Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1–7

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

Determinantes de la adherencia a suplementos de calcio/vitamina D en un estudio transversal

Daniel Gómez-Costas[a,b], Ana de Lorenzo-Pinto[a,b,*], Covadonga Iznaola-Muñoz[c], Anaís Carrillo-Burdallo[a,b], Yeray Rioja-Díez[a,b], María Martín-Bartolomé[a,b], Ana Herranz-Alonso[a,b] y María Sanjurjo-Sáez[a,b]

[a] *Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[b] *Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España*
[c] *Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de marzo de 2026
Aceptado el 28 de junio de 2026
On-line el xxxx

Palabras clave:
Adherencia al tratamiento
Calcio
Vitamina D
Suplementos dietéticos
Formas farmacéuticas
Aceptabilidad del paciente
Estudios transversales

RESUMEN

Objetivo: la adherencia a los suplementos de calcio/vitamina D es frecuentemente subóptima, pero la influencia de los atributos de la formulación como determinante independiente de la adherencia ha sido escasamente estudiada. El objetivo fue estimar la adherencia a los suplementos de calcio/vitamina D en la práctica real e identificar los factores asociados, con énfasis en las características de la formulación y en la aceptabilidad percibida.

Método: estudio transversal analítico de base poblacional. Se realizaron entrevistas telefónicas aleatorias ($n = 360$) a pacientes con prescripciones activas de más de 6 meses de calcio/vitamina D de un hospital terciario de Madrid, complementando la información con registros electrónicos de dispensación. La adherencia global se definió como el cumplimiento simultáneo de los siguientes criterios: autorreporte superior al 90%, adherencia en el cuestionario de Morisky-Green y al menos el 90% de las dispensaciones esperadas en los 6 meses previos. Las formulaciones se clasificaron a *priori* en 5 grupos organolépticos. La aceptabilidad se evaluó mediante escalas de tipo Likert (1–5) para el sabor, la textura y la valoración global. Se empleó regresión logística univariante y multivariante para identificar los factores de adherencia.

Resultados: se identificaron 22 formulaciones diferentes. La adherencia global fue del 34,7% (IC 95%: 30,0–39,8). La concordancia entre las medidas fue moderada ($\kappa = 0{,}38–0{,}60$). El autorreporte (70,8%) sobreestimó la adherencia frente a las dispensaciones (40,3%). En el modelo multivariante, la adherencia se asoció independientemente con el sexo femenino (ORa 2,69; IC 95%: 1,59–4,59), polifarmacia de más de 10 fármacos (ORa 2,32; IC 95%: 1,32–4,07), formulaciones edulcoradas con polioles (ORa 2,43; IC 95%: 1,26–4,77) y una valoración global de 5/5 (ORa 6,17; IC 95%: 3,16–12,50). Las reacciones adversas redujeron la probabilidad de adherencia (ORa 0,24; IC 95%: 0,08–0,58). El olvido fue el principal motivo de no adherencia (63,8%). El modelo mostró una buena discriminación (área bajo la curva = 0,83).

Conclusiones: la adherencia estricta a los suplementos de calcio/vitamina D es baja y el autorreporte la sobreestima sustancialmente. Más allá de los factores clásicos del paciente, la tolerabilidad y la aceptabilidad de la formulación emergen como determinantes independientes y potencialmente modificables del cumplimiento. Una estrategia de cribado basada en la valoración global, la presencia de reacciones adversas y el perfil organoléptico podría orientar intervenciones tempranas, como el refuerzo de la adherencia y la reconsideración de la presentación farmacéutica.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Determinants of adherence to calcium/vitamin D supplements in a cross-sectional study

Keywords:
Medication adherence
Calcium

ABSTRACT

Objective: Adherence to combined calcium and vitamin D supplements is often suboptimal, yet the independent role of formulation attributes (pharmaceutical form, organoleptic profile, acceptability) remains understudied. The aim was to estimate Calcium/Vitamin D adherence in real-world practice and to identify

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ana.lorenzo@salud.madrid.org (A. de Lorenzo-Pinto).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.06.011
1130-6343/© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Gómez-Costas D, et al.. Determinantes de la adherencia a suplementos de calcio/vitamina D en un estudio transversal. Farmacia Hospitalaria. 2026. https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.06.011

Vitamin D
Dietary supplements
Dosage forms
Patient acceptability
Cross-sectional studies

associated factors, with particular emphasis on formulation characteristics and patient-perceived acceptability.

Methods: Population-based analytical cross-sectional study (STROBE guidelines). Random telephone interviews were conducted with 360 participants from a tertiary hospital catchment area in Madrid, with active prescriptions for over 6 months, complementing the data with electronic dispensing records. Global adherence was defined as the simultaneous fulfillment of: self-reported adherence >90%, a Morisky–Green result compatible with adherence, and ≥90% of expected dispensations in the previous 6 months. Formulations were classified a priori into five organoleptic groups based on their sweetener and flavor profile. Acceptability was assessed using 1–5 Likert scales for taste, texture, and overall rating. Univariate and multivariable logistic regression were used to identify factors associated with adherence.

Results: Twenty-two different formulations were identified. Global adherence was 34.7% (95% CI: 30.0–39.8). Agreement between measures was moderate ($\kappa = 0.38$–0.60). Self-reporting (70.8%) significantly overestimated adherence compared to dispensing records (40.3%). Chewable tablets showed higher adherence than orodispersible and effervescent forms. In the multivariable model, adherence was independently associated with female sex (aOR 2.69; 95% CI: 1.59–4.59), polypharmacy (>10 drugs) (aOR 2.32; 95% CI: 1.32–4.07), polyol-based organoleptic group (aOR 2.43; 95% CI: 1.26–4.77) and overall rating of 5/5 (aOR 6.17; 95% CI: 3.16–12.50). Adverse reactions (reported by 15.3% of participants) reduced the probability of adherence (aOR 0.24; 95% CI: 0.08–0.58). Forgetfulness was the main reason for non-adherence (63.8%), followed by organoleptic problems and intolerance. The model showed good discrimination (Area under the curve 0.83).

