

UNA APLICACIÓN DIGITAL AUMENTA LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN SÍNDROMES CORONARIOS

CRISTIAN M. GARMENDIA, RITA M. P. MIRANDA, ELISA VERELLO, AILÍN GOYENECHÉ, JUAN F. FURMENTO, JUAN P. COSTABEL

Servicio de Cardiología Clínica y Crítica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, Argentina

Resumen La adherencia al tratamiento médico farmacológico en pacientes que cursaron una hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA) es deficiente. El objetivo primario fue demostrar que, mediante la utilización de una aplicación digital para *smartphones*, se incrementa por lo menos un 30% la adherencia al tratamiento, en relación al grupo control, en pacientes con SCA. Se realizó un estudio unicéntrico aleatorizado, controlado, con distribución 1:1, simple ciego, que comparó la utilización de una aplicación para *smartphones* (grupo intervención), frente a la indicación de tratamiento farmacológico por escrito (grupo control), en términos de adherencia médica farmacológica total, en 90 pacientes que cursaron internación por un SCA. La adherencia fue determinada mediante el Cuestionario de Adherencia a la Medicación de Morisky. El paciente se consideró como “totalmente adherente” de obtener un puntaje perfecto (8/8 puntos). El período de seguimiento fue de 90 días posterior al egreso hospitalario. La edad promedio fue 63 ± 9 años, con el 76% de sexo masculino. El objetivo primario ocurrió en 67.4% (31/46) del grupo intervención vs. 20.5% (9/44) del grupo control ($p < 0.001$). En pacientes que cursaron una hospitalización por SCA, la utilización de una aplicación digital para *smartphones* incrementó la adherencia al tratamiento médico farmacológico.

Palabras clave: síndrome coronario agudo, adherencia, tratamiento farmacológico

Abstract *Use of a smartphone application to increase adherence to medical treatment.* Adherence to cardiovascular medications following acute coronary syndrome hospitalization is generally poor. The primary outcome was to demonstrate that the use of a digital application for smartphones increases the adherence to pharmacological treatment by 30 % in relation to the group without intervention, in patients with an acute coronary syndrome with or without ST segment elevation. In this unicentric, single blinded, randomized controlled trial with 1:1 allocation we compared the use of a digital application for smartphones and written information as standard of care, for the adherence to pharmacological treatment in 90 patients admitted to the hospital with an acute coronary syndrome. Adherence to medical treatment was measured by Morisky Medication Adherence Scale. A patient is considered to have good adherence when score is perfect (8 points). The follow up period was 90 days after hospital discharge. The mean age of the population was 63 ± 9 and 76% were male. At 90 days, 67.4% (31/46) of patients using the smartphone application were adherent compared with 20.5% (9/44) of patients in the control group ($p < 0.001$). In patients with acute coronary syndrome, the use of a smartphone application increased the medication adherence compared with the standard of care.

Key words: acute coronary syndrome, pharmacological treatment, adherence

La Organización Mundial de la Salud afirma que el cumplimiento deficiente de los tratamientos prolongados prescritos compromete gravemente su efectividad a largo plazo, siendo la adherencia informada en la literatura entre el 30-60% en países desarrollados, y aún menor en países en vías de desarrollo¹.

Se ha observado que la adherencia es mayor durante la etapa aguda de la enfermedad, presentando un marcado descenso dentro de los siguientes 3-6 meses desde iniciado el tratamiento^{2, 3}. Un estudio observacional unicéntrico ($n = 252$) que analizó la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), demostró una prevalencia de adherencia caracterizada como “alta” (determinada mediante un cuestionario diseñado y validado para tal fin) del 26.7%, luego de un periodo de seguimiento a 6 meses, lo que se asoció a una tendencia a menor incidencia de IAM (11.1% vs. 28.4%, $p = 0.10$)⁴. En este contexto, se han evaluado múltiples estrategias de intervención para incrementar la

Recibido: 5-V-2020

Aceptado: 20-VIII-2020

Dirección postal: Juan Pablo Costabel, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Blanco Encalada 1543, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: jpcostabel@icba.com.ar

adherencia, sin evidencia de beneficios significativos en términos de un efecto clínico sustancial⁵.

