

Suplementación de calcio y vitamina D en paciente en tratamiento con ácido zoledrónico

HERNÁNDEZ SÁNCHEZ M., TITOS ARCOS J. C., LEÓN VILLAR J.

Hospital José María Morales Meseguer (Murcia, España)

Fecha de recepción: 25/08/2025 Fecha de aceptación: 25/09/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2026000400007>

RESUMEN

Antecedentes. Los bifosfonatos son uno de los principales fármacos utilizados para el tratamiento de las complicaciones óseas en pacientes oncohematológicos. Las guías clínicas recomiendan la suplementación de calcio y vitamina D en estos casos para paliar la posible depleción secundaria a los bifosfonatos.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 130 pacientes que recibieron ácido zoledrónico entre marzo 2024 y mayo 2024 con el objetivo de analizar la adecuación de las prescripciones a las recomendaciones de suplementación de calcio y vitamina D.

Resultados. El principal tumor detectado fue el cáncer de mama (86,9%). De forma global, el 75,4% presentaba afectación ósea y el resto se incluyó por hipercalcemia inducida por tumor.

Respecto a la suplementación, el 53,8% fueron adherentes a calcio y vitamina D, el 15,4% no adherentes y el 30,8% no tenían prescripción. Entre estos últimos, el 52,5% presentó descenso del calcio (incluyendo 3 casos de hipocalcemia) y no se evaluaron niveles de vitamina D en ningún paciente.

Conclusiones. El ácido zoledrónico ayuda a prevenir complicaciones óseas en pacientes oncológicos, pero puede causar hipocalcemia. Las guías recomiendan suplementar con calcio y vitamina D, aunque suele existir baja adherencia o falta de prescripción. Ante este riesgo, el farmacéutico desempeña un papel esencial en identificar pacientes vulnerables y alertar a los especialistas.

Palabras clave: Ácido zoledrónico, suplementos, calcio, hipocalcemia.

Calcium and vitamin D supplementation in a patient undergoing treatment with zoledronic acid

ABSTRACT

Background. Bisphosphonates are one of the main drugs used to treat bone complications in patients with oncohematological conditions. Clinical guidelines recommend calcium and vitamin D supplementation in these cases to alleviate potential depletion secondary to bisphosphonates.

Materials and methods. A retrospective study was conducted involving 130 patients who received zoledronic acid between March 2024 and May 2024. The aim was to analyze the adequacy of prescriptions with recommendations for calcium and vitamin D supplementation.

Results. The main tumor detected was breast cancer (86.9%). Overall, 75.4% had bone involvement, and the remainder were included due to tumor-induced hypercalcemia. Regarding supplementation, 53.8% were compliant with calcium and vitamin D, 15.4% were non-compliant, and 30.8% had no prescription. Among the latter, 52.5% had decreased calcium levels (including 3 cases of hypocalcemia), and no vitamin D levels were assessed in any patient.

Conclusions. Zoledronic acid helps prevent bone complications in cancer patients, but it can cause hypocalcemia. Guidelines recommend calcium and vitamin D supplementation, although adherence to these medications is often low or prescription is underestimated. Given this risk, pharmacists play an essential role in identifying vulnerable patients and alerting specialists.

Keywords: Zoledronic acid, supplements, calcium, hypocalcemia.

INTRODUCCIÓN

Una metástasis en una diseminación de células cancerosas desde el lugar donde se formó el tumor primario por primera vez hacia otra parte del cuerpo. Esta migración se produce por diferentes mecanismos: vía hematógena, linfática o por contigüidad¹. En concreto, el tejido óseo se sitúa en la tercera posición de metástasis, solo por detrás del pulmón e hígado, destacando en el cáncer de mama (73%), próstata (68%), tiroides (42%), pulmón (36%) y riñón (35%)², sin olvidar enfermedades hematológicas donde destaca el mieloma múltiple (95%)³. En la tabla 1 se muestran las zonas más comunes de diseminación del tumor en los diferentes tipos de cáncer.