Conclusions: Strict adherence to calcium/vitamin D is low, and self-reporting substantially overestimates actual compliance. Beyond classical patient-level factors, formulation tolerability and acceptability emerge as independent, potentially modifiable determinants of adherence. A simple screening strategy based on patient overall rating, adverse reactions and formulation organoleptic profile could guide early, pragmatic interventions such as adherence support and timely formulation switching.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La suplementación con calcio y vitamina D (Ca/VitD) se prescribe de forma habitual en adultos con riesgo de pérdida de masa ósea o fractura, incluyendo osteoporosis, fragilidad, institucionalización, hipoparatiroidismo, malabsorción, uso prolongado de corticoides o tratamiento hormonal en cáncer de mama, entre otros escenarios. En pacientes tratados con fármacos antirresortivos, la suplementación adquiere una relevancia adicional al contribuir a mantener un balance mineral adecuado y a reducir la probabilidad de hipocalcemia secundaria[1–3]. Sin embargo, la efectividad en la práctica real de estas estrategias depende, en gran medida, de la adherencia y de la persistencia en el tiempo[4–6].

A pesar de su uso generalizado, la adherencia a Ca/VitD en la práctica real es frecuentemente insuficiente y heterogénea según la población, el entorno asistencial y el método de medida. En series españolas se han descrito niveles subóptimos de cumplimiento autorreportado y determinantes asociados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis[7], así como pérdidas relevantes de persistencia con el tiempo en pacientes tratados con combinaciones de Ca/VitD[8] y en la población anciana seguida en atención primaria[9]. En residencias y centros sociosanitarios, donde podría esperarse una administración más estructurada, se han observado barreras organizativas y limitaciones relacionadas con la polifarmacia, la aceptabilidad y los problemas de deglución que dificultan la implementación sistemática de la recomendación[10]. En un amplio estudio multicéntrico italiano, la suplementación con Ca/VitD se asoció con una de las peores tasas de cumplimiento frente a otras estrategias osteoprotectoras, con la falta de motivación y la percepción de un bajo beneficio inmediato como motivos frecuentes de discontinuación[11].

La trascendencia clínica de esta baja adherencia también se ha demostrado. La reducción del riesgo de fractura atribuible a Ca/VitD es sensible al nivel de cumplimiento: los beneficios tienden a concentrarse en quienes mantienen un consumo regular, mientras que el efecto se diluye cuando predomina el incumplimiento[12]. En el caso de la vitamina D, la evidencia sobre caídas y fragilidad también apunta a que el impacto depende de que el aporte sea consistente y suficiente[13]. Todo ello sugiere que la baja adherencia compromete la efectividad esperable de la intervención y limita su impacto poblacional, manteniendo una carga de eventos prevenibles en grupos de riesgo.

La literatura ha propuesto determinantes de no adherencia relacionados con el paciente (creencias, expectativas, apoyo domiciliario, deterioro funcional o cognitivo), con el tratamiento global (polifarmacia y complejidad posológica) y con la tolerancia del propio calcio (estreñimiento, gases y molestias gastrointestinales), además del fenómeno, bien descrito, de la sobreestimación cuando la adherencia se mide solo por autorreporte[7,11]. Los estudios que han empleado monitorización electrónica muestran patrones de omisiones repetidas y «vacaciones» de medicación incluso en pacientes que mantienen el tratamiento osteoprotector y sugieren que estos patrones pueden persistir en el tiempo[14,15]. No obstante, una limitación recurrente es que gran parte de la evidencia se centra en buscar determinantes de no adherencia propios del paciente, prestando menos atención a la formulación, determinante altamente modificable. La aceptabilidad organoléptica (sabor, textura), la usabilidad (tamaño, forma farmacéutica, necesidad de disolución), los requisitos de administración (ayuno, separación con otros fármacos) o el coste, entre otros, podrían influir en la aceptabilidad y, por extensión, en la continuidad del tratamiento. En un ensayo cruzado, den Uyl et al. observaron una preferencia significativamente mayor por las formulaciones masticables frente a las efervescentes[16].

En España coexiste un amplio número de presentaciones de Ca/VitD con diferencias relevantes en la dosis, la pauta, la forma farmacéutica y las características organolépticas[17]. Sin embargo, hasta donde sabemos, faltan estudios poblacionales en la práctica real, con poblaciones heterogéneas por indicación y medidas complementarias de adherencia (autorreporte y fuentes objetivas), que cuantifiquen de manera sistemática el peso relativo de los atributos de la formulación y de la aceptabilidad frente a otros determinantes clásicos[8]. En este contexto, resulta pertinente estimar la adherencia y explorar los determinantes a nivel del paciente, del esquema terapéutico y la formulación, con el fin de identificar señales de alerta y elementos potencialmente modificables que orienten la selección o el cambio temprano de la presentación.

El objetivo principal fue caracterizar la adherencia a los suplementos combinados de Ca/VitD en la población adulta en la práctica real y analizar sus determinantes, con especial énfasis en los atributos de la formulación y la aceptabilidad del paciente. Los objetivos secundarios fueron evaluar la concordancia entre la adherencia medida mediante el autorreporte, el cuestionario de Morisky-Green y los registros de dispensación; comparar la adherencia entre formas farmacéuticas y entre grupos organolépticos predefinidos; e identificar los factores asociados con la no adherencia.

