparatiroidismo normocalcémico
PTH	↑	↑	↑
Calcio	↑	N	N
Fosfato	↓/N	Variable • Alta → ERC	N
25(OH)D	N	↓/N (depende de la causa)	N
1,25-(OH) ₂ D	↑	Variable • Alta → Malabsorción • Baja → ERC	Variable
Calcio en orina de 24 horas	N/↑	Variable	N/↑
Comentarios	El 85 % es causado por adenoma paratiroideo solitario	Las causas suelen ser ERC o deficiencia de vitamina D	Debate en curso
Tratamiento	Paratiroidectomía	Tratamiento médico, tratamiento del problema subyacente	Debate en curso

4. Epidemiología

La epidemiología del NPHPT resulta clave para entender la magnitud de este subtipo en diversas poblaciones y su impacto potencial. Sin embargo, la literatura disponible revela una considerable variabilidad en las estimaciones de prevalencia ([Tabla 2](#)), lo que subraya las dificultades inherentes a su diagnóstico y estudio. Las variaciones en los criterios diagnósticos y la exclusión incompleta de causas secundarias contribuyen significativamente a estas discrepancias.

Prevalencia y variabilidad

La prevalencia del NPHPT en poblaciones sanas sigue siendo difícil de establecer debido a varias limitaciones. Por un lado, las concentraciones de PTH suelen medirse solo en presencia de hipercalcemia o síntomas sugestivos, lo que restringe la identificación de casos asintomáticos. Además, pocos estudios han medido de manera consistente los niveles de Ca ionizado, un parámetro crítico para descartar hiperparatiroidismo secundario (SHPT) ([Tabla 2](#)).

Estudios epidemiológicos han reportado una prevalencia de NPHPT que oscila entre el 0,1% y el 6,8%, dependiendo de los criterios aplicados en la evaluación bioquímica y la exclusión de causas secundarias. Por ejemplo, los estudios que establecen un umbral de filtrado glomerular estimado (TFGe) mayor a 60 mL/min y niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) superiores a 20 ng/mL reportan una prevalencia del 0,1% al 0,7% (5),(6). Sin embargo, cuando se utilizan valores menos estrictos, como una TFGe >40 mL/min,

revelan prevalencias mayores de hasta el 6,8% (7). Estas diferencias reflejan la influencia de los umbrales bioquímicos en las estimaciones epidemiológicas.

En el Dallas Heart Study, un estudio longitudinal realizado en la comunidad, se detectó una elevación inicial de la PTH con niveles normales de Ca en el 3,1% de los participantes. No obstante, solo el 0,6% de los sujetos mantuvieron niveles persistentemente elevados de PTH tras 8 años de seguimiento, lo que resalta la importancia de seriaciones bioquímicas repetidas para confirmar el diagnóstico de NPHPT (6). Este hallazgo sugiere que una proporción significativa de los diagnósticos iniciales puede ser transitoria o atribuible a factores reversibles.

Otro ejemplo de estudio longitudinal sería el Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). En este estudio entre 2.419 mujeres evaluadas, inicialmente se identificó un caso de NPHPT, pero este no cumplió los criterios diagnósticos tras una reevaluación posterior (8).

Factores contribuyentes a la variabilidad

Por lo tanto, la variabilidad observada en las estimaciones de prevalencia puede atribuirse a varios factores principales:

- Diferencias en los valores de corte de 25OHD y TFG_e utilizados para excluir causas secundarias.
- Falta de mediciones consistentes de Ca ionizado.
- Falta de seguimiento longitudinal de los pacientes.
- Factores demográficos y clínicos, como estado nutricional, edad, sexo y origen geográfico, que influyen en las concentraciones de PTH.

Conclusión

La epidemiología del NPHPT es un área compleja y sujeta a numerosas limitaciones metodológicas. En general, los datos sugieren que el NPHPT es una condición poco frecuente, con una prevalencia generalmente inferior al 1% cuando se aplican criterios diagnósticos estrictos. Las discrepancias entre estudios refuerzan la necesidad de unificar criterios diagnósticos y realizar estudios longitudinales con seguimiento riguroso para mejorar la comprensión de esta entidad clínica y su impacto en la salud pública.

Tabla 2: Resumen de estudios epidemiológicos sobre el NPHPT.

Estudio	País	Población (n)	Prevalencia Inicial (%)	Seguimiento (años)	Prevalencia Final (%)	Edad Media (años) (rango)	Relación F/M	Observaciones clave
Lundgren et al.	Suecia	5771	0,54	NR	NR	55-75	100% F	Uso de calcio ionizado y ajustado por albúmina; múltiples mediciones (≥ 3).
Berger et al.	Canadá	1872	3,31	NR	NR	71,7 \pm 2,4	NR	Criterios menos estrictos para TFGe (>40 mL/min); pruebas realizadas solo una vez; uso de diuréticos en 26% de los pacientes.
Kontogeorgos et al.	Suecia	608	2,0	13	0,2	53,3 \pm 9,0	NR	Solo un paciente desarrolló hipercalcemia; mediciones únicas de muestras de sangre.
Dallas Heart Study (DHS)	EE.UU.	3450	3,1	8	0,6	41,3 \pm 12	38% F	Solo 0,6% de los casos persistieron tras 8 años; reclasificación de la mayoría a normal o SHPT.

Osteoporosis Ultrasound Study (OPUS)	Europa	2419	0,1	6	0	NR	100% F	Reevaluación mostró que no cumplían criterios diagnósticos; pruebas realizadas solo en una ocasión.
Rosario et al.	Brasil	676	0,6	NR	NR	53	80% F	Evidencia de adenoma paratiroideo en cirugía; mediciones repetidas sin distancia temporal clara.

Abreviaturas: NR, No reportado; F/M, Relación entre mujeres (F) y hombres (M)

Nota: Tabla elaborada a partir de los datos disponibles en la Tabla 2 del artículo: Zavatta M, Clarke BL. Hiperparatiroidismo normocalcémico: ¿Un trastorno heterogéneo a menudo diagnosticado erróneamente? Académico de Oxford (9).

5. Diagnóstico: Exclusión de causas secundarias

El diagnóstico del NPHPT es principalmente un diagnóstico por exclusión. Esto requiere descartar de forma sistemática todas las causas secundarias que podrían justificar una elevación de la PTH en presencia de niveles normales de Ca sérico total e ionizado (1),(10),(11).

1. Deficiencia de vitamina D.

Constituye una de las causas secundarias más comunes de hiperparatiroidismo secundario, incluida su variante normocalcémica (NPHPT). Aunque la literatura presenta controversias sobre el nivel óptimo de 25-hidroxivitamina D necesario para estabilizar las concentraciones de PTH, las recomendaciones más recientes como las del Fifth International Workshop (12) y la European Society of Endocrinology (13), establecen un umbral mínimo de 30 ng/mL. Este valor es superior al umbral generalmente aceptado para indicar tratamiento por deficiencia de vitamina D, que suele situarse en 20 ng/mL.

Es importante señalar que, incluso tras corregir los niveles de vitamina D, los valores de PTH pueden tardar varios meses en normalizarse. Este tiempo de normalización puede variar según la forma farmacéutica del suplemento de vitamina D utilizado, ya que algunas formulaciones tienen una absorción más rápida o una mayor eficacia en elevar los niveles séricos. Además, si la pauta de administración no es diaria (por ejemplo, semanal o mensual), las concentraciones séricas de vitamina D pueden fluctuar significativamente en función del momento del análisis, lo que complica la evaluación precisa del estado del paciente. Por ello, se requiere un seguimiento prolongado y cuidadoso para evitar interpretaciones erróneas de los resultados. Cabe destacar también que la corrección de los valores de vitamina D puede reducir los niveles de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario; y en aquellos con el fenotipo tradicional, existe el riesgo de desarrollar hipercalcemia tras el tratamiento (14).

2. Enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa bien establecida de SHPT, debido principalmente a la retención de fosfato, la disminución del Ca ionizado libre, la reducción de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D y el aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) (15). Estos factores conducen al incremento de los niveles de PTH a medida que la tasa de filtración glomerular (TFG) desciende por debajo de 60 mL/min, siendo este el umbral ampliamente aceptado para descartar la ERC como origen del hiperparatiroidismo (16), (17).

Evaluar adecuadamente la función renal es especialmente importante en poblaciones mayores, donde el declive relacionado con la edad en la TFG y las limitaciones de la creatinina sérica como marcador único pueden complicar la interpretación. En estos casos, se recomienda utilizar mediciones complementarias, como la concentración plasmática de cistatina C o la depuración de creatinina en orina de 24 horas, que proporcionan una estimación más precisa de la función renal en pacientes con masa muscular reducida (2).