Tabla 1: Principales zonas de metástasis en los diferentes tipos de tumores⁴.

TIPO DE TUMOR	ZONAS HABITUALES DE METÁSTASIS
Colon, estómago, ovario, páncreas, recto	Hígado, peritoneo, pulmón
Melanoma	Cerebro, hígado, hueso, músculo, piel, pulmón
Próstata	Glándula suprarrenal, hígado, hueso, pulmón
Pulmón, riñón	Cerebro, glándula suprarrenal, hueso, hígado, pulmón
Mama	Cerebro, hígado, hueso, pulmón
Tiroides, vejiga	Hígado, hueso, pulmón
Útero	Hígado, hueso, peritoneo, pulmón, vagina

Las metástasis óseas son una complicación habitual en pacientes oncológicos y hematológicos que tiene un impacto importante en el bienestar físico y emocional así como en la supervivencia y calidad de vida de estos debido a eventos relacionados como dolor óseo, compresión medular, hipercalcemia u otras complicaciones esqueléticas⁵.

El objetivo del tratamiento de las metástasis óseas se basa en tratar la sintomatología y evitar la progresión de la enfermedad. Además de la radioterapia, la inmunoterapia y la quimioterapia, la administración de otros fármacos como el denosumab y los bifosfonatos han mostrado eficacia en la prevención de hipercalcemias en este grupo de pacientes, siendo el ácido zoledrónico el más utilizado³.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano con gran afinidad y especificidad por una proteína llamada RANKL, esencial para la actividad de los osteoclastos. Cuando el fármaco se une a dicha proteína, impide que la unión del ligando del Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANKL) a RANK (proteína de la superficie de los osteoclastos) dando lugar a la reducción del número y la función de los

osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea producida por el cáncer⁶.

Por otro lado, los bifosfonatos son inhibidores de la resorción ósea osteoclástica. Su afinidad por el tejido óseo se debe a la elevada afinidad que presenta por el hueso mineralizado aunque el mecanismo por el que se inhibe este proceso aún no está definido de forma clara. Sin embargo, esta no es su única actividad puesto que también presenta la capacidad de inhibir la proliferación osteoblástica. Ambas actividades le confieren propiedades antitumorales que favorecen la eficacia del fármaco en el tratamiento de metástasis óseas⁷.

La dosis de ácido zoledrónico se ajusta según la función renal del paciente. En caso de insuficiencia renal de leve a moderada (filtrado glomerular: 30-60 mL/min) se recomiendan las pautas mostradas en la tabla 2. Pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 mL/min no requieren modificación de dosis. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni en pacientes ancianos.

Tabla 2. Ajuste de dosis de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal (7).

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis recomendada
60	4 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3 mg

En cuanto a la seguridad de estos fármacos, en concreto del ácido zoledrónico, se han descrito casos de hipocalcemia de gravedad variable: desde leves hasta potencialmente mortales, con sintomatología como arritmias cardíacas o afectación neurológica aunque generalmente suelen ser leves sin presentar repercusión clínica ya que como mecanismo compensatorio se produce un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) disminuyendo la excreción renal y aumentando la absorción intestinal de calcio. Sin embargo, no hay exención de toxicidad grave por lo que tanto las sociedades científicas como la ficha técnica del fármaco recomiendan un adecuado aporte de calcio y vitamina D en aquellos pacientes que reciben ácido zoledrónico^{8,7}.

Una de las principales causas de ineficacia de los tratamientos es la falta de adherencia lo que, junto con la deficiencia de prescripción de estos suple-

mentos en paciente en tratamiento con bifosfonatos, puede tener un impacto negativo en la salud de los pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar las prescripciones de calcio y vitamina D en pacientes oncohematológicos con metástasis óseas en tratamiento con ácido zoledrónico y estudiar el impacto de la ausencia de dicha suplementación a nivel analítico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal observacional retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel desde marzo de 2024 hasta mayo 2024.

