



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Estrategias de mHealth para mejorar la adherencia farmacológica en pacientes con diabetes mellitus tipo II: revisión sistemática

mHealth strategies to improve pharmacologic adherence in type 2 diabetes mellitus patients: systematic review

Francisc Company-Bezares¹, Ana Areño-Pousa²¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. España.

Autor para correspondencia

Francisc Company-Bezares
Carretera de Manacor, km 4
07198 Palma de Mallorca. España.Correo electrónico:
fcompany@hsl.esRecibido el 1 de marzo de 2022;
aceptado el 25 de abril de 2022.
DOI: 10.7399/fh.13235

Cómo citar este trabajo

Company-Bezares F, Areño-Pousa A. Estrategias de mHealth para mejorar la adherencia farmacológica en pacientes con diabetes mellitus tipo II: revisión sistemática. Farm Hosp. 2022;46(Supl 1):59-68.

Resumen

Objetivo: Describir los estudios de mHealth publicados para mejorar la adherencia en pacientes con diabetes mellitus tipo II, su población objetivo y su impacto en función de la estrategia utilizada y el tipo de intervención.

Método: Se realizó una revisión sistemática mediante búsqueda bibliográfica en bases de datos (Medline, Embase, Web of Science y Google Scholar) para identificar ensayos clínicos o cuasi experimentales publicados entre 2011 y 2021 que investigaran los efectos de estrategias de mHealth en la adherencia farmacológica de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Se realizó un análisis de sesgo de los estudios encontrados según los criterios risk-of-bias 2 y risk-of-bias in nonrandomized studies of interventions.

Resultados: De los 120 estudios identificados, ocho fueron incluidos en la revisión sistemática. Las estrategias encontradas fueron: sistemas de mensajes simples recordatorios o educativos, sistemas de dispensador electrónico, llamadas telefónicas, sistemas automatizados de respuesta y aplicaciones para dispositivos móviles. El impacto sobre la adherencia fue variable, aunque se obtuvieron resultados positivos con sistemas de dispensador electrónico combinado con sistemas de mensajes simples, llamadas telefónicas y aplicaciones para dispositivos móviles. Los tipos de intervención encontrados fueron conductuales y/o educativas. En

Abstract

Objective: To perform a systematic review of studies assessing the impact of mHealth on treatment adherence in diabetes mellitus type II patients, describe target populations, and assess impact on adherence according to the approach and type of intervention implemented.

Method: A systematic review was carried out based on a literature search on scientific databases (Medline, Embase, Web of Science and Google Scholar) to identify clinical trials or quasi-experimental studies published between 2011 and 2021 assessing the impact of mHealth strategies on adherence to drug therapy in diabetes mellitus type II patients. A bias analysis was carried out of the studies identified based on risk-of-bias 2 and risk-of-bias in nonrandomized studies of interventions criteria.

Results: Of the 120 studies retrieved, eight were included in the systematic review. The strategies identified included the use of medication reminders or educational notes sent via text messages; electronic dispensing systems; phone calls; automated response systems; and mobile applications. The impact of each strategy on adherence to drug therapy was variable, and positive results were obtained with the electronic dispensing system when used in combination with text messages, phone calls or mobile applications. Interventions were behavioral and/or educational. Inclusion criteria were homogeneous, with study patients having similar mean age, but with heterogeneous or unknown socioeconomic and edu-

PALABRAS CLAVE

Revisión; Diabetes mellitus tipo II; Adherencia; mHealth; Telemedicina; Telefarmacia.

KEYWORDS

Review; Diabetes mellitus type II; Adherence; mHealth; Telemedicine; Telepharmacy.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

cuanto a la población objetivo, los criterios de inclusión fueron homogéneos con una edad media similar, pero con niveles educativos y económicos heterogéneos o no registrados. El análisis de sesgo de los estudios planteó algunas preocupaciones para todos ellos.

Conclusiones: La heterogeneidad de resultados impide extraer conclusiones respecto a qué estrategia de mHealth mejora la adherencia farmacológica en pacientes con diabetes tipo II. La población mayor de 65 años está infrarrepresentada en la mayoría de los estudios, aunque suponen el 21% de los diabéticos en España. Los tipos de intervención encontrados son conductuales y/o educativas, y están en línea con otras publicaciones sobre intervenciones de Telemedicina. Son necesarios más estudios para dilucidar qué estrategias de mHealth tienen un mayor impacto en la adherencia farmacológica en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

Introducción

La diabetes mellitus tipo II (DM II) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente en adultos, con una prevalencia mundial de 463 millones de personas en 2019¹. Además, se estima un crecimiento progresivo de esta enfermedad, llegando hasta los 578 millones de personas afectadas en 2030. La DM II supone el 90% de los nuevos casos diagnosticados de diabetes y su prevalencia en la población española adulta se sitúa alrededor del 10%¹⁻³. En 2017 en España, la prevalencia de diabetes era superior en hombres que en mujeres y en personas de más de 65 años, con un ascenso más brusco a partir de los 75 años⁴.

La mayor causa de morbilidad en pacientes con DM II es la enfermedad cardiovascular, y el control metabólico es fundamental para disminuir su progresión. Además, se ha demostrado que un buen control metabólico previene la progresión de la neuropatía, retinopatía y nefropatía diabéticas⁵. Se ha estimado que el 45% de los pacientes con DM II no llegan a cumplir el objetivo terapéutico de control glucémico (HbA1c < 7%) y se ha identificado la falta de adherencia terapéutica como uno de los principales factores contribuyentes⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como "el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario", y la adherencia farmacológica se define generalmente como la toma de más del 80% de las dosis prescritas de un fármaco⁷. Se ha estimado que la tasa de no adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con DM II adultos y pediátricos puede llegar hasta el 61% y se ha vinculado con factores relacionados con el paciente, con el médico o el tratamiento, y con los cuidados en salud. Los factores más ampliamente relacionados con la falta de adherencia son la falta de conocimiento sobre la enfermedad y/o el tratamiento, carecer de apoyo social o la comorbilidad con depresión o con deterioro cognitivo, así como los efectos adversos que pueda comportar el tratamiento o su alto coste. Por otra parte, se ha citado una buena relación profesional sanitario-paciente y una adecuada educación sanitaria como factores favorecedores de una mejor adherencia al tratamiento farmacológico⁸⁻¹². La alfabetización sanitaria, derivada del proceso de educación para la salud, según la OMS se define como "las habilidades sociales y cognitivas que determinan el nivel de motivación y la capacidad de una persona para acceder, entender y utilizar la información de forma que le permita promover y mantener una buena salud"¹³.