Métodos

Estudio transversal analítico de base poblacional, con muestreo aleatorizado simple, realizado en el área sanitaria de un hospital terciario de Madrid, siguiendo la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). La población fuente se obtuvo a partir de la receta electrónica del área, mediante la identificación de pacientes con prescripción activa de suplementos combinados de Ca/VitD correspondientes a presentaciones con ficha técnica disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con una duración de la prescripción de 6 meses o más y más de una dispensación en los 6 meses previos. Se excluyeron los pacientes sin datos esenciales para estimar la adherencia, con indicaciones de corta duración o con suspensiones por criterio médico que impidieran interpretar la discontinuidad como no adherencia. Se realizaron hasta 2 intentos de contacto telefónico. En caso de no contacto, el paciente se consideró no localizable y se reemplazó por otro seleccionado aleatorizadamente del mismo marco para mantener el tamaño muestral.

Se fijó un tamaño muestral objetivo mínimo de 350 participantes por criterios de precisión para estimar una proporción de adherencia cercana al 50% y por viabilidad de modelización multivariante. Asumiendo un 15% de pérdidas/no respuesta, se seleccionaron 405 pacientes.

La información se obtuvo por 2 vías: 1) entrevista telefónica estructurada (con obtención del consentimiento informado telefónico) para recoger las variables del paciente y para las medidas de adherencia mediante autorreporte y el cuestionario de Morisky-Green[18]; y 2) receta electrónica para reconstruir las dispensaciones y estimar una medida objetiva de cumplimiento en los 6 meses previos a la entrevista. Las variables se organizaron por dominios: características del paciente, del tratamiento completo del paciente y de la propia formulación de Ca/VitD. La lista exhaustiva de las variables se puede encontrar en las tablas 1 y 2.

La variable principal fue la adherencia global, definida como el cumplimiento simultáneo de los siguientes criterios: a) autorreporte mayor del 90%; b) resultados del cuestionario de Morisky-Green compatible con la adherencia y c) más del 90% de las dispensaciones esperadas en los 6 meses previos. Adicionalmente, se analizaron por separado los 3 componentes de la adherencia y su concordancia. Se planificó un análisis de sensibilidad aplicando un umbral alternativo del 80%.

Se elaboró una clasificación a priori de las formulaciones de Ca/VitD con ficha técnica disponible en el CIMA a partir de sus excipientes con impacto organoléptico (edulcorantes y aromas). Además de la clasificación por forma farmacéutica (masticables, bucodispersables y efervescentes), se definieron 5 grupos organolépticos teóricos según el perfil predominante de edulcoración/aroma: G1 (sucralosa ± polioles), G2 (polioles), G3 (aspartamo ± polioles), G4 (acesulfamo-K ± polioles) y G5 (sacarina o presencia de aromas dominantes potencialmente polarizantes, como menta, anís o vainilla/leche). La asignación de cada presentación a un grupo se realizó antes de los análisis de adherencia mediante el consenso del equipo investigador. La elección de estos ejes se fundamentó en la literatura sensorial, que describe perfiles diferenciados entre familias de edulcorantes (p. ej., el efecto refrescante de los polioles, el perfil de dulzor más semejante al de la sacarosa en la sucralosa, el dulzor más duradero del aspartamo y la mayor probabilidad de amargor/posgusto metálico en acesulfamo y, sobre todo, la sacarina), y en la posible polarización hedónica asociada con determinadas familias aromáticas[19–21].

Tabla 1
Valores basales totales, por adherencia

Características	Total $n = 360$ (%)	No adherente $n = 235$ (%)	Adherente $n = 125$ (%)	p
Edad, años (mediana, RIC)	72 (59–83)	71 (58–85)	72 (59–79)	0,8
<75	210 (58)	140 (60)	70 (56)	0,6
≥75	150 (42)	95 (40)	55 (44)	
Sexo				<0,001
Varón	125 (35)	101 (43)	24 (19)	
Mujer	235 (65)	134 (57)	101 (81)	
Convivencia				<0,001
Solo	55 (15)	40 (17)	15 (12)	
Familia	240 (67)	170 (72)	70 (56)	
Cuidador	55 (15)	20 (8,5)	35 (28)	
Centro sociosanitario	10 (3)	5 (2,1)	5 (4)	
Responsable de la medicación				0,9
Autogestión	260 (72)	170 (72)	90 (72)	
Terceros	100 (28)	65 (28)	35 (28)	
Dependencia funcional				0,8
Independiente	255 (71)	165 (70)	90 (72)	
Dependiente	105 (29)	70 (30)	35 (28)	
Número de medicamentos (mediana, RIC)	8,5 (4,0–13,0)	7,0 (3,0–10,0)	10,0 (7,0–14,0)	<0,001
Polifarmacia				<0,001
<10 fármacos	245 (68)	180 (77)	65 (52)	
≥10 fármacos	115 (32)	55 (23)	60 (48)	
Tiempo de prescripción, meses (mediana, RIC)	19 (9–30)	19 (12–36)	15 (8–27)	0,005
Indicación				<0,001
Osteoporosis sin fractura	90 (25)	60 (26)	30 (24)	
Fractura previa	100 (28)	65 (28)	35 (28)	
Corticoides crónicos	20 (5,6)	10 (4,3)	10 (8,0)	
Hipoparatiroidismo	40 (11)	25 (11)	15 (12)	
Malabsorción	70 (19)	60 (26)	10 (8,0)	
Otra	40 (11)	15 (6,4)	25 (20)	
Terapia ósea concomitante (antirresortivos y formadores de hueso)				0,024
No	245 (68)	150 (64)	95 (76)	
Sí	115 (32)	85 (36)	30 (24)	

RIC: rango intercuartílico. Los valores p se calcularon mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y mediante U de Mann–Whitney para variables continuas no normales (presentadas como mediana [RIC]).