3. Efectos farmacológicos.

Entre los medicamentos con mayor incidencia a este respecto se encuentran los agentes antirresortivos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, como los bisfosfonatos y el denosumab. Estos fármacos bloquean la liberación de calcio desde el esqueleto, lo que puede inducir un aumento compensatorio en los niveles de PTH (18),(19),(20). En particular, la infusión de ácido zoledrónico puede generar concentraciones elevadas de PTH que persisten hasta un año después de la dosis, mientras que el denosumab provoca un aumento pronunciado de PTH que alcanza su pico alrededor de los tres meses, con una posterior disminución hasta la siguiente administración.

El litio, por su parte, altera el punto de referencia de los receptores sensoriales de calcio en las células principales de las glándulas paratiroides, lo que puede inducir hiperparatiroidismo secundario (21). En algunos pacientes, también puede llevar a un hiperparatiroidismo primario debido a un aumento significativo de calcio desencadenado por una secreción autónoma de PTH.

Los efectos de los diuréticos en los niveles de PTH no son completamente claros. Los diuréticos de asa como la furosemida, aumentan la excreción urinaria de calcio, lo que puede reducir temporalmente el Ca sérico y elevar los niveles de PTH (22). En cambio, los diuréticos tiazídicos tienen un impacto más variable; algunos estudios sugieren que pueden aumentar la secreción de PTH (23), (24), mientras que otros no muestran cambios significativos o incluso una disminución (25).

Por otro lado, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (26) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) (27), también se han asociado con niveles elevados de PTH; aunque los efectos son más complejos.

Entre otros medicamentos que también podrían incrementar los valores de PTH estarían anticonvulsivos antiguos como la fenitoína y fenobarbital (28), el tenofovir (29), la calcitonina (30)... Por lo que debemos tener en cuenta estos efectos secundarios al evaluar a los pacientes con NPHPT para el manejo adecuado de la condición.

4. Déficit de calcio y trastornos de la absorción.

La insuficiente ingesta de calcio o su mala absorción son causas secundarias importantes a considerar en el diagnóstico del NPHPT. Factores como la cirugía bariátrica, la enfermedad celíaca y las alteraciones pancreáticas pueden reducir la absorción de calcio, y así contribuir al desarrollo de hiperparatiroidismo incluso con niveles normales o ligeramente bajos de Ca sérico.

Estudios recientes, como el de Shokry et al. (17), demostraron que la suplementación con 600 mg de calcio dos veces al día normalizó los niveles de PTH en pacientes con NPHPT y baja ingesta de calcio, sin alterar la normocalcemia. Estos hallazgos destacan la importancia del consumo de calcio como herramienta terapéutica clave en la regulación de la secreción de PTH y refuerzan la necesidad de evaluar detalladamente la ingesta de calcio en estos pacientes, ya sea a través de la dieta o mediante suplementos, ajustando la

dosis en función de las necesidades individuales, especialmente en casos de malabsorción.

5. Hiper calciuria.

Se define como una excreción urinaria de calcio superior a 250 mg/24 horas en mujeres o 300 mg/24 horas en hombres (31). Es fundamental descartar esta condición en pacientes con sospecha de NPHPT, ya que puede generar una elevación secundaria de la PTH como respuesta compensatoria a la pérdida excesiva de calcio urinario.

Además, es importante tener en cuenta el posible sesgo en las determinaciones analíticas de hiper calciuria. Factores como una recolección incompleta de la orina de 24 horas, variaciones en la ingesta de calcio o sodio los días previos, así como el estado de hidratación del paciente, pueden alterar significativamente los resultados y llevar a interpretaciones erróneas.

La European Society of Endocrinology recomienda iniciar un tratamiento con hidroclorotiazida en estos casos, con el objetivo de reducir la excreción urinaria de calcio y evaluar si, tras esta intervención, los niveles de PTH se normalizan (13). En algunos casos, también se considera válido si no se observa un aumento del Ca sérico, lo que ayudaría a confirmar que la alteración hormonal es consecuencia de la hiper calciuria (32). Este enfoque contribuye a una mejor diferenciación entre el hiperparatiroidismo secundario y el primario normocalcémico verdadero.

6. Alteraciones en el metabolismo del fosfato.

Tanto la hipofosfatemia como la hiperfosfatemia pueden inducir hiperparatiroidismo, ya que la regulación del fosfato extracelular implica cambios en las concentraciones de PTH. Por ello, la European Society of Endocrinology recomienda excluir estos trastornos para diagnosticar NPHPT (33).

En particular, los trastornos hipofosfatémicos mediados por el FGF-23, como el raquitismo hipofosfatémico y la osteomalacia inducida por tumores, pueden asociarse con hiperparatiroidismo debido a una disminución en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y un aumento en los niveles de fosfato. Estos casos suelen diferenciarse del hiperparatiroidismo primario por la marcada hipofosfatemia y antecedentes clínicos característicos (34).

Tabla 3: Causas de hiperparatiroidismo secundario.

• Deficiencia de Vitamina D
• Enfermedad renal crónica
• Fármacos
○ Bifosfonatos

○ Denosumab
○ Litio
○ Diuréticos
○ Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
○ Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2)
○ Anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital)
○ Tenofovir
● Déficit de calcio
● Malabsorción
● Cirugía bariátrica
● Enfermedad celíaca
● Disfunción pancreática
● Hipercalciuria
● Trastornos metabolismo fosfato

6. Fisiopatología

Fisiología normal

En condiciones fisiológicas normales, las glándulas paratiroides secretan la PTH en respuesta a las variaciones en los niveles de Ca sérico.

Mecanismos de regulación:

- 1. Estímulo para la secreción de PTH:** Cuando el calcio sérico disminuye, los receptores de detección de calcio (CaSR) presentes en las células de las glándulas paratiroides detectan esta disminución. En respuesta, incrementan la secreción de PTH.
- 2. Acciones de la PTH:** La PTH actúa sobre diferentes órganos:
 - **Hueso:** Estimula el recambio óseo, movilizándolo desde los huesos hacia la sangre.
 - **Riñones:** Aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales, reduciendo su excreción por la orina.
 - **Intestino delgado:** Indirectamente, la PTH incrementa la absorción de calcio intestinal mediante la síntesis de calcitriol en los riñones, la forma activa de la vitamina D.
- 3. Retroalimentación negativa:** Una vez que los niveles normales de calcio en sangre se han restaurado, los CaSR detectan esta normalización y reducen la secreción de PTH.

4. **Cooperación de órganos:** En conclusión, las glándulas paratiroides, el intestino delgado y los riñones trabajan sinérgicamente para preservar la homeostasis:
- Mantienen los niveles adecuados de calcio en sangre.
 - Garantizan la función adecuada de los tejidos dependientes del calcio.
 - Preservan la densidad ósea y previenen desequilibrios metabólicos.

Hipótesis patogénicas

Los mecanismos responsables del desarrollo de NPHPT aún son inciertos, se han propuesto varias hipótesis para explicar su patogénesis (9), (35):

- 1) Una de las hipótesis más aceptadas sostiene que el NPHPT puede ser una **etapa inicial y subclínica del PHPT hipercalcémico**. En este contexto, el aumento autónomo de los niveles de PTH ocasionaría incrementos sutiles del Ca sérico dentro del rango normal, que pasarían desapercibidos clínicamente en la población general. No obstante, estos incrementos serían suficientemente significativos para desempeñar un papel en la fisiopatología del NPHPT. Esta teoría se basa en la observación de que los pacientes con valores de Ca sérico cercanos al límite superior del rango normal presentan una mayor probabilidad de desarrollar hipercalcemia en el futuro (36). Sin embargo, cabe señalar que la progresión hacia un PHPT hipercalcémico es infrecuente y no ocurre en la mayoría de los casos.

- 2) El NPHPT y el PHPT se diagnostican con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas, lo que podría atribuirse a la pérdida del efecto protector del estrógeno sobre el hueso (37). Estos **cambios en el eje hormonal con la edad** generan un balance negativo de calcio, desenmascarando un hiperparatiroidismo leve que podría haber pasado desapercibido en etapas previas. Esta elevación de la PTH podría deberse a una menor capacidad de supresión de la secreción basal de hormona paratiroidea, vinculada posiblemente a una hiperplasia leve de las glándulas paratiroides.

Además, el envejecimiento está también asociado con una disminución en la acción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, lo que limita la absorción intestinal de calcio. Esto se ha evidenciado en estudios como el de Ledger et al., donde se muestra cómo anomalías en la secreción de PTH en mujeres mayores son reversibles con la terapia a corto plazo con calcitriol (38). Este déficit, junto con un posible deterioro de la función renal que compromete la producción de vitamina D activa, genera un estímulo crónico sobre las glándulas paratiroides y contribuye al desequilibrio observado en esta población.