La falta de adherencia en los pacientes con DM II se ha relacionado con un peor control metabólico, aumento de morbilidad y mortalidad, mayor número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios y mayores costes económicos⁶.

La OMS define Telemedicina como "aportar servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por cualquier profesional de la salud, usando las nuevas tecnologías de la comunicación para el intercambio válido de información en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades o lesiones, investigación y evaluación, y educación continuada de los proveedores de salud, todo con el interés de mejorar la salud de los individuos y sus comunidades"¹⁴. En pacientes con DM II, la Telemedicina ha

demostrado favorecer la autonomía y el compromiso de los pacientes con su enfermedad, mejorar el seguimiento de pacientes con deslocalización geográfica, contribuir al aumento de la efectividad de los tratamientos, y permitir un mayor grado de monitorización, control glucémico y calidad de vida global¹⁵⁻¹⁷. Se han estudiado diversas intervenciones para mejorar la adherencia que difieren en cuanto al profesional sanitario que las diseña o conduce (enfermero, farmacéutico, sistema autónomo robotizado, etc.), el medio utilizado para transmitir la información (presencial, correspondencia, telefonía, internet, etc.) y el enfoque (educativo, técnico, conductual o mixto/híbrido)¹⁸⁻²².

La mHealth es, según definición de la OMS, "la práctica de la medicina y la salud pública soportada por dispositivos móviles como teléfonos, dispositivos de monitorización de pacientes, asistentes digitales y otros dispositivos inalámbricos". Respecto al impacto de la mHealth en la adherencia farmacológica, los estudios suelen englobar diferentes patologías en una misma revisión con resultados heterogéneos²³. En algunos casos se han realizado estudios centrados en el papel de la mHealth en pacientes con DM II enfocados en técnicas o estrategias concretas (sistemas de mensajes de texto simples [SMS], aplicaciones para dispositivos móviles [APP], llamadas, etc.) y en evaluar resultados en salud, pero no en la descripción de las diferentes herramientas utilizadas y el impacto en la adherencia farmacológica²⁴⁻²⁸.

La incidencia de DM II sigue en aumento también en los grupos de población que más utilizan las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), como son los jóvenes de 16 a 24 años^{29,30}. Se define TIC como el conjunto de tecnologías que van a permitir la producción, almacenamiento, registro y presentación de la información, en forma de señal acústica, óptica o electromagnética³¹. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, el equipamiento en TIC y el uso de internet en los hogares se incrementa constantemente desde 2010. El teléfono móvil está presente en casi la totalidad de los hogares (99,5%). El uso de internet es prácticamente universal (99,8%) en los jóvenes de 16 a 24 años y va descendiendo conforme aumenta la edad. A partir de los 55 años se sitúa en el 89,5% y en el grupo de 65 a 74 años baja hasta el 69,7%. No obstante, el uso de la red ha ido aumentando en todos los grupos de edad, especialmente entre los de 65 a 74 años, con 6,1 puntos más en 2021 que en 2019³⁰. Por todo ello, el uso de estrategias de mHealth en la actualidad podría tener un impacto significativo en la adherencia farmacológica de pacientes con DM II.

En este contexto se hace necesaria la realización de una revisión sistemática con el objetivo de describir los estudios de mHealth publicados en la literatura destinados a mejorar la adherencia farmacológica en pacientes adultos con DM II, su población objetivo y su impacto en función de las estrategias utilizadas y el tipo de intervención.

Este estudio se realizó de acuerdo con la metodología PRISMA³². Para utilizar los descriptores más adecuados en la búsqueda bibliográfica se formuló la pregunta de investigación de forma estructurada (formato PICO): Pacientes: diabéticos tipo II. Intervención: cualquier herramienta de mHealth. Comparación: cualquier herramienta no basada en mHealth

Para la realización de esta revisión se aplicó la metodología PRISMA³². Para utilizar los descriptores más adecuados en la búsqueda bibliográfica se formuló la pregunta de investigación de forma estructurada (formato PICO): Pacientes: diabéticos tipo II. Intervención: cualquier herramienta de mHealth. Comparación: cualquier herramienta no basada en mHealth

Este estudio se realizó de acuerdo con la metodología PRISMA³². Para utilizar los descriptores más adecuados en la búsqueda bibliográfica se formuló la pregunta de investigación de forma estructurada (formato PICO): Pacientes: diabéticos tipo II. Intervención: cualquier herramienta de mHealth. Comparación: cualquier herramienta no basada en mHealth

Métodos

Este estudio se realizó de acuerdo con la metodología PRISMA³². Para utilizar los descriptores más adecuados en la búsqueda bibliográfica se formuló la pregunta de investigación de forma estructurada (formato PICO): Pacientes: diabéticos tipo II. Intervención: cualquier herramienta de mHealth. Comparación: cualquier herramienta no basada en mHealth

(puede incluir Telemedicina). Resultados: impacto sobre la adherencia farmacológica.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados entre el 1 de marzo de 2011 y el 31 de marzo de 2021 en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science y Google Scholar. Se emplearon estas bases de datos porque su combinación mostró una cobertura adecuada de referencias bibliográficas para la realización de revisiones sistemáticas en un estudio prospectivo exploratorio³³.