Existen estudios clínicos que avalan el uso de plataformas digitales portátiles, *smartphones* o equivalentes, como herramientas útiles para el monitoreo del tratamiento médico farmacológico de pacientes en el ámbito intra y extrahospitalario^{6, 7}. En nuestro país, un estudio multicéntrico aleatorizado demostró una reducción del 29% en el número de re-hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada, mediante la realización de una intervención telefónica breve⁸. En el seguimiento de esta cohorte a 3 años, se observó además un incremento en los indicadores de conciencia de enfermedad y aumento de hábitos de vida saludables⁹.

Frente a esta problemática y ante la amplia disponibilidad de teléfonos inteligentes, consideramos que la utilización de una aplicación digital para *smartphones* de fácil acceso podría aumentar la adherencia al tratamiento médico farmacológico, en pacientes que cursaron hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio unicéntrico aleatorizado, controlado con distribución 1:1, simple ciego, en un centro monovalente de cardiología en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la efectividad de una aplicación digital para *smartphones* para incrementar la adherencia total al tratamiento médico farmacológico un 30%, en pacientes que cursaron una hospitalización por un SCA, con un período de seguimiento de 90 días.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años cursando hospitalización por SCA con y sin elevación del segmento ST, disponibilidad de *smartphone* y acceso a la aplicación digital proporcionada, con factibilidad de completar el período de seguimiento y la firma pertinente del consentimiento informado.

Fueron excluidos aquellos con revascularización coronaria pendiente programada, limitación grave de la movilidad, o que presentaran dependencia intermedia o total para la realización de actividades diarias, de acuerdo con el cuestionario validado de Katz de Actividades de la Vida Cotidiana (AVDL)¹⁰.

Para medir la adherencia al tratamiento médico farmacológico se utilizó el Cuestionario de Adherencia a la Medicación de Morisky 8 (MMAS-8)¹¹. El mismo consta de siete preguntas dicotómicas y una pregunta en escala tipo Likert, la que brinda opciones de respuesta más específicas para medir actitudes y el grado de conformidad frente a una afirmación (por ejemplo, caracterizando un hábito en "poco", "moderado" o "muy frecuente"). MMAS-8 es un cuestionario validado en el idioma español con buena capacidad para determinar la adherencia farmacológica, con múltiples experiencias en la literatura médica^{12,13}. De acuerdo con el cuestionario, son considerados como "totalmente adherentes" aquellos que obtengan un total de 8 puntos, "parcialmente adherentes" con puntaje entre 6 y 7 puntos, y "poco adherentes" con un recuento menor de 6 puntos.

Previo al comienzo del estudio, se realizó una encuesta telefónica aleatoria a 40 pacientes que habían cursado hospitalización con diagnóstico de SCA, obteniendo una adherencia basal promedio de 6.64 puntos en el cuestionario MMAS-8, con un 20% de pacientes caracterizados como "totalmente adherentes". En base a estos resultados y estimando un 10%

de pérdida de información en el seguimiento, se calculó una necesidad de 90 pacientes para demostrar, con un poder estadístico del 80%, un aumento de la adherencia total al tratamiento farmacológico de 30% en pacientes del grupo intervención, en relación al grupo control.

Se definieron dos grupos: "grupo control", los que recibieron instrucciones por escrito del tratamiento farmacológico prescrito; y "grupo intervención", donde además de las instrucciones previamente mencionadas, recibieron acceso a una aplicación digital para *smartphones* denominada "Recordatorio de Medicación" (MyTherapy®, *smartpatient*, Alemania), de descarga gratuita mediante las plataformas iOS y Android, en donde el equipo médico instaló un listado de la medicación con alarmas a fin de recordatorio de la toma. Esta aplicación ha sido desarrollada por un grupo alemán, con una versión disponible en idioma español, utilizada previamente en cohortes de pacientes con dislipemia y diabetes mellitus tipo II con resultados favorables¹⁴⁻¹⁶. El desarrollador ha prestado su autorización por escrito para la utilización de la aplicación digital en el presente estudio.

Se utilizó para la realización del análisis estadístico el *software* IBM SPSS versión 21.0 (para Mac iOS). Las variables continuas fueron expresadas como media y desvío estándar, o mediana y rango intercuartilo de acuerdo las características de su distribución. Para el análisis de la normalidad, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según correspondiera. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de Chi cuadrado o test de Fisher, y las variables numéricas mediante el test t de Student o test de U de Mann-Whitney, de acuerdo con su distribución. Se consideró con significancia estadística un error tipo I menor o igual al 5%, ($p < 0.05$ a dos colas).

Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la Ley Nacional de Protección de Datos Personales N° 25.326, por lo que la identidad de los pacientes y todos sus datos personales permanecerán de forma anónima, teniendo acceso a ellos solo los investigadores y miembros del comité docencia e investigación y de ética en investigación, si así lo requiriese. El estudio fue conducido de acuerdo a las normas éticas nacionales (Ley N° 3301, Ley Nacional de Investigación Clínica en Seres Humanos, Declaración de Helsinki, y otras).

Resultados

Se aleatorizaron un total de 90 pacientes en relación 1:1 ($n = 44$, grupo control; $n = 46$, grupo intervención), con un seguimiento a 90 días en el 100% de la cohorte.

La edad promedio fue de 63 ± 9 años, con el 76% de sexo masculino. Las características basales y antecedentes clínicos cardiovasculares estuvieron bien balanceadas en ambos grupos, a excepción de un predominio de dislipemia y sedentarismo en el grupo de intervención (Tabla 1).

No se observaron diferencias entre los grupos analizados en relación a la medicación previa al ingreso hospitalario, a excepción de una mayor toma de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) e inhibidores del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA II) por parte del grupo control (Tabla 2).

El motivo de hospitalización predominante fue un SCA sin elevación del segmento ST en 71 (78.9%) casos, angina inestable = 26 (36.7%), IAM sin elevación del seg-

TABLA 1.– Características basales de la población y antecedentes cardiovasculares

Variable	Global n = 90	Control n = 44	Intervención n = 46	p*
Edad (años) - m ± DE	63 ± 9	62 ± 10	64 ± 10	0.840
Sexo masculino - n(%)	68 (76)	33 (75)	35 (76)	0.549
Hipertensión - n(%)	59 (66)	30 (68)	29 (63)	0.386
Dislipemia - n(%)	72 (81)	31 (70)	41 (89)	0.025
Diabetes - n(%)	25 (28)	13 (29)	12 (26)	0.448
Tabaquismo - n(%)	52 (58)	25 (57)	27 (59)	0.513
AHF - n(%)	23 (26)	10 (23)	13 (28)	0.360
Sedentarismo - n(%)	43 (48)	11 (25)	32 (70)	0.001
Obesidad - n(%)	25 (28)	11 (25)	14 (30)	0.367
ERC - n(%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0.511
Eventos cardiovasculares previos				
Angina inestable - n(%)	19 (21)	10 (23)	9 (20)	0.456
IAMSEST - n(%)	23 (26)	10 (23)	13 (28)	0.360
IAMCEST - n(%)	5 (6)	4 (9)	1 (2)	0.167
ATC - n(%)	38 (42)	18 (41)	20 (43)	0.487
CRM - n(%)	11 (12)	4 (9)	7 (15)	0.287
EVP - n(%)	2 (2)	0 (0)	2 (4)	0.258
ACV/AIT - n(%)	4 (4)	0 (0)	4 (9)	0.064

DE = desvío estándar; AHF = antecedentes heredofamiliares; ERC = enfermedad renal crónica (TFG < 60ml/min/1.73 m²); IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ATC = angioplastia transluminal coronaria; CRM = cirugía de revascularización miocárdica; EVP = enfermedad vascular periférica; ACV/AIT = accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio

*p para la diferencia entre los grupos control e intervención

TABLA 2.– Medicación previa

Variable	Global n = 90	Control n = 44	Intervención n = 46	p*
Medicación				
AAS - n(%)	49 (54)	23 (52)	26 (56)	0.519
iP2Y12 - n(%)	21 (23)	10 (23)	11 (24)	0.595
Estatinas - n(%)	50 (56)	21 (48)	29 (63)	0.154
Betabloqueantes - n(%)	34 (38)	17 (39)	17 (37)	0.452
IECA/ARA2 - n(%)	33 (37)	20 (45)	13 (28)	0.049
Número de medicamentos y de pastillas por paciente				
Nº medicamentos - m ± DE	2.3 ± 1.9	2.5 ± 2.0	2.1 ± 1.5	0.426
Nº pastillas - m ± DE	2.5 ± 2.0	2.7 ± 2.2	2.3 ± 1.8	0.557

AAS: ácido acetilsalicílico; iP2Y12: inhibidor del receptor P2Y12; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA2: antagonistas del receptor AT 1 de angiotensina II

*p para la diferencia entre los grupos control e intervención

mento ST = 30 (42.2%), mientras que solo en 15 (21.1%) se presentó como IAM con elevación del segmento ST.