La aceptabilidad de la formulación por parte de los pacientes se midió mediante escalas tipo Likert de 1–5 para el sabor, la textura y la valoración global, con anclajes definidos *a priori* (p. ej., sabor: de 1 «rechazo completo» a 5, «me encanta»; textura: definición adaptada a los comprimidos masticables/bucodispersables y a las efervescentes; valoración global: de 1 «no lo elegiría bajo ningún concepto» a 5 «lo elegiría sin probar otros»). La tolerancia se registró como la presencia de reacciones adversas atribuidas por el paciente (principalmente estreñimiento y gases), y se recogieron los motivos de cambio de formulación y, cuando fue posible, los motivos de no adherencia.

Los análisis se realizaron con Stata, v19. Las variables continuas se describieron como media (desviación estándar [DE]) o mediana (rango intercuartílico [RIC]) y las categóricas, como n (%) con IC 95%. La concordancia entre las medidas de adherencia se evaluó mediante κ de Cohen, interpretado según Landis y Koch[22]. Para identificar los factores asociados con la adherencia global, se realizó una regresión logística univariante y se exploró la confusión clínica plausible mediante el criterio de un cambio mayor del 10% en la odds ratio (OR). La estrategia de construcción del modelo multivariante se basó en un enfoque guiado por el criterio clínico y la parsimonia: se definió *a priori* un núcleo de covariables del paciente, incluidas en el modelo inicial por

Tabla 2
Variables relacionadas con la formulación, según la adherencia

Características	Total $n = 360$ (%)	No adherente $n = 235$ (%)	Adherente $n = 125$ (%)	p
Forma farmacéutica				<0,001
Masticable	180 (50)	100 (43)	80 (64)	
Bucodispersable	140 (39)	105 (45)	35 (28)	
Efervescente	40 (11)	30 (13)	10 (8,0)	
Grupo organoléptico				<0,001
G1 (sucralosa)	15 (4,2)	15 (6,4)	0 (0)	
G2 (polioles)	65 (18)	20 (8,5)	45 (36)	
G3 (aspartamo)	140 (39)	105 (45)	35 (28)	
G4 (acesulfamo)	65 (18)	40 (17)	25 (20)	
G5 (sacarina)	75 (21)	55 (23)	20 (16)	
Cantidad de calcio				<0,001
500 mg	105 (29)	45 (19)	60 (48)	
>500 mg	255 (71)	190 (81)	65 (52)	
Cantidad de vitamina D				0,063
<1.000 UI	235 (65)	145 (62)	90 (72)	
≥1.000 UI	125 (35)	90 (38)	35 (28)	
Número de tomas diarias				0,017
1/día	310 (86)	210 (89)	100 (80)	
>1/día	50 (14)	25 (11)	25 (20)	
Toma en ayunas				0,066
No	315 (88)	200 (85)	115 (92)	
Sí	45 (13)	35 (15)	10 (8,0)	
PVP, euros (mediana, RIC)	7,9 (3,6–9,0)	7,9 (3,6–9,0)	7,6 (3,6–9,0)	0,75
Puntuación de sabor. Likert 1–5 (mediana [RIC])	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	0,05
Puntuación de textura, Likert 1–5 (mediana [RIC])	4 (3–5)	4 (3–4)	4 (3–5)	0,011
Puntuación global, Likert 1–5 (mediana [RIC])	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–5)	<0,001
RAM				<0,001
No	305 (85)	185 (79)	120 (96)	
Sí	55 (15)	50 (21)	5 (4,0)	

PVP + IVA: precio de venta al público con impuesto sobre el valor añadido; RAM: reacción adversa medicamentosa; RIC: rango intercuartílico; UI: unidades internacionales.
Los valores de p se calcularon mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y mediante U de Mann–Whitney para variables continuas no normales (presentadas como mediana [RIC]).

su plausibilidad clínica (edad, sexo, polimedicación, tiempo en tratamiento con Ca/VitD, presencia de reacciones adversas medicamentosas [RAM] atribuidas al suplemento y valoración global). A partir de ese modelo inicial, se evaluaron como candidatas variables adicionales, fundamentalmente dependientes de la formulación, con señal en el análisis univariante. La selección final se realizó mediante reducción por parsimonia (AIC), manteniendo las variables con asociación. Se evaluó la colinealidad mediante VIF (<5). El desempeño del modelo se resumió con discriminación (área bajo la curva [AUC]) y precisión (Brier). Los resultados se expresaron como OR ajustadas con IC 95%. Se realizó un análisis por casos completos, sin imputación; en cada análisis se incluyeron únicamente los participantes con información disponible.

La carga económica directa se estimó a partir del precio de venta al público con impuesto sobre el valor añadido oficial para una dosis estándar equivalente a 30 días de tratamiento con 1.000 mg de calcio diarios por presentación (octubre de 2025).

Resultados

De una población fuente de 15.246 pacientes con dispensación de Ca/VitD, se seleccionaron aleatorizadamente 405 candidatos para el contacto telefónico. Se excluyeron 45 pacientes (20 declinaron participar y 25 no cumplieron los criterios de elegibilidad). La muestra final analizada incluyó a 360 participantes (fig. 1).

Las características basales globales y por grupos (adherente/no adherente) se detallan en la tabla 1. El 30,6% de los pacientes había utilizado previamente otra formulación, siendo el motivo de cambio más frecuente una decisión médica no especificada (75; 68,2%), seguido de RAM (15; 13,6%), problemas organolépticos (10; 9,1%) y posología (10; 9,1%).

Se identificaron 22 presentaciones distintas de Ca/VitD entre las comercializadas en España. La distribución por forma farmacéutica, grupo organoléptico y características posológicas se resume en la tabla 2. Un 55,6% de los pacientes otorgó una valoración global a su formulación actual mayor que 4, y 60 (16,7%) puntuaron la valoración global con 5. Se registraron reacciones adversas atribuidas al suplemento en 55 pacientes (15,3%; IC 95%: 11,9–19,4), predominantemente estreñimiento ($n = 20$), gases ($n = 15$) o ambos ($n = 15$). Entre los pacientes no adherentes con motivo disponible ($n = 141/235$), el olvido fue el motivo más frecuente de no adherencia (90; 63,8%); la intolerancia (10; 7,1%), los problemas organolépticos (21; 14,9%) y la coexistencia de ambos (20; 14,2%) explicaron el resto.