Para la realización de la búsqueda se utilizaron los términos MeSH: 'telemedicine' (y algunos Entry terms como 'mobile health', 'mhealth', 'telehealth'); 'medication adherence' (y el término 'drug adherence'); 'diabetes mellitus'; 'diabetes mellitus, type 2'. En cuanto a los términos Emtree se utilizaron: 'telemedicine', 'diabetes mellitus', 'non insulin dependent diabetes mellitus' y 'medication compliance'. También fueron usados términos candidatos no incluidos en otro término Emtree más general como 'mHealth' para ampliar la búsqueda y aumentar su sensibilidad.

Se aplicaron diversos filtros para la realización de la búsqueda. En el caso de Embase, se restringieron los resultados a "ensayo clínico controlado" y "ensayo clínico controlado randomizado"; para la búsqueda en Medline se restringió a "ensayo clínico" y "ensayo clínico controlado randomizado"; en Web of Science se restringió por "clinical trial". En el caso de Google académico no existe la posibilidad de filtrar por tipo de artículo, aunque se especificó que los descriptores elegidos aparecieran en el título de la publicación.

La sintaxis de búsqueda en cada base de datos puede consultarse en el Anexo 1. Las búsquedas se realizaron en el orden especificado con los términos que constan en la tabla.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos de investigación originales revisados por pares cuya intervención principal fuera una herramienta de mHealth que tuviera como objetivo primario la evaluación de su impacto en la adherencia farmacológica de pacientes adultos (> 18 años) con DM II en tratamiento con antidiabéticos u otros fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular. Debían ser estudios analíticos experimentales (ensayos clínicos) independientemente del ciego utilizado [simple, doble, triple o ninguno (ensayo clínico abierto)] o cuasi-experimentales, publicados en español o inglés.

Se excluyeron los estudios observacionales, estudios de usabilidad o aceptabilidad de herramientas de mHealth y estudios analíticos experimentales cuya intervención no se hubiera realizado mediante mHealth, y aquellos cuya muestra de pacientes tuviera patologías diferentes a la DM II cuando no se especificasen los resultados de los pacientes con DM II por separado. Tampoco se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, editoriales, comentarios, pósteres, resúmenes y propuestas de protocolos de investigación.

Clasificación y filtrado de documentos

Se utilizó Mendeley Reference Manager® para clasificar las referencias según la base de datos de origen y eliminar los duplicados. Posteriormente se evaluaron los artículos para su potencial inclusión mediante revisión del título y resumen por parte del investigador principal. Los estudios que cumplieron los requisitos mínimos en esta primera revisión se trasladaron a su lectura de texto completo por parte de dos revisores por separado.

Extracción de datos

De los estudios incluidos se extrajeron las siguientes variables: tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad media, distribución por sexos, nivel económico y educativo de los sujetos, herramienta de mHealth utilizada, descripción de la estrategia y comparador, tiempo de seguimiento y/o duración del estudio, forma de medida de la adherencia e impacto obtenido (dimensión del efecto) y tipo de intervención³⁴.

Se evaluó el riesgo de sesgo (validez interna) mediante la herramienta risk-of-bias (RoB-2) modificada a partir de la de Cochrane collaboration en el caso de ensayos clínicos aleatorizados^{35,36}. Para los ensayos no

aleatorizados se utilizó la escala risk-of-bias in nonrandomized studies of interventions (ROBINS-I), que ha sido propuesta por otros autores como complemento a la metodología GRADE para evaluar la evidencia de este tipo de estudios^{37,38}. Esta herramienta ha sido utilizada en otras revisiones sistemáticas donde se incluían ensayos con un solo brazo^{39,40}.

Resultados

Selección de artículos

Mediante la estrategia de búsqueda especificada en todas las bases de datos se encontraron 279 estudios que tras la eliminación de duplicados quedaron en 120. Tras la revisión de título y resumen se descartaron 87 estudios por diferentes razones: 28 estudios por no tratar sobre adherencia a antidiabéticos no insulínicos, 23 por corresponder a protocolos de investigación sin resultados publicados, 11 por tratarse de evaluaciones cualitativas de herramientas mHealth en desarrollo, 10 por su diseño no correspondiente con ensayos experimentales/cuasi-experimentales, 4 por no estudiar una intervención basada en mHealth y uno por no disponer de versión en español o inglés.