Como práctica habitual, el farmacéutico oncohematológico realiza la validación farmacéutica del ácido zoledrónico (indicación, dosis, posología, dilución, velocidad de administración). Aprovechando esta actividad, se revisaron las prescripciones electrónicas de los pacientes que recibían el bifosfonato comprobando si se les había pautado suplementos de calcio y vitamina D y, en caso negativo, estudiando la causa así como la adecuación de la dosis de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal.

En los casos en los que se observó ausencia de prescripción de los suplementos y no se detectaron motivos que lo justificase como hipercalcemia o afectación renal, se comunicó al médico responsable con el objetivo de subsanarlo.

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de neoplasia, afectación ósea, prescripción de calcio y vitamina D y niveles analíticos de ambos, nº de pacientes con $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ y ajuste de dosis si fuese necesario y adherencia al tratamiento. Se registraron en una base de datos Excel® anonimizada.

Para analizar la adherencia a estos suplementos, se consultó el registro de dispensaciones realizadas en la oficina de farmacia, las cuales reflejan de forma fiable la periodicidad de retirada de medicación por parte del paciente. Se consideró buena adherencia terapéutica si el paciente retiró de la oficina de farmacia más del 80% de la medicación, ya que la OMS estableció que cumplimientos inferiores a dicha cifra se asocian a baja adherencia y peores resultados en salud⁹.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica y receta electrónica de Selene® y del programa de prescripción y validación electrónica Farmis-Oncofarm®.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 130 pacientes con una mediana de edad de 59 años (31 – 83 años) siendo el 90,8% mujeres.

Los tipos de neoplasias que presentaron los pacientes fueron las siguientes: cáncer de mama (86,9%), mieloma múltiple (6,2%), cáncer de pulmón (2,3%) y otros tumores (4,6%).

El 75,4% de los pacientes presentaron afectación ósea, siendo esta la indicación por la que se pautó el bifosfonato, mientras que el 24,6% restante no, estando incluidos en el grupo de financiación “hipercalcemia inducida por tumor”.

En cuanto al tratamiento domiciliario con calcio y vitamina D, se obtuvieron los siguientes resultados:

- El 30,8% (40 pacientes) no presentaron prescripción de calcio ni vitamina D.

- El 53,8% (70 pacientes) tenían prescripción en receta electrónica de calcio y vitamina D que se retiraba de forma periódica de la oficina de farmacia mostrando una correcta adherencia.

- El 15,4% (20 pacientes) tenían prescripción en receta electrónica de calcio y vitamina D pero no fueron adherentes (<80% de la recogida de medicación en oficina de farmacia).

Tras analizar las causas de la falta de suplementación en los 40 pacientes indicados anteriormente, se obtuvieron las siguientes afirmaciones:

- En el 47,5% (19 pacientes) el calcio plasmático se mantuvo constante a pesar de la ausencia de suplementación.

- El 52,5% restante (21 pacientes) sufrieron disminución del nivel de calcio presentando hipocalcemia 3 pacientes (7,5%), a pesar de encontrarse dentro del rango de valores analíticos recomendados (8,8–10,6 mg/dL) de forma previa al inicio de tratamiento con zoledronato.

- No se solicitó analizar el nivel plasmático de vitamina D en ningún paciente, por lo que no disponemos de datos.

Los niveles séricos de calcio se pueden consultar en la tabla 3, donde se indica también si los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

Por otro lado, 12 pacientes (9,2%) presentaron un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, criterio de necesidad de ajuste de dosis por alteración de la función renal según ficha técnica. En la mayoría de estos casos se había realizado el ajuste en dosis previas (91,7%). Se realizó intervención farmacéutica para modificar la dosis en el paciente restante (8,3%), comunicándolo directamente al médico prescriptor.

Tabla 3. Niveles séricos de calcio según prescripción de suplementos de calcio y vitamina D.