La adherencia global fue del 34,7% (125/360; IC 95%: 30,0–39,8). Por medidas individuales, el autorreporte estimó una adherencia del 70,8%; el test de Morisky-Green del 54,2%; y la adherencia basada en las dispensaciones, del 40,3%. La concordancia fue moderada entre el autorreporte y las dispensaciones ($\kappa = 0{,}38$) y de moderada a buena entre el autorreporte y el test de Morisky-Green ($\kappa = 0{,}60$) y entre Morisky-Green y dispensaciones ($\kappa = 0{,}56$). Los hallazgos se mantuvieron al aplicar definiciones alternativas de adherencia (umbral 80%), sin cambios en la dirección de los efectos.

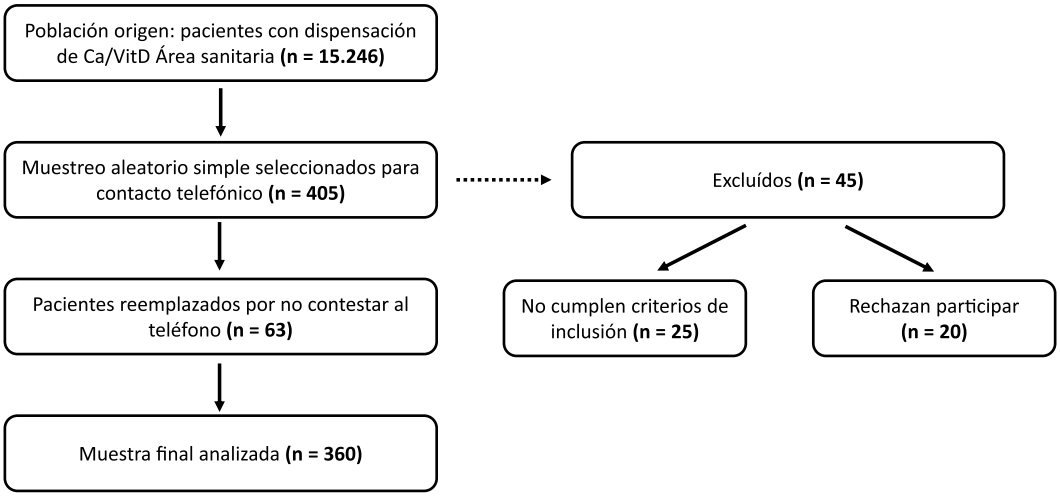

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra.

En la tabla 1 se muestran las diferencias de adherencia según las variables dependientes del paciente, y en la tabla 2, según las variables dependientes de la formulación.

En variables no relacionadas con la formulación, el ser varón (OR 0,32; IC 95%: 0,20–0,50), la presencia de tratamiento óseo concomitante (OR 0,56; IC 95%: 0,34–0,91) y llevar más tiempo en tratamiento con Ca/VitD (OR 0,99 por mes; IC 95%: 0,98–0,99) se asociaron con una menor adherencia. Por el contrario, vivir con un cuidador particular frente a vivir sin él (OR 4,00; IC 95%: 1,76–9,09) y la polifarmacia con más de 10 fármacos (OR 3,02; IC 95%: 1,90–4,80) se asociaron con una mayor adherencia. Se encontraron diferencias de adherencia entre las indicaciones; si bien no se pudo precisar qué indicación presentó mayor adherencia por falta de potencia estadística.

En variables relacionadas con la formulación de Ca/VitD, tomando como referencia las formulaciones masticables, las formulaciones bucodispersables y efervescentes mostraron una menor probabilidad de adherencia (OR = 0,42; IC 95%: 0,26–0,68 y OR = 0,42; IC 95%: 0,19–0,90, respectivamente). Por grupos organolépticos, el grupo G2 (polioles) presentó una mayor adherencia que el resto de grupos, tanto individualmente, como agrupados (OR = 6,05; IC 95%: 3,36–10,87). Las dosis superiores a 500 mg por comprimido se asociaron con una peor adherencia (OR = 0,31; IC 95%: 0,17–0,57), mientras que no se encontraron diferencias en función de la dosis de vitamina D. Presentar una RAM por la formulación activa disminuyó la adherencia marcadamente (OR = 0,15; IC 95%: 0,06–0,40). Las puntuaciones de aceptabilidad se asociaron de forma consistente con la adherencia por cada incremento de un punto en la escala tipo de Likert: sabor (OR = 1,26; IC 95%: 1,07–1,49), textura (OR = 1,22; IC 95%: 1,02–1,45) y valoración global (OR = 1,43; IC 95%: 1,17–1,76). En particular, una puntuación de 5 en la valoración global, frente al resto, se asoció con una marcada adherencia (OR = 5,05; IC 95%: 2,80–9,16). Los efectos del modelo fueron consistentes tras explorar la confusión y la colinealidad. Solamente el ajuste por polioles atenuó parcialmente la asociación entre la valoración global y la adherencia. El número de tomas diarias perdió la significación estadística al controlarse por la cantidad de calcio por presentación, mientras que ajustar por número de tomas diarias no varió ningún OR de forma significativa.

En el modelo multivariante final (tabla 3), la adherencia se asoció de forma independiente con el sexo femenino, la ausencia de reacciones adversas, la polimedicación (más de 10 fármacos crónicos), la pertenencia al grupo organoléptico G2 (polioles) y una puntuación global organoléptica de 5. El modelo mostró una buena discriminación (AUC = 0,83; IC 95%: 0,78–0,87) y una precisión global adecuada (Brier = 0,17).