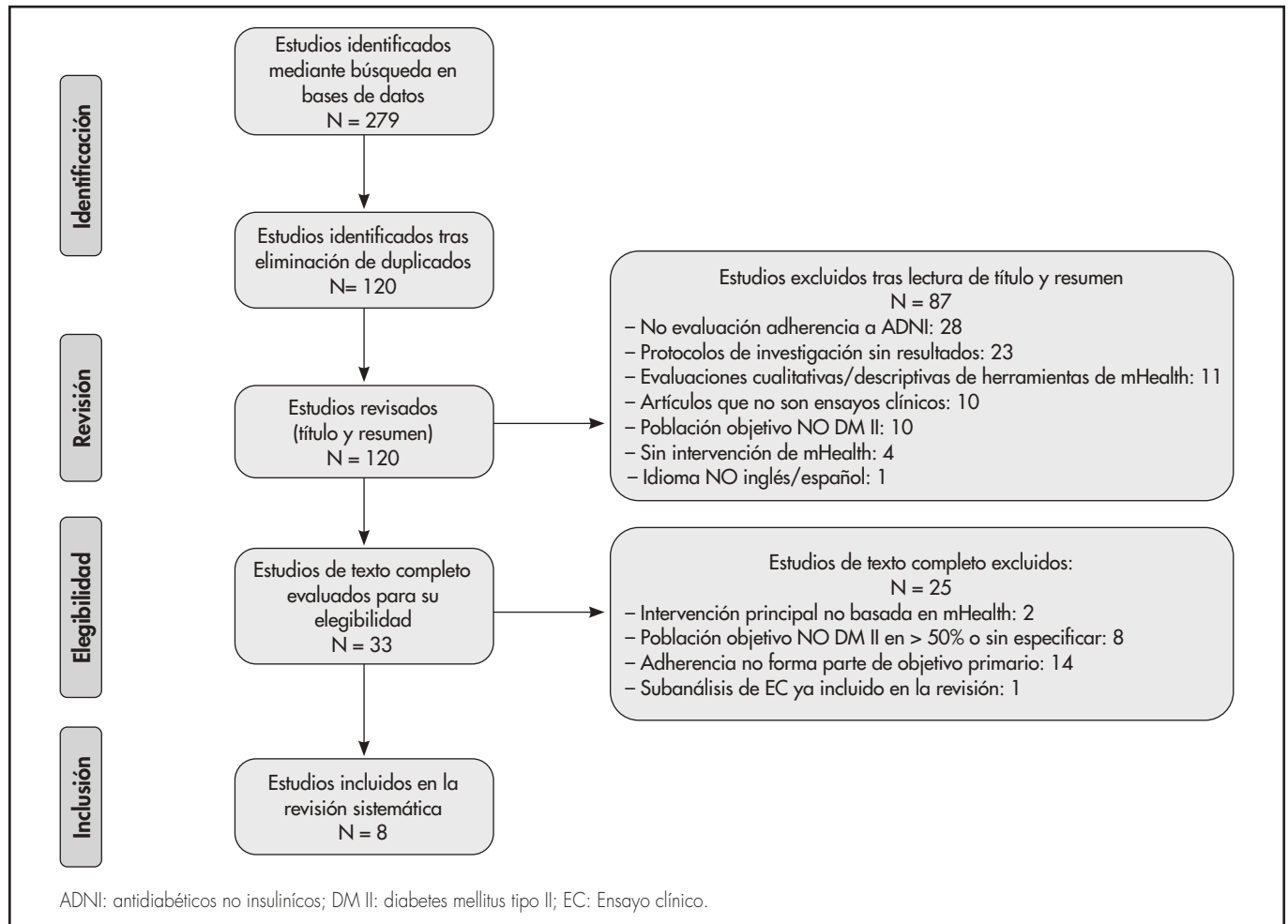
Los 33 estudios restantes se revisaron a texto completo. De ellos, 25 fueron descartados, por lo que finalmente se encontraron 8 artículos en la revisión sistemática que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Las razones por las que se descartaron los 25 artículos a texto completo fueron: 14 por no estudiar la adherencia como objetivo primario, 8 porque la población objetivo no eran pacientes con DM II en > 50% de la muestra, 2 porque la herramienta de mHealth utilizada no era la intervención principal y uno por ser un análisis *post hoc* de otro ensayo ya incluido en la revisión. El diagrama de flujo de selección de artículos según el esquema PRISMA se presenta en la figura 1.

Estrategias de mHealth e impacto en la adherencia farmacológica

Dos estudios utilizaron sistemas con dispensador electrónico (DE) combinado con SMS recordatorio de toma de medicación si no se abría el envase en un periodo de tiempo acordado^{41,42}. Esto permitía la monitorización de adherencia en tiempo real a diferencia de en el resto de los estudios encontrados. Sugita *et al.* combinaron el envío diario de SMS recordatorios con SMS para mejorar la alfabetización sanitaria en el grupo intervención, mientras que en el grupo control solamente recibían SMS recordatorios⁴³. Gatwood *et al.* plantearon una estrategia basada en envío de SMS individualizados para mejora de alfabetización sanitaria⁴⁴; los SMS se enviaban cuando el paciente debía tomar la primera dosis de antidiabéticos no insulínicos diaria, para servir así como recordatorio. Mayberry *et al.* utilizaron SMS recordatorios que requerían respuesta (SÍ/NO) combinados con SMS destinados a reducir las barreras de adherencia⁴⁵. Además, implementaron un sistema de llamadas telefónicas semanales con un sistema automatizado de respuesta que ofrecía *feedback* a los pacientes sobre su adherencia en la semana anterior e indicaciones para la resolución de problemas relacionados. Yasmin *et al.* utilizaron un sistema automatizado de respuesta recordatorio de toma de medicación combinado con recomendaciones de estilo de vida y activaron un *call center* dotado con un médico disponible 24 horas para resolver dudas⁴⁶. La estrategia implementada por Odegard *et al.* consistió en dos llamadas telefónicas separadas entre una semana y un mes por parte de un farmacéutico comunitario. Aplicaron el modelo conductual 4 A (*ask, advise, assist y arrange*) para valorar el manejo de la DM II y ayudar en la adherencia farmacológica⁴⁷. Por último, Huang *et al.* utilizaron una APP móvil que generaba esquemas de medicación individualizados y alarmas diarias. Aunque la APP también permitía valorar la adherencia, para su evaluación se utilizó un cuestionario de identificación de barreras a la adherencia llamado *Adherence Starts with Knowledge* a los 12 meses (ASK-12)⁴⁸.

En cuanto al impacto de estas estrategias de mHealth en la adherencia farmacológica, se encontraron resultados muy variables. De los ocho estudios incluidos en la revisión, en cuatro el efecto de la intervención produjo una mejora significativa de la adherencia farmacológica según el análisis de los autores^{41,42,47,48}. No obstante, en otros cuatro artículos la intervención no produjo ningún efecto estadísticamente significativo de mejora de la adherencia⁴³⁻⁴⁶.

Figura 1. Diagrama PRISMA.



En los estudios de Raiff *et al.* midieron la adherencia según el porcentaje de dosis tomadas en ventana terapéutica acordada y días con toma de dosis. Por su parte, Vervloet *et al.* la midieron según la tasa de posesión de medicación o *medication possession ratio* (MPR), definida como el porcentaje de días cubiertos con la medicación dispensada en el intervalo de reposición según recogidas en farmacia. En ambos casos obtuvieron unos resultados de mejora de la adherencia, aunque Raiff *et al.* no ofrecieron un análisis estadístico de los datos⁴². Vervloet *et al.* encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo DE con SMS y el grupo control en cuanto a MPR a los 12 meses (MPR-12) [media: 15,0% (6,7-23,4); $p < 0,001$] y MPR a los 24 meses (MPR-24) [media: 12,0% (3,1-21,0); $p < 0,01$]. También observaron un aumento de adherencia intragrupo en DE con SMS [+16,3% (9,2-23,4); $p < 0,001$] y DE sin SMS [+10,1% (2,2-18,1); $p < 0,05$] respecto al inicio del estudio que no se vio en el grupo control⁴¹.