- 3) A pesar de que las glándulas paratiroides de pacientes con NPHPT muestran características histológicas similares al tejido normal, se han identificado **alteraciones moleculares específicas** relacionadas con **receptores involucrados en la regulación del calcio**. Una de las más relevantes es la disminución en la expresión del receptor de vitamina D y el aumento en la expresión de ciclina D1, lo que puede contribuir al mantenimiento de la normocalcemia al limitar la

proliferación celular y la liberación de PTH. Estas alteraciones, junto con una posible desconexión funcional entre CaSR y el receptor de vitamina D, explican por qué los pacientes con NPHPT no desarrollan hipercalcemia a pesar de la actividad paratiroidea alterada.

Por otro lado, el CaSR clave en la homeostasis del calcio, también ha sido implicado en el NPHPT a través del polimorfismo A986S. Díaz Soto et al. (39) identificaron este polimorfismo como un factor que reduce la sensibilidad del CaSR al calcio extracelular, induciendo una mayor secreción de PTH incluso en condiciones de normocalcemia. Este polimorfismo, que se observó en pacientes con NPHPT, no se detectó en un grupo control con hiperparatiroidismo primario asintomático, lo que sugiere que los mecanismos patogénicos del NPHPT y el PHPT son distintos.

- 4) La vitamina D regula la secreción de PTH, y su deficiencia suele asociarse con un aumento compensatorio de esta hormona. Sin embargo, un estudio de Wang et al. (40) demostró que, aunque los pacientes con NPHPT presentan niveles normales de 25(OH)D totales, los niveles libres están reducidos. Este hallazgo podría explicarse por un aumento de proteínas de unión a la vitamina D, enmascarando un **déficit funcional** que contribuye a una secreción inapropiada de PTH.

En resumen, aunque se han propuesto diversas hipótesis patogénicas para el NPHPT, ninguna ha logrado proporcionar una explicación integral que abarque todos los casos descritos. La complejidad de esta enfermedad sugiere que su patogénesis podría implicar múltiples factores interrelacionados que requieren un enfoque más exhaustivo y estandarizado para su diagnóstico y comprensión.

7. Características clínicas.

1. Presentación clínica.

El PHPT hipercalcémico se trata de una enfermedad que se presenta principalmente de manera asintomática, a menudo identificada de forma incidental durante análisis de rutina. Sin embargo, el subtipo normocalcémico tiende a presentarse en pacientes con clínica asociada. Probablemente esto se deba a un sesgo de selección, ya que la PTH no suele medirse en pacientes normocalcémicos fuera de una evaluación secundaria de enfermedades óseas metabólicas subyacentes o en presencia de hipercalciuria o nefrolitiasis.

Se podría suponer que el NPHPT, con un perfil bioquímico más benigno, tiene menos complicaciones clínicas que el PHPT hipercalcémico clásico; sin embargo, la mayoría de los estudios han mostrado una elevada carga de enfermedad en pacientes con NPHPT, probablemente debido al sesgo de selección mencionado.

2. Complicaciones óseas y renales.

Las complicaciones del NPHPT se concentran clásicamente en los sistemas óseo y renal.

- **Osteoporosis:** La incidencia de osteoporosis en pacientes con NPHPT oscila entre el 15% y el 57% (36,41–47). Presenta una mayor prevalencia en cohortes seleccionadas como la de Tuna et al (43) con una tasa de osteoporosis en pacientes con NPHPT del 53%, frente a aquellos con PHPT hipercalcémico del 44%, aunque el tamaño del estudio era demasiado pequeño para alcanzar significación estadística. Por el contrario, Pierreux y Bravenboer (45) observaron que el 25% de los pacientes con NPHPT tenían osteoporosis frente al 32% en el grupo de PHPT hipercalcémico.

Algunos estudios también documentan fracturas por fragilidad, con una incidencia que oscila entre el 11% y el 28%. Amaral et al (46) mostraron una tasa de fracturas comparable entre los grupos de NPHPT y PHPT hipercalcémico, mientras que Palermo et al (42) revelaron una tasa mucho menor de fracturas vertebrales morfométricas en el NPHPT (28%) en comparación con los pacientes con PHPT hipercalcémico (60%).

- **Nefrolitiasis:** La nefrolitiasis es otra manifestación frecuente, con una prevalencia que oscila entre el 9 % y el 36 % según lo reportado en estudios previos (36,41–47). Además, incluso en pacientes sin nefrolitiasis, pueden observarse calcificación renal e hipercalciuria.

Las cohortes sintomáticas suelen mostrar una prevalencia significativa de cálculos renales como la de Marques et al (44) de hasta un 29%, mientras que este hallazgo es menos común en cohortes asintomáticas. Así por ejemplo, el estudio realizado por Siprova y colaboradores (47) indicó que la nefrolitiasis era más común en pacientes con PHPT hipercalcémico, con una incidencia del 22 %, mientras que solo el 4 % de los casos con NPHPT presentaban cálculos renales.

3. Manifestaciones no clásicas.

- **Sistema cardiovascular:** Las manifestaciones cardiovasculares del NPHPT son un área de interés creciente, aunque la evidencia disponible es limitada y contradictoria. Algunos estudios han sugerido una posible asociación entre el NPHPT y un mayor riesgo de hipertensión, atribuida a un efecto directo de la PTH sobre los vasos sanguíneos o a su interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (48). Sin embargo, no se ha demostrado una relación consistente entre el NPHPT y otros marcadores cardiovasculares como la rigidez arterial o la calcificación coronaria, ya que los estudios reportan resultados discordantes (49),(50),(51).
- **Metabolismo glucémico:** Diversos estudios han mostrado que no existen diferencias significativas en los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) ni en la sensibilidad a la insulina respecto a controles (52), (53). No obstante, varios estudios han documentado un leve pero estadísticamente significativo aumento en los niveles de glucosa en ayunas en los pacientes con NPHPT (54), (55), (56).

- **Calidad de vida:** Disponemos de algún estudio que ha analizado la relación entre el NPHPT y la calidad de vida, centrándose en las manifestaciones neuropsiquiátricas y neuromusculares de los pacientes (57),(58). En aquellos con NPHPT, la paratiroidectomía mostró una leve mejoría en algunos síntomas físicos, evaluados mediante la escala física de rol del cuestionario SF-36. No obstante, no se observaron cambios significativos relacionados con el estado de ánimo tras la cirugía. Además, síntomas inespecíficos como la sed y la fatiga presentaron una mejoría en los pacientes sometidos a este procedimiento.

En contraste con estos hallazgos, en pacientes con PHPT, la paratiroidectomía no solo mejoró el ámbito físico, sino que también tuvo un impacto más significativo en el bienestar mental. Además, se observó una mejora notable en diversos síntomas inespecíficos, como la ansiedad, la fatiga, la debilidad muscular, la sed, la falta de apetito, el estreñimiento y las cefaleas.

Sin embargo, la falta de un grupo de control sano en este estudio limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas respecto a los resultados observados en la cohorte normocalcémica.

4. Perfil clínico del NPHPT.

Podríamos concluir que el hiperparatiroidismo normocalcémico presenta síntomas sutiles y a menudo difíciles de identificar, lo que hace que el diagnóstico y la comprensión de sus complicaciones clínicas sigan siendo un reto. A pesar de los avances en su estudio, muchas de las manifestaciones aún carecen de una evidencia sólida que las relacione de manera definitiva con la enfermedad.

Es importante recalcar que muchos de los estudios existentes sobre el NPHPT presentan limitaciones significativas, como un número reducido de pacientes, falta de grupos control, variabilidad en los métodos de diagnóstico... A esto se suma que las patologías asociadas al NPHPT como la osteoporosis, nefrolitiasis o alteraciones en el metabolismo glucémico, son bastante prevalentes debido a otras causas, lo que dificulta establecer una relación causal clara. Por lo tanto, es esencial continuar investigando esta condición para comprender mejor su comportamiento clínico y el impacto en la vida de estos pacientes.

Tabla 4: Resumen de las complicaciones clínicas esqueléticas y renales

Referencia	País	Número de pacientes	Mujeres (%)	Osteoporosis / Baja DMO	Fracturas	Nefrolitiasis
Tordjman et al, 2004 (41)	Israel	32 NPHPT	84%	36% osteoporosis	N/D	9%
Lowe et al, 2007 (36)	EE.UU.	37 NPHPT	95%	57% osteoporosis	11%	14%
Marques et al, 2011 (44)	Brasil	14 NPHPT	79%	N/D	21%	29%
Amaral et al, 2012 (46)	Brasil	33 NPHPT, 37 HPHPT	79%	N/D	15% NPHPT 11% HPHPT	18% NPHPT 19% HPHPT
Tuna et al, 2016 (43)	Turquía	23 NPHPT, 284 HPHPT	87%	53% osteoporosis NPHPT 44% osteoporosis HPHPT	N/D	15% NPHPT 19% HPHPT
Šiprová et al, 2016 (47)	República Checa	187 NPHPT	81%	42% disminución de la densidad mineral ósea (DMO)	N/D	4%
Pierreux et al, 2018 (45)	Bélgica	25 NPHPT, 106 HPHPT	68%	25% osteoporosis NPHPT 32% osteoporosis HPHPT	N/D	36% NPHPT 24% HPHPT
Palermo et al, 2020 (42)	Italia	47 NPHPT, 41 HPHPT	91%	47% osteoporosis en NPHPT DMO FN, LS similar en NPHPT y HPHPT TH menor en HPHPT que en NPHPT	60% HPHPT 28% NPHPT 23% controles	13% NPHPT 10% HPHPT

Abreviaturas: FN, cuello femoral; LS, columna lumbar; TH, cadera total; N/D, no disponible; EE.UU, Estados Unidos.