Al momento del egreso hospitalario, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el número

de medicamentos prescritos (7.2 ± 2.5, grupo intervención vs. 6.7 ± 2.0, grupo control; p = 0.463), o el número total de pastillas (6.8 ± 3.7, grupo intervención vs. 7.6 ± 2.2, grupo control; p = 0.059), entre los grupos analizados (Tabla 3).

TABLA 3.– Medicación al egreso sanatorial

Variable	Global n = 90	Control n = 44	Intervención n = 46	p*
Medicación				
AAS - n(%)	89 (99)	44 (100)	45 (98)	0.511
iP2Y12 - n(%)	74 (82)	34 (77)	40 (87)	0.178
Estatinas - n(%)	90 (100)	44 (100)	46 (100)	–
Betabloqueantes - n(%)	71 (79)	37 (84)	34 (74)	0.178
IECA/ARA2 - n(%)	44 (49)	24 (54)	20 (43)	0.201
Otros no CV	2.8 ± 2.2	2.5 ± 1.9	3.2 ± 2.3	0.133
Número de medicamentos y pastillas por paciente				
Nº medicamentos - m ± DE	6.9 ± 2.3	6.7 ± 2.0	7.2 ± 2.5	0.463
Nº pastillas - m ± DE	7.2 ± 3.1	7.6 ± 2.2	6.8 ± 3.7	0.059

AAS: ácido acetilsalicílico; iP2Y12: inhibidor del receptor P2Y12; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA2: antagonistas del receptor AT 1 de angiotensina II; CV: cardiovascular

*p para la diferencia entre los grupos control e intervención

La mediana de estadía hospitalaria fue de 3 días en ambos grupos (RIQ 2-4).

Con un período de seguimiento de 90 días, el 67.4% (n = 31) de los pacientes del grupo intervención calificó como “totalmente adherentes”, en relación al 20.5% (n = 9) pertenecientes al grupo control (p < 0.001). A su vez, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje numérico total obtenido mediante el cuestionario MMAS-8 (7.52 ± 1.25, grupo intervención vs. 6.47 ± 1.23, grupo control; p < 0.001).

Discusión

Las aplicaciones digitales en medicina surgen a partir de la necesidad de lograr una estrategia sustentable, factible y costo-efectiva con el fin de incrementar la adherencia al tratamiento médico farmacológico. Consideramos que al estar inmersos en la era de la tecnología digital, donde la vinculación a los *smartphones* y el acceso a las redes sociales es de carácter cotidiano y accesible a una gran parte de la población en diferentes rangos etarios, esta puede ser una estrategia prometedora para lograr nuestro objetivo¹⁷.

Los resultados obtenidos van en línea con lo expuesto en la literatura médica. Un estudio aleatorizado multicéntrico (n=154) evaluó la eficacia de una aplicación digital para *smartphones* en incrementar la adherencia al tratamiento médico farmacológico en pacientes hipertensos, mostrando un incremento estadísticamente significativo (86.3% vs. 62.7%; p < 0.005), y un mayor porcentaje de pacientes con valores de presión arterial controlados a 12 meses de seguimiento (38.6% vs. 17.8%; p < 0.005; NNT = 4.23)¹⁸. Por otra parte, una revisión sistemática que incluyó 13

ensayos clínicos aleatorizados demostró que, mediante la implementación de un recordatorio electrónico a través del envío de mensajes de texto, dispositivos electrónicos con recordatorio audiovisual o localizadores, se constató un incremento en la adherencia al tratamiento médico farmacológico de pacientes con enfermedades crónicas¹⁹.

En relación a la aplicación digital utilizada en el presente estudio, otro estudio realizado por Steinert et al. analizó su eficacia en incrementar la adherencia médica farmacológica en una cohorte de pacientes dislipémicos con un seguimiento a 12 meses (n = 100), observando un incremento en el grupo de individuos caracterizados como “muy adherentes” (16.2% a 29.7%)¹⁶.

Una de las fortalezas que tiene este método de mejora en la adherencia farmacológica es su portabilidad continua, ya que en la mayoría de los casos los pacientes no necesitan contar con un dispositivo accesorio, sino que basta con su propio *smartphone* para cumplir con la estrategia propuesta.