En el estudio de Odegard *et al.* midieron la adherencia según los días de retraso en la primera recogida tras la intervención y la MPR a los 6 y 12 meses tras la intervención comparado con el basal. El número de días de media para primera recogida de medicación en el grupo intervención fue menor que en el grupo control (6,8 *versus* 8,5), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,37$). No obstante, encontraron un aumento de adherencia intragrupo estadísticamente significativa para el grupo intervención en cuanto a MPR-12 [0,85 *versus* 0,90 ($p < 0,01$)] (no así para el grupo control) y una diferencia respecto al grupo control también significativa en MPR-12 ($p = 0,01$)⁴⁷. Otro estudio en el que se produjo una mejora en la adherencia fue el de Huang *et al.*, en el que tras la estrategia basada en una APP móvil midieron el cambio en el cuestionario

ASK-12 y observaron un efecto de 4,7 puntos de media estadísticamente significativo [1,2-8,2 ($p = 0,01$)]⁴⁸.

Por otra parte, en el estudio de Gatwood *et al.* no observaron un efecto significativo en la adherencia farmacológica medida según días de medicación disponible por recogidas en farmacia ($p > 0,05$)⁴⁴. En el estudio de Mayberry *et al.* en el que midieron la adherencia según el cambio de puntuación en el cuestionario Summary of Diabetes Self-Care Activities (SDSCA) y las respuestas al SMS recordatorio diario, aunque observaron una reducción intraindividual de ciertas barreras para la adherencia, esto no se tradujo en un efecto significativo en SDSCA ni respuestas a SMS⁴⁵. En el estudio realizado por Sugita *et al.* tampoco observaron una diferencia en la adherencia de los grupos intervención y control medida según la escala Morisky Medication Adherence (MMAS-8) a los 6 meses [11,8% *versus* 14,2% ($p = 0,78$)]⁴³. Finalmente, en el estudio de Yasmin *et al.* tampoco observaron un impacto significativo en adherencia autorreportada⁴⁶.

El diseño de los estudios, la descripción de las estrategias utilizadas, las formas de medición de adherencia y el impacto de las diferentes estrategias se mostraron en la tabla 1.

Efectividad de las estrategias según el tipo de intervención

Desde el punto de vista del tipo de intervención, se encontró poca heterogeneidad entre estudios. En la mayoría se realizó una intervención con un componente conductual con el objetivo de cambiar o modificar comportamientos de los pacientes en relación con la adherencia farmacológica y su enfermedad^{41-45,47,48}. En cuatro estudios esta intervención se realizó de forma aislada y en tres se combinó con una intervención de com-

Tabla 1. Estrategias de mHealth e impacto en la adherencia farmacológica

Estudio	Diseño (N)	Descripción de la estrategia (duración)	Medición de adherencia	Impacto en adherencia
Odegard <i>et al.</i> 2012	Ensayo aleatorizado controlado 1:1 (265)	Llamada protocolizada en base al modelo 4 A (<i>ask, advise, assist, arrange</i>) en semanas 0, 1 y 4.	Tasa de recogida de medicación (días de retraso) y MPR a los 6 y 12 meses pre-post intervención.	No significativo en retraso de primera recogida ($p = 0,37$), % de primera recogida tardía ($p = 0,70$) ni MPR-6 ($p = 0,24$). Significativo en MPR-12 ($p = 0,01$).
Raiff <i>et al.</i> 2012	Estudio cuasi experimental pre-post 1 brazo (3)	DE que envía SMS recordatorio si el paciente no lo abre en VT acordada. Recompensa económica de la adherencia a partir del tercer día.	Datos del DE y necesidad de SMS recordatorio pre-post intervención.	Aumento de dosis tomadas en VT y adherencia total pre-post (50,0% vs 95,4%, 50,0% vs 91,3% y 0,0% vs 71,4%).
Gatwood <i>et al.</i> 2016	Ensayo aleatorizado controlado 1:1 (75)	SMS individualizado según modelo <i>Health believe model</i> y <i>Self determination theory</i> (90 días).	Cambio en % de días con medicación disponible según recogidas en farmacia.	Sin diferencias significativas entre grupos. Disminución de adherencia en ambos (-5,7% intervención/-12,4% control) ($p > 0,05$).
Mayberry <i>et al.</i> 2017	Ensayo no aleatorizado controlado abierto 1 brazo (80)	SMS individualizados tras análisis de barreras para adherencia y realización de llamadas automatizadas diarias (3 meses).	Cambio en cuestionario SDSCA en meses 0, 1, 2 y 3; respuestas al SMS recordatorio.	Sin diferencias significativas según SDSCA ($6,13 \pm 1,22$ vs $6,18 \pm 1,35$ días de adherencia semanal), ni en respuestas al SMS recordatorio ($85,8 \pm 20,5\%$).
Vervloet <i>et al.</i> 2014	Ensayo aleatorizado controlado 1:1:1 (161)	DE que envía SMS recordatorio si el paciente no lo abre en VT; grupo con DE sin SMS recordatorio y control (24 meses).	MPR a los 12 y 24 meses del inicio del estudio.	Diferencia significativa respecto a control a los 12 meses [Diferencia media 15,0% (6,7-23,4); $p < 0,001$] y 24 meses [12,0% (3,1-21,0); $p < 0,01$].
Sugita <i>et al.</i> 2017	Ensayo aleatorizado controlado abierto 1:1 (41)	SMS recordatorio de toma de medicación (en ambos grupos) + 2 SMS semanales para alfabetización sanitaria en grupo intervención (6 meses).	Cambio en la escala MMAS-8 a los 6 meses.	No significativo. Tasa de cambio de MMAS-8 de 11,8% y 14,2% en grupos intervención y control, respectivamente ($p = 0,78$).
Huang <i>et al.</i> 2019	Ensayo aleatorizado controlado 1:1 (51)	Uso de APP <i>Medisafe</i> con esquema farmacológico (12 semanas).	Cambio en cuestionario ASK-12 en semana 0 y 12 (análisis por ITT) ajustado por años con diabetes y puntuación ASK-12 de base.	Significativo: cambio en ASK-12 pre-post de 4,7 puntos de media (1,2-8,2) menor en grupo intervención vs control ($p = 0,01$).
Yasmin <i>et al.</i> 2020	Ensayo aleatorizado controlado abierto 1:1 (320)	Llamadas individualizadas educativas cada 10 días + <i>call center</i> disponible 24/7 (12 meses).	Diferencia en adherencia autorreportada definida como no omisión de dosis.	Sin diferencias significativas pre-post (> 90% de adherencia en todos los casos).