Nota: Tabla elaborada a partir de los datos disponibles en la Tabla 4 del artículo: Joseph L Shaker, Robert A Wermers. The Eucalcemic Patient With Elevated Parathyroid Hormone Levels (11).

8. Manejo

- Manejo Médico

El manejo médico de los pacientes con NPHPT se basa principalmente en la vigilancia clínica y el tratamiento sintomático. Es generalmente la opción de elección, ya que a la cirugía se recurre con poca frecuencia y solo en casos específicos. No obstante, el papel exacto del tratamiento farmacológico sigue siendo incierto debido a la limitada disponibilidad de estudios a largo plazo.

Monitorización y Recomendaciones Generales

Las directrices del Fourth International Workshop for the Management of Asymptomatic PHPT (59) recomiendan un seguimiento regular de los marcadores bioquímicos y de órganos finales. Esto incluye la evaluación periódica de los niveles séricos de PTH, calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, 25-OHD, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina. Además, se sugiere realizar una densitometría ósea (DXA) cada 1-2 años para monitorizar la densidad mineral ósea (DMO).

Para los pacientes en tratamiento conservador, se recomienda asegurar una adecuada reposición de vitamina D y mantener una ingesta normal de calcio, evitando restricciones innecesarias.

Tratamiento Farmacológico

Aunque el tratamiento médico no aborda la causa subyacente del exceso de secreción de PTH, ciertas intervenciones farmacológicas pueden ayudar a reducir complicaciones como la nefrolitiasis y la osteoporosis.

- **Cinacalcet y su Impacto en la Nefrolitiasis.**

El cinacalcet, un calcimimético que activa el receptor sensor de calcio en las glándulas paratiroides y el riñón, se ha utilizado en pacientes con PHPT hipercalcémico para reducir los niveles de Ca sérico.

En el contexto del NPHPT, un estudio italiano con 6 pacientes mostró que tras 10 meses de tratamiento con cinacalcet, hubo una reducción significativa en el número y tamaño de los cálculos renales. Concretamente, el número medio de cálculos pasó de $3,2 \pm 2,5$ al final del periodo sin tratamiento a $2,3 \pm 2,8$ tras el tratamiento con cinacalcet ($p = 0,019$), y el tamaño del cálculo de mayor diámetro se redujo de $0,78 \pm 0,36$ cm a $0,47 \pm 0,38$ cm ($p = 0,000$). Sin embargo, el tamaño reducido de la muestra y la falta de un diseño ciego limitan la solidez de estos hallazgos. (60)

A pesar de este indicio de posible beneficio en la nefrolitiasis, el uso de cinacalcet en NPHPT sigue siendo debatido. Su efecto en la reducción de cálculos renales no está completamente demostrado, y su empleo puede verse limitado por efectos adversos gastrointestinales y su elevado costo (61). Se requieren por lo tanto estudios más amplios y controlados para definir su papel en esta población.

- **Agentes antirresortivos para la salud ósea.**

Dado que la pérdida de densidad ósea es una preocupación en pacientes con NPHPT, se han evaluado varios tratamientos antirresortivos. Estos medicamentos no son específicos para el NPHPT, sino que están aprobados como tratamientos estándar para la osteoporosis con el fin de reducir el riesgo de fracturas en pacientes con pérdida de densidad ósea, independientemente de cuál sea su causa subyacente.

- Bisfosfonatos (ej. alendronato):

El tratamiento con bisfosfonatos, particularmente el alendronato, ha demostrado ser efectivo en la mejora de la DMO en mujeres posmenopáusicas con NPHPT. Un estudio prospectivo en 30 pacientes mostró que, tras 12 meses de tratamiento con alendronato y vitamina D, la DMO aumentó significativamente en la columna lumbar (4,7 %), el cuello femoral (2,6 %) y la cadera total (4,0 %), mientras que los pacientes que solo recibieron vitamina D experimentaron una disminución en estos parámetros (62).

Puesto que los bisfosfonatos han demostrado eficacia en el manejo de la osteoporosis en pacientes con PHPT hipercalcémico, se considera razonable su uso en NPHPT, especialmente en aquellos con osteoporosis o con un riesgo elevado de fractura según la puntuación FRAX. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre su impacto en la reducción del riesgo de fractura en esta población.

- Estrógenos:

Los estrógenos aumentan la DMO al reducir la actividad de los osteoclastos, sin alterar significativamente los niveles de calcio o PTH, por lo que podría plantearse como una opción terapéutica en mujeres posmenopáusicas con NPHPT. Sin embargo, no son un tratamiento habitual ni aceptado en esta población, ya que su uso está reservado principalmente para mujeres con menopausia precoz. Se requieren estudios adicionales para evaluar su eficacia y seguridad en este subgrupo. (63).

- Denosumab:

Por otro lado, aunque el denosumab ha mostrado beneficios en el aumento de la DMO en pacientes con PHPT hipercalcémico, su efecto en el NPHPT tampoco ha sido explorado en profundidad (64).

Conclusión

El manejo conservador del NPHPT constituye la primera línea terapéutica en estos pacientes. Si bien el cinacalcet ha mostrado cierta eficacia en la reducción de cálculos renales y los bisfosfonatos han demostrado mejorar la DMO, aún es necesario realizar estudios más amplios y de mayor duración para establecer el impacto a largo plazo de estas terapias. La elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando el perfil de riesgo del paciente y la disponibilidad de opciones terapéuticas.

- Manejo Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del NPHPT es un tema controvertido debido a la falta de consenso en sus indicaciones. A diferencia del PHPT hipercalcémico, donde la paratiroidectomía (PTX) está bien establecida en casos sintomáticos y en ciertos asintomáticos, en el NPHPT no existen criterios claros para la cirugía.

Las guías actuales, como las del Fourth International Workshop for the Management of Asymptomatic PHPT y la American Association of Endocrine Surgeons, sugieren la PTX solo en casos con progresión de la enfermedad (deterioro de la DMO, fracturas o nefrolitiasis), sin distinción entre formas hipercalcémicas y normocalcémicas (59), (65). Sin embargo, la European Society of Endocrinology recomienda la cirugía solo tras una evaluación endocrinológica especializada y cuando exista un objetivo quirúrgico claro (13).

En ausencia de consenso, la decisión debe individualizarse, teniendo en cuenta la persistencia de niveles elevados de PTH sin causas secundarias, la presencia de síntomas atribuibles a ello y los estudios de imagen que localicen la glándula afectada. Aún se requieren estudios prospectivos que evalúen los beneficios y riesgos de la paratiroidectomía en esta población específica.

Evaluación preoperatoria: pruebas de imagen

Una localización preoperatoria precisa puede facilitar una cirugía mínimamente invasiva, reduciendo el tiempo quirúrgico y disminuyendo la morbilidad postoperatoria. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de estudios de imagen en pacientes con NPHPT es limitada, ya que la mayoría de las investigaciones no aplican criterios diagnósticos estrictos y presentan un sesgo de selección al basarse en series de casos quirúrgicos.

La ecografía cervical y la gammagrafía con Tc-99m sestamibi, que son los métodos de primera línea para la detección de glándulas paratiroides hiperfuncionantes, presentan tasas de detección significativamente más bajas en el NPHPT (47), (66). En pacientes con PHPT hipercalcémico, la ecografía cervical identifica aproximadamente el 58 % de los casos, mientras que la gammagrafía alcanza un 75 %. Sin embargo, en Galicia, la alta prevalencia de bocio multinodular dificulta la identificación precisa mediante ecografía. En el NPHPT, según Cunha-Bezerra et al. (66), las tasas de detección descienden a un 22 % para la ecografía y un 11 % para la gammagrafía.

Dada la baja sensibilidad de estas técnicas convencionales, se han explorado métodos de imagen más avanzados. La tomografía computarizada de cuatro dimensiones (4D-CT) ha demostrado mayor sensibilidad en la localización de lesiones paratiroides en el contexto del NPHPT, con tasas de detección cercanas al 56%, en comparación con el 75% en pacientes hipercalcémicos (66).