Tabla 3
Modelo de regresión logística multivariante para adherencia global

Características	OR	IC 95%	*p*
Sexo			<0,001
Varón	–	–	
Mujer	2,69	1,59–4,59	
Reacción adversa			0,001
No	–	–	
Sí	0,24	0,08–0,58	
Polifarmacia			0,003
<10 fármacos	–	–	
≥10 fármacos	2,32	1,32–4,07	
Grupo organoléptico			0,008
Resto	–	–	
G2 (polioles)	2,43	1,26–4,77	
Puntuación global = 5			<0,001
<5	–	–	
5	6,17	3,16–12,5	

Variable dependiente: adherencia sí/no según definición del manuscrito.
IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*. Se incluyeron en el análisis los pacientes con datos completos para las covariables del modelo ($n = 360$). La selección de covariables se realizó *a priori* en función de relevancia clínica y resultados del análisis univariante, evitando colinealidad entre variables relacionadas. Discriminación del modelo: área bajo la curva (AUC) 0,83; índice de Brier 0,17.

Discusión

En esta cohorte poblacional en práctica real, la adherencia global a Ca/VitD fue baja (34,7%) cuando se exigió concordancia simultánea entre el autorreporte, el test de Morisky-Green y las dispensaciones, un criterio estricto que probablemente aproxima mejor el cumplimiento real que cualquiera de las medidas por separado. La discordancia entre fuentes fue relevante: el autorreporte sobreestimó la adherencia frente a las dispensaciones (70,8% frente a 40,3%), con una concordancia moderada. Este hallazgo es coherente con la literatura general sobre la medición de la adherencia, en la que el autorreporte tiende a sobreestimar el cumplimiento por sesgo de memoria, deseabilidad social y comprensión variable de las recomendaciones, mientras que los registros de dispensación ofrecen una medida más objetiva, aunque no equivalente a la ingesta real[23,24]. Por tanto, basar la toma de decisiones únicamente en el autoinforme puede infradetectar la no adherencia y retrasar intervenciones, especialmente en tratamientos percibidos como de baja prioridad, como ocurre con los suplementos nutricionales, en los que se han descrito omisiones repetidas incluso en pacientes que se consideran cumplidores[14].

En el contexto específico de la suplementación con Ca/VitD, los estudios disponibles muestran resultados heterogéneos según la población, el método de medida y el umbral empleado. Sanfélix-Genovés et al. describieron buena adherencia autorreportada aproximadamente en una de cada 2 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mientras que otros trabajos han comunicado rangos mucho menores de cumplimiento[7,8,11]. En una cohorte de pacientes reumatológicos tratados con glucocorticoides, el olvido fue el principal motivo de incumplimiento de Ca/VitD[25], en concordancia con nuestro estudio, reforzando la idea de que es una medicación que puede considerarse «de baja prioridad» por los pacientes. El análisis de sensibilidad con un umbral del 80% mantuvo la dirección de nuestros hallazgos, reforzando la consistencia del mensaje principal.

Un hallazgo con implicaciones directas fue la frecuencia de cambios previos de formulación (30,6%), dominados por «decisión médica no especificada». Esto sugiere que, en la práctica real, el cambio de Ca/VitD puede responder a dinámicas del circuito (disponibilidad, hábito prescriptor, etc.) más que a un problema explícito de tolerancia u organoléptica. En ese contexto, disponer de un criterio simple y reproducible para orientar los cambios se vuelve especialmente relevante.

La principal novedad del estudio radica en que, más allá de los determinantes clásicos del paciente, emergen señales modificables ligadas a la formulación y a la experiencia de toma. El papel de la formulación en la aceptación y la adherencia se ha estudiado especialmente en poblaciones pediátricas y geriátricas, pero no está bien caracterizado en la suplementación con Ca/VitD. Una revisión sistemática sobre formas orales sólidas en personas mayores identificó las dimensiones, la palatabilidad y la apariencia del medicamento como elementos relevantes para la aceptación y la adherencia[26]. En el caso concreto del calcio, esta cuestión puede adquirir especial importancia por la elevada carga de principio activo y por la dificultad de enmascarar sensaciones como la arenosidad, la adhesividad o el residuo calcáreo, atributos evaluados por otros autores en formulaciones de Ca/VitD[16].

En este estudio, las formas masticables mostraron una mayor proporción de adherencia que las bucodispersables o las efervescentes. Este hallazgo contrasta con el estudio de Liu et al., realizado en personas mayores, en el que las formas efervescentes y orodispersables demostraron buena aceptación[27], pero es coherente con el ensayo cruzado de den Uyl et al., también de Ca/VitD, donde se observó una preferencia significativa por los comprimidos masticables frente a los efervescentes[16]. Una hipótesis plausible es que la elevada carga de calcio por unidad amplifique la exposición sensorial al residuo calcáreo en

formulaciones que requieren disolución o disgregación oral, atenuando la ventaja teórica de estas presentaciones. En pacientes mayores con hiposalivación, además, la desintegración puede ser más lenta o incompleta, reduciendo la aceptabilidad y, potencialmente, la adherencia.

El aumento de la cantidad de calcio por encima de 500 mg por unidad de administración se asoció con una menor adherencia, independientemente del número de tomas diarias. Asimismo, el grupo organoléptico G2, correspondiente a formulaciones edulcoradas predominantemente con polioles, presentó una adherencia superior a la observada con otros perfiles de excipientes. Este resultado cuestiona la suposición de que determinados edulcorantes con mejor perfil teórico de dulzor, como la sucralosa, garanticen necesariamente una mayor aceptación en la práctica real, como sugieren otros estudios[19,20].