Nº PACIENTE	CALCIO	VITAMINA D	NIVEL SÉRICO DE CALCIO	Nº PACIENTE	CALCIO	VITAMINA D	NIVEL SÉRICO DE CALCIO
1	SI	SI	9,2	46	NO	NO	9,3
2	NO	NO	9,3	47	SI	SI	9,1
3	SI	SI	8,8	48	SI	SI	7,9
4	SI	SI	9,6	49	SI	SI	9,2
5	SI	SI	8,8	50	SI	SI	9,8
6	SI	SI	10	51	SI	SI	9,4
7	SI	SI	9,1	52	SI	SI	9,3
8	SI	SI	8,9	53	NO	NO	10,3
9	NO	NO	8,7	54	NO	NO	9,1
10	SI	SI	9,3	55	SI	SI	8,8
11	SI	SI	9	56	SI	SI	9,7
12	NO	SI	10,2	57	SI	SI	9,2
13	SI	SI	8,7	58	NO	NO	8,9
14	NO	NO	9,6	59	SI	SI	10
15	SI	SI	9,5	60	SI	SI	9,3
16	SI	SI	8,8	61	NO	NO	8,9
17	NO	NO	9,7	62	SI	NO	8,8
18	SI	SI	9,7	63	SI	SI	8,8
19	SI	SI	9,5	64	NO	NO	9,8
20	SI	SI	9,3	65	SI	SI	9,9
21	NO	NO	9	66	SI	SI	8,9
22	NO	NO	8,7	67	SI	SI	9,2
23	NO	NO	9,5	68	SI	SI	9,1
24	SI	SI	8,7	69	SI	NO	9,9
25	SI	NO	8,7	70	NO	NO	8,4
26	NO	NO	9,3	71	SI	SI	9,3
27	NO	NO	9,7	72	SI	SI	8,8
28	SI	SI	9,3	73	SI	SI	8,8
29	SI	SI	8,8	74	NO	NO	9,6
30	SI	SI	8,9	75	SI	SI	8,8
31	SI	SI	9,3	76	SI	SI	9,8
32	NO	NO	9,7	77	SI	SI	9,4
33	SI	SI	9,1	78	SI	SI	9,4
34	SI	SI	8,8	79	SI	SI	10,2
35	SI	SI	9,8	80	SI	SI	9,7
36	SI	SI	9,5	81	SI	SI	9,5
37	NO	NO	9,3	82	SI	SI	8,7
38	NO	NO	9,1	83	NO	NO	9
39	SI	SI	8,7	84	SI	SI	9,9
40	NO	NO	10,1	85	SI	SI	9,2
41	SI	SI	8,1	86	SI	SI	9,9
42	SI	SI	8,8	87	SI	SI	9,1
43	SI	SI	9	88	SI	NO	9,4
44	SI	SI	9,7	89	NO	NO	8,8
45	SI	NO	10,1	90	NO	NO	9,5
91	SI	SI	10,5	111	NO	NO	8,8
92	SI	SI	9,7	112	SI	SI	8,8
93	SI	SI	10	113	SI	SI	9,7
94	SI	SI	9,1	114	SI	SI	8,8
95	SI	SI	9	115	SI	SI	10,1
96	NO	NO	9,3	116	SI	SI	9,5
97	NO	NO	9,2	117	SI	SI	9,4
98	NO	NO	9,1	118	SI	SI	8,9
99	NO	NO	8,1	119	SI	SI	8,9
100	SI	SI	8,8	120	NO	NO	8,9
101	SI	SI	10,3	121	SI	SI	9,1
102	SI	SI	9,6	122	SI	SI	9,5
103	SI	SI	9,2	123	NO	NO	7,6
104	NO	NO	10,1	124	NO	NO	9,2
105	NO	NO	9,2	124	SI	SI	8,7
106	NO	NO	8,8	126	NO	NO	9
107	NO	NO	8,7	127	SI	SI	9,8
108	NO	NO	10,3	128	SI	SI	9,4
109	SI	SI	9,2	129	SI	SI	10
110	NO	NO	8,7	130	NO	NO	8,9

DISCUSIÓN

El principal tumor causante de metástasis ósea en nuestros pacientes fue el cáncer de mama (86,9%) coincidiendo con el estudio realizado por Ruiz-Alva y colaboradores y siendo, por tanto, la población femenina la más afectada³.