ASK: Adherence starts with knowledge; DE: dispensador electrónico; ITT: intención de tratar; MMAS-8: Morinsky medication adherence scale-8; MPR: tasa de posesión según recogidas en farmacia; SDSCA: Summary of Diabetes Self-Care Activities; SMS: servicio de mensajes cortos; VT: ventana terapéutica.

ponente educacional. Las intervenciones de tipo educacional aparecen en cuatro estudios en total (tres en una intervención mixta y en un caso aislada)^{43,44,46,47}. Por tanto, de los ocho estudios encontrados, se implementaron estrategias de mHealth con intervenciones mixtas en tres de ellos^{43,44,47}.

En relación con el impacto en la adherencia, dos estudios con intervenciones mixtas obtuvieron resultados no significativos, mientras que el estudio realizado por Odegard *et al.*⁴⁷ sí obtuvo resultados positivos. De los cuatro estudios realizados con intervención aislada de tipo conductual, se encontró una mejora en los parámetros de adherencia en tres^{41,42,48}. El estudio con intervención únicamente educacional no obtuvo diferencias significativas en la adherencia autorreportada⁴⁶.

Descripción de la población objetivo

Los criterios de inclusión en los diferentes estudios encontrados fueron bastante homogéneos e incluyeron pacientes adultos (> 18 años) poseedores de teléfono, sin discapacidades auditivas ni visuales y con falta de adherencia demostrada según recogidas en farmacia, cuestionarios validados o algún parámetro clínico (HbA1c). Odegard *et al.* observaron que en población con menor adherencia basal (MPR < 0,8) se obtenía un benefi-

cio mayor tras la intervención en cuanto a MPR-6 y MPR-12 que en el grupo control, aunque este análisis no se realizó en otros estudios⁴⁷. La mitad de los estudios excluyeron pacientes con trastornos cognitivos o psiquiátricos y el resto no recogían estos datos en sus resultados^{43,45,47,48}.

La edad media de los sujetos incluidos en los estudios fue similar, exceptuando el estudio de Odegard *et al.*, cuya edad media fue de 63 ± 13 años, algo superior que en el resto de las publicaciones⁴⁷. En el estudio de Vervloet *et al.* incluso excluyeron pacientes > 65 años por la menor probabilidad de alfabetización tecnológica⁴¹.

La distribución por sexos se encontró cercana al 50% en cuatro estudios. No obstante, en los estudios de Mayberry *et al.* y Yasmin *et al.*, las mujeres supusieron un 68% y 75% de la muestra, respectivamente^{45,46}. Por contraposición, en los estudios de Sugita *et al.* y Raiff *et al.*, los hombres formaron un 70% y 75% de la muestra, aunque en el último caso al constar la muestra de tres pacientes no se le puede otorgar gran relevancia^{42,43}.

El nivel educacional de los sujetos solamente se analizó en tres estudios, siendo bajo en el 30-50% en las publicaciones de Vervloet *et al.* y Huang *et al.*^{41,48}. En el estudio de Yasmin *et al.*, el nivel educativo fue inferior o igual a estudios de secundaria en el 90% de los casos, aunque

este estudio se realizó en Bangladesh, donde los índices de alfabetización son generalmente bajos⁴⁶. El nivel de ingresos de los sujetos se registró en cuatro estudios, fue variable y se definió de manera diferente en todos ellos. Huang *et al.*, en Singapur, encontraron que el 30-47% de los sujetos tenía un nivel de ingresos < 4.000 \$⁴⁸. Los sujetos de la muestra de Gadwood *et al.* tuvieron unos ingresos < 25.000 \$ anuales en el 25,0-29,2% de los casos y en el estudio de Yasmin *et al.* encontraron que el 7-12% de los sujetos tenían ingresos < 116 € mensuales^{44,46}. Destaca el estudio de Mayberry *et al.* en Estados Unidos, donde el 82% de la muestra tenía un nivel de ingresos bajo (< 25.000 \$/año) y esto supuso una barrera para la adherencia⁴⁵.

El tiempo de seguimiento de las intervenciones utilizadas en los estudios fue < 6 meses en cuatro estudios y llegando como máximo a los 24 meses en el estudio de Vervloet *et al.* Los tipos de intervención y la población objetivo pueden verse de forma resumida en la tabla 2.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión

El análisis del riesgo de los ensayos clínicos aleatorizados generó algunas preocupaciones en todos ellos, fundamentalmente debido a que tanto los sujetos del estudio como los profesionales encargados de la intervención o monitorización eran conscientes del brazo de estudio en el que se incluían (riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones propuestas). En los ensayos no aleatorizados, el análisis de riesgo de sesgo resultó en un nivel severo de riesgo debido a los problemas para completar las evaluaciones propuestas en la metodología y por falta de concreción en la explicación del procedimiento de selección de participantes. Los resultados del análisis de riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados y no aleatorizados pueden verse de forma detallada en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Discusión

Las estrategias de mHealth encontradas para mejorar la adherencia en pacientes con DM II fueron similares a las descritas en otras revisiones sis-

temáticas sobre el impacto de la Telemedicina en la adherencia farmacológica. Éstas consistían mayoritariamente en llamadas telefónicas, envío de SMS recordatorios o educativos y sistemas automatizados de respuesta, en línea con los resultados de esta revisión^{49,50}. La utilización de las APP móviles como estrategia de Telemedicina en pacientes con DM II es estudiada en la revisión sistemática de Cui *et al.*, pero en esta revisión solamente se encontró una publicación donde se estudiara específicamente su impacto en la adherencia farmacológica^{24,48}. La utilización de las APP móviles en pacientes con DM II puede ser complicada debido a que esta patología afecta de forma significativa a personas de edad avanzada cuya alfabetización digital y/o acceso a tecnología móvil es inferior. Esta situación está en continuo cambio y cada vez es más habitual que las personas de edad avanzada utilicen los dispositivos móviles, por lo que sería conveniente realizar estudios para la mejora de la adherencia con las APP móviles adaptadas a las necesidades de este grupo poblacional^{51,52}.