En este estudio, la valoración global del paciente emergió como el predictor más potente: una puntuación global de 5/5 se asoció con una mayor probabilidad de adherencia (OR ajustada: 6,17). Aunque más de la mitad de los pacientes puntuó su formulación con 4 o más (55,6%), solo un 16,7% otorgó una puntuación de 5/5, por lo que identificar puntuaciones bajas podría ser útil para intervenir precozmente. En la práctica, una pregunta breve en las oficinas de farmacia o en las consultas de atención primaria, como «del 1 al 5, ¿qué nota global le pondría?», podría funcionar como señal de riesgo: si la puntuación es menor que 5, podría considerarse reforzar el plan de adherencia e incluso considerar un cambio temprano de presentación cuando otras variables del multivariante (RAM, sexo, tipo de formulación usada, etc.) también orienten hacia la falta de adherencia. En relación con la tolerancia, un 15,3% atribuyó RAM al suplemento, principalmente estreñimiento y gases, y la presencia de RAM se asoció en el modelo multivariante con una peor adherencia (OR ajustada de 0,24). Este hallazgo es concordante con el estudio de Rondanelli et al., que, aunque fue realizado con calcio citrato, también halló que una mala tolerancia disminuía la adherencia[28]. En consecuencia, un abordaje centrado solo en recordatorios será insuficiente en una parte de los casos. Resulta razonable combinar intervenciones de apoyo a la adherencia con medidas orientadas a la tolerancia, como anticiparse a ella en pacientes con riesgo de estreñimiento por el uso de fármacos que lo induzcan o por una dieta pobre en fibra, y la educación sobre el manejo de los síntomas gastrointestinales. Una segunda pregunta sencilla al paciente sobre la tolerancia también podría facilitar una intervención temprana que prevenga la pérdida de adherencia. Por el contrario, no se observó asociación entre el coste del tratamiento y la adherencia, lo que desplaza el foco desde el precio hacia determinantes más accionables: tolerancia, aceptabilidad y adecuación práctica de la formulación.

Respecto al paciente y su entorno, varias variables (el sexo femenino y la presencia de un cuidador) mostraron asociaciones intensas con la adherencia en el análisis univariante, coherentes con observaciones previas[7,29]. Esto apunta a que el soporte domiciliario puede ser un determinante de la adherencia y a que se ha de involucrar en los planes a la persona responsable de la medicación del paciente, además del propio paciente. Esta lectura también ayuda a interpretar un hallazgo contraintuitivo: la polifarmacia (10 fármacos o más) aparece como protectora en el multivariante, lo que es coherente si se entiende como un marcador de estructura organizativa (rutinas consolidadas, mayor contacto sanitario o ayudas de organización) y no como un efecto causal beneficioso del número de fármacos.

En esta línea, la menor adherencia observada en pacientes con tratamiento óseo concomitante es especialmente relevante desde el punto de vista de la priorización: es un subgrupo con riesgo elevado de hipocalcemia y, por tanto, con mayor impacto potencial si se mejora la adherencia a Ca/VitD. Una explicación plausible es la jerarquización de prioridades terapéuticas (el tratamiento principal se percibe como «lo importante» y el suplemento, como algo accesorio), junto con la fatiga terapéutica, lo que justificaría focalizar las estrategias de cribado e intervención en quienes reciben tratamiento óseo activo. Asimismo, el deterioro progresivo de la adherencia con el tiempo que encontramos, descrito también por otros autores, apoya la necesidad de una reevaluación periódica y no solo de una educación inicial[9].

En conjunto, el modelo multivariante final con 5 variables fácilmente obtenibles (sexo, RAM, polifarmacia, G2 [polioles] y valoración global de 5/5) sintetiza estos hallazgos en una propuesta de estratificación rápida con buena discriminación (AUC: 0,83), sin pretender una predicción individual definitiva al carecer de validación externa. Estos resultados abren una línea de trabajo para validar el modelo en otras poblaciones y evaluar si una intervención guiada por señales simples de aceptabilidad y tolerabilidad se traduce en mejoras sostenibles en la adherencia.

Este estudio debe interpretarse con limitaciones. Su diseño observacional impide establecer causalidad y permite confusión residual, aunque se intentó limitar esta última mediante la exploración de la confusión y la presentación de un modelo multivariante. La asignación de la formulación no fue aleatoria y los cambios previos pudieron depender de la tolerancia o de las preferencias, introduciendo sesgo de canalización. Las dispensaciones no equivalen a la ingesta real, y el autorreporte/Morisky-Green pueden verse afectados por memoria y deseabilidad social. De ahí el enfoque triangulado, aunque cada componente tenga sus limitaciones. Finalmente, no se recogieron algunos mediadores del efecto de la polifarmacia o del soporte domiciliario (sistemas personalizados de dosificación/pastilleros), por lo que la interpretación mecanística debe ser prudente.

En conclusión, en una población adulta heterogénea en práctica real, los resultados sugieren que las características de la formulación de Ca/VitD y la aceptabilidad percibida por el paciente se asocian de forma relevante con la adherencia, más allá de los factores clásicos. Una estrategia de cribado simple, basada en la valoración global de la formulación y en la presencia de RAM atribuibles, junto con el grupo organoléptico de la formulación, el sexo y la polifarmacia, podría facilitar intervenciones tempranas y pragmáticas, como el apoyo breve a la adherencia y la reconsideración de la formulación cuando proceda, en un contexto de múltiples formulaciones distintas disponibles. Estos hallazgos requieren una validación externa y una evaluación del impacto para confirmar su utilidad clínica.

Aportación del artículo a la literatura científica. Implicaciones para la farmacia hospitalaria

Identifica características de las formulaciones de calcio/vitamina D como determinantes clave de la adherencia y orienta el cambio temprano de presentación según la tolerancia y la valoración global del paciente.

Responsabilidades éticas

El estudio fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Número de registro del protocolo: CaVitD-HGUGM-2025-01. Dictamen favorable de fecha 3 de junio de 2025.