Aunque no se han realizado estudios directos del impacto de la prescripción de suplementos de calcio y vitamina D en pacientes oncohematológicos en tratamiento con ácido zoledrónico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) manifiesta a través de las fichas técnicas del fármaco una clara recomendación sobre la administración de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D en estos pacientes⁷. Sin embargo, el 30,8% de los individuos incluidos en nuestro estudio no estaban recibiendo dicha suplementación. Este dato concuerda con el obtenido en otros estudios que muestran una proporción de pacientes en tratamiento con calcio en torno al 50% o superior^{10,11}.

La ausencia de prescripción de calcio y vitamina D ha supuesto en más del 50% de los pacientes la disminución de los niveles de calcio hasta, incluso, llegar a causar hipocalcemia en el 7,5% de los casos. Las repercusiones clínicas descritas en estos casos varían según se trate de eventos agudos (parestias, convulsiones, espasmos...) o crónicos (parestias, entumecimiento o sensación de hormigueo)¹². Aunque ninguno de nuestros pacientes presentó dichos síntomas, la concentración plasmática de vitamina D no se solicitó al Servicio de Análisis Clínicos de forma rutinaria en este grupo de pacientes. Por ello, no disponemos de datos cuantitativos que nos confirmen el impacto analítico de la ausencia de suplementos de vitamina D en estos individuos.

En pacientes con enfermedad renal crónica existe un mayor riesgo de hipercalcemia como consecuencia de la disminución de la calciuria, por lo que se recomienda un control más estricto de las necesidades de calcio lo que podría justificar la falta de prescripción de calcio y vitamina D¹³. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha identificado afectación renal crónica que justifique la falta de suplementación así como tampoco casos de hipercalcemia.

Se recomienda ajuste de dosis en función del filtrado glomerular cuando se administra en pacientes oncológicos. La mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio recibieron dosis siguiendo las recomendaciones clínicas. Solo en una minoría (8,3%) fue necesario realizar intervención farmacéutica, lo que

sugiere una correcta práctica de prescripción y ajuste de dosis de ácido zoledrónico.

Una de las principales causas de ineficacia de los suplementos de calcio y vitamina D es la falta de adherencia, sobre todo cuando se trata de tratamientos prolongados. Mateo Pascual y colaboradores indican en su estudio que el 63,9% de los pacientes mostraron buena adherencia al tratamiento durante los primeros tres meses, con una ligera disminución a los doce meses (61,7%)¹⁴. Un estudio realizado en pacientes con osteoporosis en tratamiento con calcio y vitamina D indica que solo en el 29,3% de estos se observó una periodicidad adecuada de retirada de recetas prescritas¹⁵. En nuestro estudio, el 77,8% de los pacientes con prescripción de suplementos retiraron la medicación de la farmacia de forma periódica, lo que indica una adherencia terapéutica superior.

La principal causa de la falta de adherencia al tratamiento con calcio, descrita por Mateo Pascual y colaboradores en su análisis, fue el olvido de la toma de los suplementos seguido del desconocimiento por parte del paciente de la continuidad del tratamiento a largo plazo¹⁴. No obstante, se han descrito reacciones adversas a nivel gastrointestinal como náuseas, diarrea, dolor abdominal y estreñimiento entre otras, que a pesar de tener una incidencia baja pueden suponer otro punto crítico de abandono de la toma de medicación⁹. En nuestro estudio no se ha analizado la causa, lo que supone un punto de mejora a tener en cuenta para posteriores análisis con el objetivo de detectar dónde se sitúa el problema e implementar medida a realizar orientadas a disminuirlo.

Para medir la adherencia terapéutica, se utilizan métodos directos, entre los que destacan la determinación de la concentración plasmática del fármaco y la realización de test de adherencia como el test Morisky-Green; y métodos indirectos como el análisis de los registros de dispensación, método utilizado en nuestro estudio¹⁶.