Una de las estrategias que se encontraron en esta revisión fue la utilización de sistemas de DE combinada con SMS recordatorios. Estos sistemas han sido ensayados con anterioridad en pacientes con enfermedades infecciosas e hipertensión, y según nuestros resultados podrían ser de utilidad para pacientes con DM II^{53,55}. Pese a que la estrategia de sistema DE con SMS recordatorios produjo un impacto significativo en la adherencia en los dos estudios encontrados, debemos remarcar que en el estudio de Raiff *et al.* se incluyeron solamente tres pacientes y el riesgo de sesgo fue severo, por lo que serán necesarios más estudios para poder extraer conclusiones sobre la efectividad de este tipo de estrategia⁴².

Los tres estudios en los que la estrategia se basaba en SMS sin asociar sistema DE no produjeron un impacto significativo en la adherencia, a diferencia de los hallazgos de otros autores como Bingham *et al.* o Fenerty *et al.*, que encuentran un efecto positivo en la mayoría de los estudios que utilizan SMS para mejorar la adherencia^{50,56}. Esta diferencia puede deberse a que, en el estudio de Gatwood *et al.*, la adherencia basal de los sujetos era superior al 80%, lo que podía dificultar la obtención de resultados positivos⁴⁴. Lo mismo puede aplicarse al estudio de Mayberry *et al.*, donde los sujetos incluidos refirieron una adherencia completa en

Tabla 2. Tipo de intervención y población objetivo

Estudio	Población objetivo (criterios de inclusión)	Muestra [edad media (años)/distribución por sexo]	Tipo de intervención
Odegard <i>et al.</i> 2012	Pacientes > 18 años propietarios de teléfono sin discapacidad auditiva, visual ni déficit cognitivo, con prescripción activa de ADNI y retraso en recogida de la medicación en farmacia > 6 días.	Edad media = 63 ± 13 50,3% y 53,8% de mujeres en grupo control e intervención	Educacional Conductual
Raiff <i>et al.</i> 2012	Pacientes de 30-75 años con DM II en tratamiento con ADNI durante > 3 meses. Nivel de HbA1c 7-10%, falta de adherencia en los últimos 7 días, sin patología registrada psiquiátrica ni embarazo.	Mujer 51 años Hombre 42 años Hombre 43 años	Conductual
Vervloet <i>et al.</i> 2014	Pacientes de 18-65 años con DM II que lleven > 1 año con ADNI, con una tasa de recogida < 80% el año anterior, usuarios de teléfono.	Edad media = 55 55% hombres	Conductual
Gatwood <i>et al.</i> 2016	Pacientes > 21 años con nivel de HbA1c ≥ 8% y registro según cuestionario de no tomar ≥ 1 comprimidos en los últimos 30 días. Sin antecedentes de evento isquémico ni insuficiencia cardíaca.	Edad media = 47 50% mujeres	Conductual Educativa
Mayberry <i>et al.</i> 2017	Pacientes > 18 años con DM II en tratamiento farmacológico, sin discapacidad auditiva, visual ni déficit cognitivo.	Edad media = 50,1 ± 10,5 68% mujeres	Conductual
Sugita <i>et al.</i> 2017	Pacientes > 18 años con DM II, HbA1c ≥ 6,5%, sin síntomas de depresión según escala QIDS-J, y propietarios de teléfono.	Edad media = 56 70% hombres	Conductual Educativa
Huang <i>et al.</i> 2019	Pacientes con DM II > 21 años sin problemas cognitivos o psicológicos y considerados no adherentes según el cuestionario ASK-12.	Edad media = 52 59,1 y 42,1% mujeres en grupo intervención y control (p = 0,26)	Conductual
Yasmin <i>et al.</i> 2020	Pacientes con DM II en tratamiento y poseedores de teléfono.	Edad media 53 y 51 años en grupo control e intervención 75% mujeres en ambos grupos	Educativa

ADNI: antidiabéticos no insulínicos; ASK-12: Adherence starts with knowledge-12; HbA1C: hemoglobina glucosilada; DM II: diabetes mellitus tipo II.

Tabla 3. Riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados según criterios RoB-2

	Riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones propuestas	Riesgo de sesgo por datos de resultado no disponibles	Riesgo de sesgo en forma de medida de resultados	Riesgo de sesgo por selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo total
Gatwood et al. 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Huang et al. 2020	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Odegard et al. 2012	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Sugita et al. 2017	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Vervloet et al. 2014	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Yasmin et al. 2020	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Alto	Algunas preocupaciones	Alto

Tabla 4. Riesgo de sesgo para ensayos no aleatorizados según ROBINS-I

Estudio	Riesgo de sesgo por confusores	Riesgo de sesgo de selección	Riesgo de sesgo de clasificación de intervenciones	Riesgo de sesgo de desviación de intervenciones protocolizadas	Riesgo de sesgo por datos incompletos	Riesgo de sesgo en la medida de resultados	Riesgo de sesgo en la selección del resultado	Riesgo de sesgo total
Mayberry et al. 2017	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Severo	Moderado	Bajo	Severo
Raiff et al. 2016	Moderado	Severo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Severo

6,1 ± 1,2 días de los últimos siete, un dato consistente con una adherencia bastante superior al 80%⁴⁵. En el estudio de Sugita *et al.* los resultados pudieron deberse a que no tenían un grupo control sin ninguna intervención basada en mHealth, puesto que el grupo control recibía también SMS recordatorios⁴³. Estos datos indican que puede ser conveniente seleccionar pacientes con problemas de adherencia basales para poder detectar los efectos positivos de las intervenciones o bien aumentar de forma importante el número de sujetos incluidos para discernir las diferencias entre los grupos intervención y control.