Consentimiento informado

Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado verbal durante la entrevista telefónica y se garantizó la confidencialidad conforme a la normativa aplicable y a la Declaración de Helsinki.

Financiación

Los autores declaran que este estudio no recibió financiación específica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Gregorio Marañón por ofrecer apoyo investigacional.

Declaración de la inteligencia artificial generativa y las tecnologías asistidas por inteligencia artificial en el proceso de escritura

Durante la preparación de este manuscrito, los autores utilizaron ChatGPT para mejorar la claridad y la redacción del texto. Tras su uso, los autores revisaron y editaron el contenido y asumen la plena responsabilidad de la exactitud e integridad del manuscrito.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Daniel Gómez-Costas: Writing – original draft, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Ana de Lorenzo-Pinto:** Validation, Supervision, Conceptualization. **Covadonga Iznaola-Muñoz:** Data curation, Conceptualization. **Anaís Carrillo-Burdallo:** Validation. **Yeray Rioja-Díez:** Conceptualization. **María Martín-Bartolomé:** Conceptualization. **Ana Herranz-Alonso:** Supervision. **María Sanjurjo-Sáez:** Validation.

Bibliografía

1. Nakamura Y, Suzuki T, Yoshida T, Yamazaki H, Kato H. Vitamin D and calcium are required during denosumab treatment in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2017;9(5):428. doi:10.3390/nu9050428.
2. Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia – report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(2526):w13979. doi:10.4414/smw.2014.13979.
3. Gregson CL, Armstrong DJ, Avgerinou C, et al. The 2024 UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2025;20(1):119. doi:10.1007/s11657-025-01588-3.
4. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2006;17(6):914–921. doi:10.1007/s00198-006-0073-6.
5. Unson CG, Litt M, Reisine S, et al. Adherence to calcium/vitamin D and estrogen protocols among diverse older participants enrolled in a clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2006;27(3):215–226. doi:10.1016/j.cct.2006.02.006.
6. Rothen JP, Rutishauser J, Walter PN, Hersberger KE, Arnet I. Oral intermittent vitamin D substitution: influence of pharmaceutical form and dosage frequency on medication adherence: a randomized clinical trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):51. doi:10.1186/s40360-020-00430-5.
7. Sanfelix-Genovés J, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltran D, et al. Determinant factors of osteoporosis patients' reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women. *Drugs Aging*. 2009;26(10):861–869. doi:10.2165/11317070-000000000-00000.
8. Castelo-Branco C, Cortés X, Ferrer M, UNICAD study investigators.. Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric*. 2010;13(6):578–584. doi:10.3109/13697130903452804.
9. 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 Calid Asist*. 2015;31(1):10–17. doi:10.1016/j.cali.2015.06.010.
10. Mortensen C, Tetens I, Kristensen M, Snitkjaer P, Beck AM. Adherence and barriers to the vitamin D and calcium supplement recommendation at Danish nursing homes: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):27. doi:10.1186/s12877-021-02719-4.
11. Conti F, Piscitelli P, Italiano G, et al. Adherence to calcium and vitamin D supplementations: results from the ADVICE survey. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012;9(3):157–160.
12. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657–666. doi:10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692. doi:10.1136/bmj.b3692.
14. Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V, et al. Patterns of non-adherence to supplementation with calcium and vitamin D in persistent postmenopausal women are similar at start and 1 year later: a qualitative longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2016;7:339. doi:10.3389/fphar.2016.00339.
15. Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V, et al. Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1771–1779. doi:10.2147/PPA.S88630.
16. den Uyl D, Geusens PPMM, van Berkum FNR, et al. Patient preference and acceptability of calcium plus vitamin D3 supplementation: a randomised, open, cross-over trial. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):465–472. doi:10.1007/s10067-009-1328-3.
17. CIMA. Resultados de la búsqueda de medicamentos. [consultado 31 Dic 2025]. Disponible enhttps://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
19. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611–621. doi:10.1007/s13197-011-0571-1.
20. Kuhn C, Bufe B, Winnig M, et al. Bitter taste receptors for saccharin and acesulfame K. *J Neurosci*. 2004;24(45):10260–10265. doi:10.1523/JNEUROSCI.1225-04.2004.
21. Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The effect of artificial sweeteners use on sweet taste perception and weight loss efficacy: a review. *Nutrients*. 2022;14(6):1261. doi:10.3390/nu14061261.
22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–174.
23. Dunbar-Jacob J, Zhao J. Medication adherence measurement in chronic diseases: a state-of-the-art review of the literature. *Nurs Rep*. 2025;15(10):370. doi:10.3390/nursrep15100370.
24. Rickles NM, Mulrooney M, Sobieraj D, et al. A systematic review of primary care-focused, self-reported medication adherence tools. *J Am Pharm Assoc*. 2023;63(2):477–490.e1. doi:10.1016/j.japh.2022.09.007.
25. Emamifar A, Gildberg-Mortensen R, Andreas Just S, et al. Level of adherence to prophylactic osteoporosis medication amongst patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a cross-sectional study. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:783709. doi:10.1155/2015/783709.
26. Shariff ZB, Dahmash DT, Kirby DJ, et al. Does the formulation of oral solid dosage forms affect acceptance and adherence in older patients? A mixed methods systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(8):1015–1023.e8. doi:10.1016/j.jamda.2020.01.108.
27. Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: a nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm*. 2016;512(2):374–381. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.03.007.
28. Rondanelli M, Minisola S, Barale M, et al. Evaluating adherence, tolerability and safety of oral calcium citrate in elderly osteopenic subjects: a real-life non-interventional, prospective, multicenter study. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):38. doi:10.1007/s40520-024-02696-9.
29. Ferreras Amez 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*. 2010;42(1):58–59. doi:10.1016/j.aprim.2009.03.010.