Como conclusión, el ácido zoledrónico es una estrategia consolidada para reducir el riesgo de complicaciones esqueléticas en pacientes oncológicos con afectación ósea. Sin embargo, uno de sus principales efectos adversos es la hipocalcemia. Aunque las guías clínicas recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D para evitar este hecho, es frecuente la falta de adherencia a estas recomendaciones y, por tanto, la falta de prescripción de estos suplementos. En este contexto, el farmacéutico tiene un papel clave en la identificación proactiva de pacientes en riesgo de sufrir hipocalcemia e informar a oncólogos y hematólogos de la importan-

cia de prescribir dichos suplementos, optimizando así el uso de suplementos y mejorando la seguridad del paciente.

CARTA DE PRESENTACIÓN

El estudio que presento a continuación es un trabajo original e inédito que no ha sido publicado ni difundido anteriormente ni tampoco ha sido enviado simultáneamente a otra editorial. Se garantiza también que todos los autores han leído y aprobado el mismo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio retrospectivo en el que se llevó a cabo la anonimización completa de la base de datos de forma que no fuese posible identificar a los pacientes, no se solicitó consentimiento informado.

Por otro lado, declaramos haber seguido los protocolos establecidos por nuestro centro para acceder a las historias clínicas de nuestros pacientes.

No existen conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización del estudio, dado que se trata de un análisis de una práctica habitual en nuestro centro.

CASOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

En todos los casos en los que se detectaron reacciones adversas, estas fueron notificadas al Centro de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Alva SK, Cortes-Cerda R, Mora-Ríos FG, Benítez-Romero A, Isunza-Ramírez A, Mejía-Rohenes LC, et al. Tumores que producen metástasis óseas. *Acta ortopédica mexicana*. abril de 2021;35(2):201-5.
2. Capacho MMM, Mojica YMR. Rehabilitación del paciente con enfermedad ósea metastásica: Un desafío. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*. 24 de junio de 2016;26(1):95-108.
3. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 15 de octubre de 2020;6(1):83.
4. Cáncer metastásico [Internet]. 2015 [citado 12 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>
5. Saad F. Impact of Bone Metastases on Patient's Quality of Life and Importance of Treatment. *European Urology Supplements*. 1 de abril de 2006;5(7):547-50.

6. CIMA: XGEVA 120 mg SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 12 de abril de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=11703001>
7. CIMA: ACIDO ZOLEDRONICO ALTAN 4 MG/ 5ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 12 de abril de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=76294>
8. Ácido zoledrónico | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/acido-zoledronico>
9. Organization WH. Adherence to long-term therapies : evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003 [citado 12 de abril de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
10. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 5 de marzo de 2011;377(9768):813-22.
11. Nasser SM, Sahal A, Hamad A, Elazzazy S. Effect of denosumab versus zoledronic acid on calcium levels in cancer patients with bone metastasis: A retrospective cohort study. *J Oncol Pharm Pract*. diciembre de 2019;25(8):1846-52.
12. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine*. septiembre de 2020;69(3):485-95.
13. Craver L, Fernández E. Importancia del aporte de calcio en los captadores del fósforo en la insuficiencia renal. *Nefrología*. 1 de junio de 2013;4(2):11-8.
14. Mateo Pascual C, Julián Viñals R, Castell Alcalá MV, Queipo R, Otero Piume A. Evaluación de la adherencia al tratamiento con calcio y vitamina D en ancianos de una zona básica de salud. *Rev Calidad Asistencial*. 1 de enero de 2015;31(1):10-7.
15. Ferreras Ameiz JM, Sarrat Torres M, Aldea Molina E, Abadía Gallego V, Blasco Valle M. Evaluación de la adherencia a los suplementos de calcio o vitamina D. *Aten Primaria*. 1 de enero de 2010;42(1):58-9.
16. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI, Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica* (Internet). septiembre de 2018;59(3):163-72.