Las aplicaciones digitales cuentan con diversas funcionalidades como el envío de mensajes de texto automatizados y personalizados para recordar la toma de la medicación prescrita, el conteo digital de pastillas, estrategias de mejora para los hábitos de alimentación saludable e hidratación y, como en la aplicación utilizada en el presente estudio, el acceso a un recordatorio diario digital para la toma de la medicación prescrita en el horario establecido; estrategia que fue analizada en diversos ensayos clínicos y cuyo principal objetivo fue mitigar la falta de adherencia involuntaria, aumentar la consciencia de enfermedad y el cumplimiento del tratamiento indicado^{20, 21}.

Diversos estudios han demostrado que aumentar la adherencia al tratamiento médico de pacientes con enfermedad coronaria incrementa la probabilidad de

supervivencia y libertad de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Un estudio evaluó el efecto de la adherencia al tratamiento médico en 4015 pacientes que padecieron un IAM, en términos de un objetivo primario combinado de mortalidad por todas las causas, re-hospitalización por IAM, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria²². Dentro de la cohorte analizada, se identificaron como “totalmente adherentes” solo al 43% del total, subgrupo que presentó una disminución estadísticamente significativa del objetivo primario en relación al grupo “parcialmente adherente” (18.9%, adherentes vs. 24.7%, parcialmente adherentes, HR 0.81 [IC95% 0.69-0.96]; $p < 0.001$), o “no adherentes” (18.9% adherentes vs. 26.3% no adherentes, HR 0.73 [IC95% 0.61-0.87]; $p < 0.001$), en un periodo de seguimiento a 2 años. A su vez, ser caracterizado como “completamente adherente” disminuyó en más de un 25% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y esto se correlacionó con una disminución en los costos del sistema de salud²².

Una limitación de este estudio es la valoración de la adherencia mediante el cuestionario MMAS-8, que es un método menos preciso en comparación al recuento de pastillas (*gold estándar*), o la proporción de días cubiertos con la medicación, entre otros. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, se trata de una herramienta ampliamente validada y de fácil implementación que no requiere la inversión de capital para llevarla a cabo.

De acuerdo con nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en nuestro país que logra demostrar el beneficio de la utilización de una aplicación digital para *smartphones* en términos de incremento de la adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes hospitalizados por un SCA.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Ginebra, 2003. En: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/; consultado marzo 2020.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
- Chow C, Brieger D, Ryan M, Kangaharan N, Hyun K, Briffa T. Secondary prevention therapies in acute coronary syndrome and relation to outcomes: observational study. *Heart Asia* 2019; 11: e011122.
- Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski L, et al. Adherence to treatment assessed with the Adherence in Chronic Diseases Scale in patients after myocardial infarction. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 333-40.
- McDonald H, Garg A, Haynes R. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.
- Marvel F, Wang J, Martin S. Digital health innovation: A toolkit to navigate from concept to clinical testing. *Journal of Medical Internet Research. JMIR Cardio* 2018; 2(1): e2.
- Coorey G, Neubeck L, Mulley J, Redfern J. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 505-21.
- GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005; 331: 425.
- GESICA Investigators. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 372-8.
- Katz S, Ford A, Moskowitz R, Jackson B, Jaffe M. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-9.
- Morisky D, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 348-54.
- Chaves Torres N, Echeverri Sarmiento J, Ballesteros D, Quijano Rodríguez J, Camacho D. Validación de la escala de Morisky de 8 ítems en pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista Med* 2016; 24: 23-32.
- Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, et al. Validation of a french version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 429-34.
- Steinert A, Haesner M, Tetley A, Steinhagen-Thiessen E. Self-monitoring of health-related goals in older adults with use of a smartphone application. *Activities, Adaptation & Aging* 2016; 40: 81-92.
- Steinert A, Haesner M, Steinhagen-Thiessen E. App-based self-monitoring in type 2 diabetes. *Z Gerontol Geriatr*. 2016; 50: 516-23.
- Steinert A, Eicher C, Haesner M, Steinhagen-Thiessen E. Effects of a long-term smartphone-based self-monitoring intervention in patients with lipid metabolism disorders. *Assist Technol* 2018; 32: 109-16.
- Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, Gubbins P, Martin B. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc* 2013; 53: 172-81.
- Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E, et al. Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 167-73.
- Vervloet M, Linn A, van Weert J, de Bakker D, Bouvy M, van Dijk L. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19: 696-704.
- Kerr D, Pollard C, Howat P, et al. Connecting Health and Technology (CHAT): protocol of a randomized controlled trial to improve nutrition behaviours using mobile devices and tailored text messaging in young adults. *BMC Public Health* 2012; 12: 477.
- Gadkari A, McHorney C. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really?. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 98.
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Fuster V, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 789-801.