Otro estudio reciente mediante la combinación de técnicas TC-99-Sestamibi SPECT/CT, informó de la localización en el 86% de los pacientes con PHPT hipercalcémico y en el 59,4% de los pacientes con NPHPT (67). Por otro lado, la tomografía por emisión de positrones con 18F-Fluorocolina (18F-FCH-PET/CT) se perfila como una técnica

prometedora en el diagnóstico de PHPT, aunque su sensibilidad en NPHPT sigue siendo inferior (33% vs. 67%) (68).

La menor eficacia de estas técnicas en el NPHPT, puede atribuirse a la mayor prevalencia de enfermedad multiglandular y al menor tamaño de los adenomas, factores que dificultan su visualización. Se ha observado que los pacientes con NPHPT requieren con mayor frecuencia la conversión de una cirugía dirigida a una exploración bilateral en comparación con aquellos con PHPT hipercalcémico (13% vs. 4%) (69).

En un estudio con 5.597 pacientes sometidos a paratiroidectomía, se utilizaron técnicas de imagen preoperatorias como ecografía, gammagrafía y tomografía computarizada para localizar las glándulas paratiroides hiperfuncionantes. A pesar de la alta tasa de localización aparentemente precisa, el 40% de los pacientes requirieron exploración bilateral del cuello (70). Este dato subraya la importancia de contar con métodos de localización más fiables, ya que en algunos casos aún es necesario recurrir a procedimientos adicionales.

En este contexto, el uso intraoperatorio de PTH (ioPTH) se ha consolidado como una herramienta clave para guiar la resección quirúrgica (71), permitiendo evaluar en tiempo real la respuesta bioquímica tras la extirpación de la glándula afectada. Si los valores de ioPTH no indican curación tras la resección inicial, se debe considerar la exploración de las cuatro glándulas para garantizar un tratamiento adecuado.

En conclusión, aunque la localización preoperatoria en el NPHPT es menos efectiva que en el PHPT hipercalcémico, la introducción de técnicas avanzadas como la 4D-CT y el 18F-FCH-PET/CT ha mejorado la identificación de lesiones paratiroides. Asimismo, el uso de ioPTH se considera esencial para optimizar los resultados quirúrgicos y reducir el riesgo de reintervención.

No obstante, la alta prevalencia de enfermedad multiglandular y la menor sensibilidad de las pruebas de imagen en este contexto siguen representando un desafío quirúrgico. Este reto se acentúa por el elevado riesgo asociado a la cirugía multiglandular, que puede derivar en hipoparatiroidismo postoperatorio, una complicación que conlleva una mayor mortalidad que el propio NPHPT según ha demostrado la literatura. Por ello, la planificación quirúrgica debe individualizarse cuidadosamente, valorando de forma crítica los riesgos de la intervención, especialmente en los casos que puedan requerir una resección más extensa.

Tabla 5: Resumen de estudios de imagen en cohortes de pacientes con NPHPT

Estudio	Población (n)	US (%)	^{99m} Tc planar/SPECT-CT(%)	^{4D} -CT(%)	¹⁸ F-Choline PET-CT(%)	Criterios diagnósticos
Šiprová et al. (47)	89	-	6	-	-	Elevada concentración de PTH con Ca sérico total normal ajustado por albúmina y Ca ionizado normal; exclusión de insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min), deficiencia de vitamina D (25-OH-D < 20 ng/mL), efectos de medicamentos.
Cunha-Bezerra et al. (66)	8	22	11	56	-	Elevada concentración de PTH con Ca sérico total normal ajustado por albúmina; exclusión de insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min), deficiencia de vitamina D (25-OH-D < 30 ng/mL), efectos de medicamentos, hipercalciuria, enfermedades gastrointestinales, hepáticas y óseas.
Musumeci et al. (67)	32	75	59	-	-	Elevada concentración de PTH con Ca sérico total normal ajustado por albúmina y Ca ionizado normal; exclusión de insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min), deficiencia de vitamina D (25-OH-D < 30 ng/mL), efectos de medicamentos.
Koumakis et al. (68)	38	-	-	-	33	Elevada concentración de PTH con Ca sérico total normal ajustado por albúmina y Ca ionizado normal; niveles séricos de base de 25-OH-D >30 ng/mL ³ , ausencia de uso de bisfosfonato, una TFG > 60 ml/min (Modificación de la fórmula de la dieta en la enfermedad renal) y la ausencia de enfermedades gastrointestinales asociadas con malabsorción.

Evolución de los niveles de PTH tras la cirugía

A diferencia del PHPT hipercalcémico, donde el objetivo principal de la paratiroidectomía es la normalización de los niveles de calcio, en el NPHPT la meta es reducir de los niveles de PTH a rangos fisiológicos. Sin embargo, los estudios indican

que estos pacientes tienen una mayor tendencia a desarrollar enfermedad persistente o recurrente tras la cirugía. [\(Tabla 6\)](#)

Sho et al. (72) reportaron que el 46.5% de los pacientes con NPHPT intervenidos continuaban con PTH elevada, lo que indica una menor tasa de curación bioquímica en comparación con el PHPT hipercalcémico. No obstante, la elevación persistente de PTH no es un fenómeno exclusivo del NPHPT. Caldwell et al. (73) describieron que, incluso en pacientes con PHPT hipercalcémico, aproximadamente un tercio presentaba niveles elevados de PTH tras una paratiroidectomía considerada exitosa. De manera similar, en una revisión realizada por de la Plaza Llamas et al.(74), encontraron que entre un 3% y un 46% de los pacientes con PHPT hipercalcémico presentaban esta alteración, con una media del 23.5%.

En este sentido, cabe destacar que en el PHPT hipercalcémico no se recomienda de forma rutinaria el control de la PTH en el postoperatorio inmediato. Esto se debe a que es frecuente observar una elevación transitoria de PTH tras una cirugía exitosa, relacionada con factores como déficit de vitamina D, enfermedad ósea activa o hiperparatiroidismo secundario previo.

Esta situación plantea un reto diagnóstico y terapéutico mayor en el NPHPT, al no existir una hipercalcemia preoperatoria cuya resolución sirva como marcador evidente de éxito quirúrgico. Desde una perspectiva clínica, la persistencia de PTH elevada tras la cirugía genera incertidumbre sobre la efectividad de la intervención y el riesgo de recurrencia a largo plazo. Por ello, es fundamental una evaluación exhaustiva de los diversos factores que pueden influir en su elevación, ya mencionados previamente como causas diferenciales de hiperparatiroidismo secundario.

Debemos así optimizar el manejo postoperatorio y establecer estrategias de seguimiento adecuadas, para determinar la evolución bioquímica y distinguir entre una respuesta tardía y una enfermedad persistente o recurrente.

Resultados esqueléticos

Se ha observado que la DMO tiende a mejorar tras una paratiroidectomía exitosa en pacientes con NPHPT, especialmente en aquellos con osteoporosis (72), (75), (76), (77).

Koumakis et al. (75) encontraron que la mejoría en la DMO un año después de la cirugía era comparable entre pacientes con PHPT y aquellos con NPHPT. Asimismo, Sho et al. (72) observaron un incremento del 5,6 % en la DMO después de más de dos años en los pacientes que lograron normalizar sus niveles de PTH tras la cirugía. No obstante, en aquellos en los que la PTH permanecía elevada, que representaban el 46,5 % del grupo estudiado, no se evidenció una mejoría.

En conclusión, aunque los datos sobre la respuesta esquelética a la paratiroidectomía en NPHPT siguen siendo limitados, la evidencia disponible sugiere que la cirugía puede mejorar la DMO, especialmente en aquellos pacientes con osteoporosis preexistente. Sin embargo, debe interpretarse con cautela el impacto atribuido exclusivamente a la intervención quirúrgica, ya que muchos de estos estudios no especifican si los pacientes

recibieron tratamientos adicionales como suplementos de vitamina D, calcio o fármacos antirresortivos, los cuales podrían haber influido en los resultados. Además, sería necesario compararlos con un grupo de pacientes no intervenidos para confirmar que la mejoría observada es significativamente mayor que la obtenida con tratamiento conservador.

Resultados en la nefrolitiasis

El impacto de la paratiroidectomía en la nefrolitiasis en pacientes con NPHPT apenas está establecido (77), (78). Traini et al. (79) evaluaron a 10 pacientes con NPHPT sometidos a PTX, de los cuales 4 no presentaban evidencia de nuevos cálculos renales, 1 tuvo persistencia y 5 mantuvieron la enfermedad estable.

Por el contrario, un estudio reciente de la Clínica Mayo señaló que los pacientes con NPHPT tenían una mayor tendencia a desarrollar nefrolitiasis sintomática tras la cirugía (46,2 %) en comparación con aquellos con hiperparatiroidismo hipercalcémico (16,2 %) (77).

Este hallazgo resulta llamativo, ya que la presencia de hipercalciuria es un criterio de exclusión para el diagnóstico de NPHPT, por lo que no se esperaría una tasa tan elevada de litiasis en estos pacientes correctamente seleccionados. Esto plantea dudas sobre la fisiopatología de la litiasis en el NPHPT o sobre la posible inclusión de casos mal clasificados.

En conclusión, aunque algunos estudios sugieren una posible mejoría en la nefrolitiasis tras la paratiroidectomía en NPHPT, la evidencia sigue siendo limitada y heterogénea, por lo que se requieren estudios con un mayor tamaño muestral y una cuidadosa selección diagnóstica para esclarecer su impacto.

Resultados en el ámbito cardiovascular

Se ha investigado el posible impacto de la PTX en factores de riesgo cardiovascular en pacientes con NPHPT. Beysel et al. (80) reportaron una reducción en la presión arterial, el colesterol total y la resistencia a la insulina (HOMA-IR) tras la cirugía, hallazgos que han sido respaldados por otros estudios de menor tamaño (81).

Sin embargo, la evidencia sigue siendo contradictoria. Aunque algunos estudios han sugerido una mejoría en la homeostasis de la glucosa tras la cirugía en NPHPT, un análisis más detallado no encontró cambios significativos en los niveles de HbA1c ni en la función de las células beta pancreáticas en pacientes con prediabetes, lo que sugiere un impacto limitado en estos parámetros metabólicos (81).

Dada la falta de evidencia concluyente y la heterogeneidad de los resultados, las guías más recientes sobre el manejo del hiperparatiroidismo asintomático no recomiendan la paratiroidectomía con el propósito de reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con NPHPT (59). Se requieren estudios adicionales con un mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo para esclarecer su impacto en estos parámetros.

Resultados en la calidad de vida

La evidencia sobre el impacto de la paratiroidectomía en la calidad de vida de pacientes con NPHPT es limitada. Un estudio basado en el cuestionario SF-36 v.2 mostró mejoras en ciertos dominios tras la cirugía, con una reducción de la ansiedad a los tres meses y mejoría en la sensación de sed y fatiga hasta los doce meses posteriores a la intervención (58).

Sin embargo, la ausencia de un grupo control en la mayoría de las series quirúrgicas dificulta la interpretación de estos hallazgos. Además, los estudios observacionales tienden a reportar mayores mejoras en la calidad de vida en comparación con los ensayos aleatorizados, lo que sugiere la posible influencia de sesgos (58).

Por tanto, aunque algunos datos sugieren un posible beneficio sintomático tras la paratiroidectomía en NPHPT, la evidencia sigue siendo insuficiente para establecer recomendaciones firmes en este ámbito.

Tabla 6: Resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes con NPHPT

Autor	Año	País del Estudio	Tamaño del Cohorte (n)	Edad (años)	Mujeres (%)	Enfermedad Multiglandular (%)	Seguimiento (meses)	Recurrencia/ Enfermedad Persistente (%)	Efecto sobre la Densidad Mineral ósea (DMO)	Nefrolitiasis	Calidad de Vida (QoL)
Sho et al. (72)	2019	EE. UU.	71	67	88.7	53.5	6	46.5	+2.6% en la cohorte general; +5.6% in pts con PTH normalizada	N/D	N/D
Koumakis et al. (76)	2013	Grecia	39	64.0 ± 10.1	92.3	28.2	12	0	Columna lumbar (+2.3%) y cuello femoral (+1.9%)	N/D	N/D
Lui et al. (77)	2023	EE. UU.	68	60	87	31	24–28	25	Columna lumbar (+1.84%) y cadera total (+1.64%)	N/D	N/D
Armstrong et al. (78)	2023	EE. UU.	49	67.3 ± 9	82.1	64.1	8.8	18.8	Aumento en DMO (4 ± 11.9)	46.2% de recurrencia en pacientes con nefrolitiasis preoperatoria (6/13)	N/D
Pandian et al. (79)	2019	EE. UU.	733	61.3 ± 11.9	81.4	43.1	N/D	8.7 (54.4% sin datos de PTH postoperatoria)	N/D	N/D	N/D

Traini et al. (80)	2018	Italia	154	59 ± 12.1	86.7	13	72.9 ± 46.8	3.1	Mejora en 5/12 en varios sitios óseos	No mayor evidencia de cálculos renales en 4/10 pts, persistencia en 1 y estabilidad en 5.	N/D
Bannani et al. (58)	2018	Reino Unido	32	70	71.8	40.3	36	0	No se observó cambio significativo	N/D	Mejoría en componente físico (SF-36) y en 2 síntomas no específicos; sin cambio en componente mental

9. Caso clínico

Motivo de consulta

Paciente de 55 años derivada a consulta de Endocrinología en septiembre de 2024 desde Urología, en el contexto de estudio por litiasis renal incidental.

Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas
- Cirugía de varices
- Dislipemia

Antecedentes familiares

Padre con urolitiasis, intervenido quirúrgicamente.

Tratamiento habitual

Suplementación con vitamina D, sin datos concretos sobre dosis ni duración.

Enfermedad actual

Durante una ecografía abdominal de control por un quiste hepático, se identificaron dos litiasis en el grupo pielocalicial derecho (una de 11 mm y otra de 5 mm), sin repercusión sobre la vía urinaria.

La paciente refiere un único episodio de cólico renal derecho años atrás, además de una infección del tracto urinario (ITU) el año previo a la consulta. Refiere también una ingesta hídrica escasa.

- Exploración física: anodina.
- 1ª Analítica: sin datos reseñables.
- Rx abdomen: Litiasis radiopacas en riñón derecho.

- Se realiza litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) en enero de 2025, persistiendo parcialmente la litiasis media derecha tras el procedimiento. La paciente permanece asintomática.

Estudios realizados

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Función renal (TFG)	85 ml/min/1,73 m ²	>60 ml/min/1,73 m ²
Calcio sérico total *	9.6 mg/dl	8.5–10.1 mg/dl
Fósforo	3.5 mg/dl	2.7–4.5 mg/dl
Calciuria 24 h	328 mg/día	<250–300 mg/día (mujer)
PTH intacta (PTHi)	109 pg/ml	18–80.1 pg/ml
Vitamina D	27.8 ng/ml	30–50 ng/ml

* Sin datos de albúmina ni proteínas totales

Ante estos hallazgos, desde el Servicio de Urología se establece un diagnóstico inicial de **Hiperparatiroidismo primario normocalcémico (NPHPT)**, por lo que se solicita una gammagrafía paratiroidea.

Gammagrafía paratiroidea con SPECT/TC

Se observa una formación nodular extratiroidea caudal al lóbulo tiroideo izquierdo, con lavado rápido del trazador en fase tardía, lo cual es atípico en lesiones paratiroideas. Se describe como “posible adenoma paratiroideo inferior izquierdo de lavado rápido”, pendiente de confirmación con estudios dirigidos.

Valoración Endocrinológica y Seguimiento

Se identifican como posibles causas secundarias del cuadro:

- Déficit leve de vitamina D
- Hipercalciuria
- Posible baja ingesta de calcio

Se inicia tratamiento con suplemento diario de calcio y vitamina D durante tres meses.

Resultados tras suplementación:

- Ca total: 9.8 mg/dl (albúmina 4.6) → Ca corregido: 9.32 mg/dl
- Vitamina D: 34.2 ng/ml
- PTHi: 105.4 pg/ml
- Calciuria en 24 h: 309.4 mg/día

Aunque generalmente la normalización de la PTH no suele verse antes de 6 meses, se realiza **test de Hidroclorotiazida** (25 mg cada 12 h durante 15 días) para valorar la respuesta de la PTH ante la corrección de la hipercalciuria. (manteniendo el suplemento de vitamina D y calcio).

Resultados post-test:

- Ca total: 9.8 mg/dl (albúmina 4.5) → Ca corregido: 9.4 mg/dl
- PTHi: 97.7 pg/ml

Aunque la PTH disminuyó ligeramente, no se normalizó. Según la interpretación clásica del test, esto podría apoyar el diagnóstico de NPHPT; sin embargo, siguiendo la interpretación más utilizada, la ausencia de hipercalcemia permite descartar una hiperfunción paratiroidea autónoma.

Analítica más reciente

- Ca total: 9.6 mg/dl (albúmina 4.3) → Ca corregido: 9.36 mg/dl
- Vitamina D: 43.9 ng/ml
- PTHi: 86.1 pg/ml

Discusión

- Ausencia de hipercalcemia corregida.
- Antecedentes familiares de litiasis, que sugieren posible hipercalciuria idiopática.
- Gammagrafía con hallazgos atípicos.
- Paciente asintomática y sin tratamientos urológicos activos.
- Mejoría progresiva de la PTH, casi normalizada en última analítica.

Juicio clínico

El servicio de Endocrinología mantiene el diagnóstico de **Hiperparatiroidismo secundario (SHPT)**, considerando:

- Insuficiencia de vitamina D (actualmente corregida).
- Hipercalciuria, probablemente idiopática.

Plan asistencial

Se indica seguimiento con controles analíticos periódicos y reevaluación de la imagen paratiroidea.

Por el momento, se desestima la necesidad de intervención quirúrgica.

10. Discusión

En las últimas décadas, el NPHPT ha emergido como una entidad diagnóstica reconocida, aunque aún poco comprendida. Su identificación ha sido favorecida por el aumento de solicitudes de PTH en analíticas rutinarias, lo que ha llevado a una mayor detección de pacientes con niveles elevados de PTH pero con valores normales de Ca sérico. Sin embargo, este fenómeno ha planteado importantes dudas clínicas, ya que en muchos casos no se realiza inicialmente un diagnóstico diferencial completo que descarte causas secundarias de esta elevación.

Actualmente, el NPHPT se considera un diagnóstico de exclusión. La necesidad de descartar factores como deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal crónica, hipercalciuria o el uso de ciertos fármacos es fundamental para evitar clasificaciones erróneas. Esta exigencia diagnóstica, unida a la ausencia de guías estandarizadas y consensuadas para su manejo, ha contribuido a que su abordaje sea muy heterogéneo entre profesionales sanitarios.

La bibliografía revisada refleja una variabilidad significativa en la expresión clínica del NPHPT, desde pacientes completamente asintomáticos hasta otros con pérdida de densidad mineral ósea, litiasis renal u otras posibles complicaciones asociadas. Esta disparidad complica la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en ausencia de hiperparatiroidismo clásico o de síntomas evidentes.

Los estudios coinciden en que aún no está claro si el NPHPT representa una forma inicial del hiperparatiroidismo clásico o si constituye una entidad clínica independiente con un comportamiento propio. Algunos pacientes evolucionan hacia la hipercalcemia con el tiempo, mientras que otros permanecen estables durante años, lo que obliga a una vigilancia estrecha y prolongada.

En este contexto, resulta esencial un enfoque multidisciplinar en la evaluación de estos pacientes, que contemple no solo los aspectos bioquímicos, sino también los datos clínicos, densitometría ósea, historia de litiasis y riesgo cardiovascular. La implicación coordinada de distintos niveles asistenciales, comenzando por atención primaria, donde con frecuencia se detecta la elevación de PTH, y continuando con atención especializada, es clave para asegurar una valoración integral y evitar tanto infradiagnósticos como tratamientos innecesarios.

Por el momento, no existe una indicación clara de tratamiento médico dirigido específicamente a reducir la PTH en pacientes con NPHPT. El manejo conservador se basa en la vigilancia periódica de parámetros bioquímicos y de la densidad mineral ósea, así como en la aplicación de medidas preventivas individualizadas según la situación clínica de cada paciente, con el objetivo de evitar posibles complicaciones como la osteoporosis o la litiasis renal.

Tras una adecuada evaluación preoperatoria con los estudios de imagen pertinentes, el tratamiento quirúrgico puede considerarse en casos seleccionados. No obstante, los criterios actuales no son directamente extrapolables del hiperparatiroidismo clásico, lo que aumenta la incertidumbre en cuanto a la selección de candidatos y los posibles beneficios de la cirugía en este contexto.

En definitiva, el manejo del NPHPT representa un reto diagnóstico y terapéutico. El reconocimiento de su existencia ha generado un interés creciente, pero al mismo tiempo exige una mayor uniformidad en los criterios diagnósticos, estudios longitudinales que clarifiquen su evolución natural, y ensayos que determinen la eficacia y la necesidad real de las intervenciones terapéuticas en esta población.

11. Conclusiones

- El NPHPT es un fenotipo reconocido que podría representar una forma temprana del PHPT.
- El diagnóstico requiere niveles elevados de PTH con calcio total e ionizado persistentemente normales, comprobados al menos dos ocasiones a lo largo de varios meses.
- Se debe excluir rigurosamente cualquier causa secundaria, siendo las más frecuentes la deficiencia de vitamina D y calcio y la insuficiencia renal.
- Aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos, no siempre es una condición indolente. Puede asociarse a complicaciones como pérdida de densidad mineral ósea o nefrolitiasis.
- No existe un tratamiento médico específico, por lo que se recomienda un manejo conservador orientado a la prevención de complicaciones, asegurando además la corrección del déficit de vitamina D y una ingesta adecuada de calcio.
- El tratamiento quirúrgico debe reservarse para casos seleccionados y siempre tras una valoración individualizada.
- Algunos pacientes progresan hacia la hipercalcemia, lo que justifica un seguimiento prolongado.
- Un abordaje multidisciplinar y coordinado entre atención primaria y especializada es clave para evitar errores diagnósticos y terapéuticos.

12. Bibliografía

1. Liu Y, Sinha Gregory N, Andreopoulou P, Kashyap S, Cusano N. Approach to the Patient: Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 25 de septiembre de 2024;dgae659.
2. Willey JZ, Moon YP, Husain SA, Elkind MSV, Sacco RL, Wolf M, et al. Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study. Shimosawa T, editor. *PLOS ONE.* 15 de enero de 2020;15(1):e0226509.
3. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem.* julio de 2011;44(10-11):849-52.
4. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de febrero de 2009;94(2):335-9.
5. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2013;98(7):2734-41.
6. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de abril de 2020;105(4):e1171-86.
7. Rosário P, Calsolari M. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism in Adults Without a History of Nephrolithiasis or Fractures: A Prospective Study. *Horm Metab Res.* abril de 2019;51(04):243-7.
8. Palermo A, Jacques R, Gossiel F, Reid DM, Roux C, Felsenberg D, et al. Normocalcaemic hypoparathyroidism: prevalence and effect on bone status in older women. The OPUS study. *Clin Endocrinol (Oxf).* junio de 2015;82(6):816-23.
9. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *JBMR Plus.* 1 de agosto de 2020;4(8):e10391.
10. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 16 de noviembre de 2022;66(5):666-77.
11. Shaker JL, Wermers RA. The Eucalcemic Patient With Elevated Parathyroid Hormone Levels. *J Endocr Soc.* 1 de abril de 2023;7(4):bvad013.
12. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 1 de noviembre de 2022;37(11):2293-314.

13. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol*. 1 de febrero de 2022;186(2):R33-63.
14. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de abril de 2005;90(4):2122-6.
15. Aguilar A, Gifre L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodríguez-García M, Massó E, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. *Front Physiol*. 5 de junio de 2023;14:1177829.
16. Kritmetapak K, Pongchaiyakul C. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *Int J Nephrol*. 17 de septiembre de 2019;2019:1-9.
17. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de octubre de 2014;99(10):3570-9.
18. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 1 de noviembre de 2001;38(6):608-23.
19. Makras P, Polyzos SA, Papatheodorou A, Kokkorus P, Chatzifotiadis D, Anastasilakis AD. Parathyroid hormone changes following denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. octubre de 2013;79(4):499-503.
20. Waring R. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* [Internet]. 2006; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495394/>.
21. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. Alterations in Parathyroid Dynamics in Lithium-Treated Subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de septiembre de 1997;82(9):2844-8.
22. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics alter the diurnal rhythm of endogenous parathyroid hormone secretion. A randomized-controlled study on the effects of loop- and thiazide-diuretics on the diurnal rhythms of calcitropic hormones and biochemical bone markers in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest*. septiembre de 2001;31(9):764-72.
23. Mifsud S, Montanaro G, Craus S, Mifsud EL, Gruppetta M. Thiazide diuretics and primary hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med*. 2 de diciembre de 2023;84(12):1-8.
24. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and

- biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med.* 19 de agosto de 2001;250(2):144-53.
25. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. *J Intern Med.* febrero de 2005;257(2):176-84.
 26. Hinson AM, Wilkerson BM, Rothman-Fitts I, Riggs AT, Stack BC, Bodenner DL. Hyperparathyroidism Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitors Independent of Concurrent Bisphosphonate Therapy in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* octubre de 2015;63(10):2070-3.
 27. Vinke JSJ, Heerspink HJL, de Borst MH. Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on mineral metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2019;28(4). Disponible en: https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/fulltext/2019/07000/effects_of_sodium_glucose_cotransporter_2.7.aspx
 28. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 de enero de 2010;112(1):1-10.
 29. Mingione A, Maruca K, Chiappori F, Pivari F, Brasacchio C, Quirino T, et al. High parathyroid hormone concentration in tenofovir-treated patients are due to inhibition of calcium-sensing receptor activity. *Biomed Pharmacother.* 1 de enero de 2018;97:969-74.
 30. Burckhardt PM, Singer FR, Potts Jr JT. Parathyroid function in patients with Paget's disease treated with salmon calcitonin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 de enero de 1973;2(1):15-22.
 31. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for Secondary Hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1 de enero de 1973;52(1):134-42.
 32. Verly E, Lapauw B, Verroken C. Evaluation of the Thiazide Challenge Test to Differentiate Primary From Hypercalciuria-Related Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de marzo de 2025;110(3):e783-90.
 33. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun.* 16 de octubre de 2019;10(1):4693.
 34. Lecoq A, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, Dupeux M, Rothenbuhler A, Lambert B, et al. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 1 de julio de 2020;35(7):1263-73.
 35. Wu C, Gillis A, Lindeman B, Chen H, Fazendin J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: From pathophysiology to clinical management. *Am J Surg.* septiembre de 2024;235:115812.

36. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de agosto de 2007;92(8):3001-5.
37. Vincent A, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, Khosla S. Effect of estrogen replacement therapy on parathyroid hormone secretion in elderly postmenopausal women. *Menopause* [Internet]. 2003;10(2). Disponible en: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2003/10020/effect_of_estrogen_replacement_therapy_on.9.aspx
38. Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 1994;79(1):211-6.
39. Díaz-Soto G, Romero E, Castrillón J, Jauregui O, de Luis Román D. Clinical expression of calcium sensing receptor polymorphism (A986S) in normocalcemic and asymptomatic hyperparathyroidism. *Horm Metab Res.* 2016;48(03):163-8.
40. Xiangbing Wang, Lingqiong Meng, Chi Su, Sue A. Shapses. Low Free (But Not Total) 25-Hydroxyvitamin D Levels in Subjects with Normocalcemic Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2020;26(2):174-8.
41. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* diciembre de 2004;117(11):861-3.
42. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, et al. Clinical, Biochemical, and Radiological Profile of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2020;105(7):e2609-16.
43. Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M, Demirci T, Doğan BA, Küçükler K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 1 de mayo de 2016;34(3):331-5.
44. Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rêgo D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* junio de 2011;55(5):314-7.
45. Pierreux J, Bravenboer B, Velkeniers B, Unuane D, Andreescu CE, Vanhoeij M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a comparison with the hypercalcemic form in a tertiary referral population. *Horm Metab Res.* 2018;50(11):797-802.
46. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone? *J Osteoporos.* 2012;2012:1-4.
47. Šiprová H, Fryšák Z, Souček M. Primary Hyperparathyroidism, With A Focus On Management Of The Normocalcemic Form: To Treat Or Not To Treat? *Endocr Pract.* 1 de marzo de 2016;22(3):294-301.

48. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, et al. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de junio de 2015;100(6):2420-4.
49. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1 de mayo de 2010;162(5):925-33.
50. Koubaity O, Mandry D, Nguyen-Thi PL, Bihain F, Nomine-Criqui C, Demarquet L, et al. Coronary artery disease is more severe in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* enero de 2020;167(1):149-54.
51. Mesquita PN, Dornelas Leão Leite AP, Das Chagas Crisostomo S, Veras Filho E, Da Cunha Xavier L, Bandeira F. Evaluation of coronary calcium score in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Vasc Health Risk Manag.* junio de 2017;Volume 13:225-9.
52. Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Elbuken G, Karaca Z, Kelestimur F. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* octubre de 2012;42(2):419-22.
53. Temizkan S, Kocak O, Aydin K, Ozderya A, Arslan G, Yucel N, et al. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Insulin Resistance 1. *Endocr Pract.* 1 de enero de 2015;21(1):23-9.
54. Hagström E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 1 de julio de 2006;155(1):33-9.
55. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, Karatas S, Kuzu I, Dogan Cakir S, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J.* 2016;63(2):111-8.
56. Karras SN, Koufakis T, Tsekmekidou X, Antonopoulou V, Zebekakis P, Kotsa K. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 27 de enero de 2025];160. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107985>
57. Voss L, Nóbrega M, Bandeira L, Griz L, Rocha-Filho PAS, Bandeira F. Impaired physical function and evaluation of quality of life in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Bone.* 1 de diciembre de 2020;141:115583.
58. Bannani S, Christou N, Guérin C, Hamy A, Sebag F, Mathonnet M, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and non-specific symptoms in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1 de febrero de 2018;105(3):223-9.
59. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism:

Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de octubre de 2014;99(10):3561-9.

60. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, Romano G, Ponchietti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Arch Ital Urol Androl.* 2015;87(1):66-71.
61. Belozeroff V, Chertow GM, Graham CN, Dehmel B, Parfrey PS, Briggs AH. Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. *Value Health.* 1 de diciembre de 2015;18(8):1079-87.
62. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, Campagna G, Cianni R, Pasqualini V, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 1 de abril de 2015;26(4):1295-302.
63. Leslie SW, Levine SN. Normocalcemic Hyperparathyroidism. *StatPearls Internet [Internet].* 4 de enero de 2024; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555967/>
64. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 de mayo de 2020;8(5):407-17.
65. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 1 de octubre de 2016;151(10):959-68.
66. Cunha-Bezerra P, Vieira R, Amaral F, Cartaxo H, Lima T, Montarroyos U, et al. Better performance of four-dimension computed tomography as a localization procedure in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 1 de agosto de 2018;62(4):493-8.
67. Musumeci M, Pereira LV, San Miguel L, Cianciarelli C, Vazquez EC, Mollerach AM, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: 99mTc SestaMibi SPECT/CT results compare with hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 de junio de 2022;96(6):831-6.
68. Koumakis E, Gauthé M, Martinino A, Sindayigaya R, Delbot T, Wartski M, et al. FCH-PET/CT in Primary Hyperparathyroidism With Discordant/Negative MIBI Scintigraphy and Ultrasonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de agosto de 2023;108(8):1958-67.
69. Trinh G, Rettig E, Noureldine SI, Russell JO, Agrawal N, Mathur A, et al. Surgical Management of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism and the Impact of Intraoperative Parathyroid Hormone Testing on Outcome. *Otolaryngol Neck Surg.* 1 de octubre de 2018;159(4):630-7.
70. Kiernan CM, Wang T, Perrier ND, Grubbs EG, Solórzano CC. Bilateral Neck Exploration for Sporadic Primary Hyperparathyroidism: Use Patterns in 5,597 Patients Undergoing Parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality

- Improvement Program. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2019;228(4). Disponible en: https://journals.lww.com/journalacs/fulltext/2019/04000/bilateral_neck_exploration_for_sporadic_primary.60.aspx
71. Graves CE, McManus CM, Chabot JA, Lee JA, Kuo JH. Biochemical Profile Affects IOPH Kinetics and Cure Rate in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1 de febrero de 2020;44(2):1.
 72. Sho S, Kuo EJ, Chen AC, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. Biochemical and Skeletal Outcomes of Parathyroidectomy for Normocalcemic (Incipient) Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 1 de febrero de 2019;26(2):539-46.
 73. Caldwell M, Laux J, Clark M, Kim L, Rubin J. Persistently Elevated PTH After Parathyroidectomy at One Year: Experience in a Tertiary Referral Center. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de octubre de 2019;104(10):4473-80.
 74. de la Plaza Llamas R, Ramia Ángel JM, Arteaga Peralta V, García Amador C, López Marcano AJ, Medina Velasco AA, et al. Elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 de marzo de 2018;275(3):659-69.
 75. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone Mineral Density Evolution After Successful Parathyroidectomy in Patients With Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de agosto de 2013;98(8):3213-20.
 76. Lui MS, Clemente-Gutierrez U, Vodopivec DM, Chang SL, Shirali AS, Huang BL, et al. Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism is Associated with Improved Bone Mineral Density Regardless of Postoperative Parathyroid Hormone Levels. *World J Surg*. 1 de febrero de 2023;47(2):1.
 77. Armstrong VL, Hangge PT, Butterfield R, Norain A, Wasif N, Stucky CCH, et al. Phenotypes of primary hyperparathyroidism: Does parathyroidectomy improve clinical outcomes for all? *Surgery*. 1 de enero de 2023;173(1):173-9.
 78. Pandian TK, Lubitz CC, Bird SH, Kuo LE, Stephen AE. Normocalcemic hyperparathyroidism: A Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program analysis. *Surgery*. 1 de enero de 2020;167(1):168-72.
 79. Traini E, Bellantone R, Tempera SE, Russo S, De Crea C, Lombardi CP, et al. Is parathyroidectomy safe and effective in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism? *Langenbecks Arch Surg*. 1 de mayo de 2018;403(3):317-23.
 80. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, Apaydin M, Kan S, Ozbek M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord*. 8 de mayo de 2019;19(1):106.
 81. Karras S, Annweiler C, Kiortsis D, Koutelidakis I, Kotsa K. Improving Glucose Homeostasis after Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism with Co-Existing Prediabetes. *Nutrients*. 2020;12(11).