De los tres estudios en los que la estrategia incluyó llamadas telefónicas, solamente en el realizado por Odegard *et al.* se vio un impacto significativo en la adherencia⁴⁷. Estos resultados son similares a los encontrados por Cassimatis *et al.*, en cuya revisión incluyen ocho estudios donde la intervención consta de llamadas telefónicas educativas a pacientes con DM II, y solamente encuentran una diferencia estadísticamente significativa en tres de ellos con respecto a la adherencia farmacológica⁵⁷. En la revisión de Bingham *et al.* incluyen siete estudios con pacientes diagnosticados de DM, hipertensión o dislipemia a los que se aplica la estrategia de llamadas telefónicas y en cuatro observan un impacto significativo de mejora de la adherencia⁵⁰. Los autores destacan que las intervenciones que demuestran una mejora en la adherencia se centran en tratar las barreras individuales que presentan los pacientes y esto podría haber sido clave en su éxito. En nuestro caso, solamente en el estudio de Odegard *et al.* se realizaban llamadas de persona a persona (no automatizadas) siguiendo el modelo de las 4 A (*ask, advise, assist, arrange*)⁴⁷.

Cabe destacar que en esta revisión no encontramos ninguna estrategia basada en teletutoría, donde una persona que ha sufrido una experiencia en primera persona ofrece apoyo y consejos a otra. Lee *et al.*, en su revisión, cuyo objetivo es detectar el impacto de diferentes estrategias de Telemedicina en el control glucémico y riesgo cardiovascular, encuentran varios estudios que aplican dicha estrategia⁶. En pacientes con DM II podría ensayarse la teletutoría para mejorar la adherencia farmacológica y poner en contacto mediante teleconferencia a pacientes con problemas de adherencia con pacientes expertos dentro de un programa de educación para la salud, como el que existe actualmente en Cataluña⁵⁸.

Con respecto a las estrategias que incluyen el uso de APP móviles, en el estudio de Huang *et al.* se observó un impacto significativo en la adherencia, a diferencia de los resultados de Bingham *et al.*, donde en los dos estudios que incluyen no se observa una mejora en la adherencia de pacientes con patologías crónicas que usan este tipo de herramientas^{48,50}. Estos estudios no son aleatorizados, por lo que el nivel de evidencia que generan es inferior al estudio descrito en esta revisión. Además, Bingham *et al.* especifican que en uno de los estudios analizados la adherencia basal de los sujetos es superior al 85%, lo que dificulta la detección de diferencias. En un estudio realizado por Patel *et al.* en pacientes con hipertensión y alto riesgo cardiovascular, los sujetos pertenecen a un entorno socioeconómico complejo y tras la suspensión de la intervención la adherencia empeora de forma significativa, indicando una posible dependencia de la APP^{50,59}. Además, existen diversas revisiones y metaanálisis que analizan el papel de las APP en la adherencia farmacológica, encontrando resultados positivos en distintos tipos de pacientes con patologías crónicas, por lo que es recomendable continuar investigando en esta línea⁶⁰⁻⁶².

Los tipos de intervenciones encontrados en este estudio van en consonancia con los hallazgos de otros investigadores que detectan que la mayoría de las intervenciones de Telemedicina destinadas a mejorar resultados en salud y adherencia farmacológica son conductuales o educativas^{6,23}.

La efectividad de los diferentes tipos de intervención para la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas como la DM II ha sido estudiada en diversas revisiones sistemáticas, con resultados heterogéneos. En nuestro caso, no observamos un patrón claro según el tipo de intervención, en línea con la revisión publicada por González-Bueno *et al.*, donde evaluaron distintos tipos de intervención en pacientes pluriopatológicos y no encontraron diferencias entre las educativas, conductuales u otras⁶³. Por otra parte, en el metaanálisis publicado por Demonceau *et al.* encuentran que las intervenciones que cuentan con un componente educativo y/o de *feedback* sobre adherencia a los pacientes obtienen mejores resultados que otras intervenciones⁶⁴. En algunos casos, los diferentes tipos de intervención y formas de medir la adherencia han impedido la realización de metaanálisis que permitan conocer si algún tipo de intervención

genera un mayor beneficio a los pacientes^{65,66}. Las revisiones coinciden en que las intervenciones individualizadas según las necesidades y características de los pacientes y las que son de tipo mixto, híbrido o multimodal suelen presentar mejores datos de efectividad.

Con respecto a los factores que influyen en la adherencia farmacológica, en esta revisión encontramos niveles educativos y económicos muy heterogéneos en los estudios que los registraban. Dado que una menor alfabetización sanitaria y unos costes elevados del tratamiento han sido relacionados con una menor adherencia, los estudios que pretenden evaluar el impacto de intervenciones de mHealth en este parámetro deberían registrar y analizar el grado de alfabetización y el nivel económico de los sujetos incluidos en los estudios.

Se encontraron pocos pacientes ancianos por encima de los 60 años en los estudios incluidos en esta revisión, posiblemente tal y como se explica en el estudio de Vervloet *et al.* por su menor probabilidad de alfabetización tecnológica⁴¹.

El seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios fue generalmente corto (< 6 meses en el 50% de los estudios), de forma similar al encontrado en otras revisiones sobre la efectividad de la Telemedicina en pacientes con DM. Por tanto, son necesarias más investigaciones para poder valorar el impacto de la mHealth en la adherencia a largo plazo en pacientes con patologías crónicas como la DM II^{6,24,57}.

En cuanto a las limitaciones de esta revisión, cabe destacar que es difícil extraer una posible asociación entre las diferentes estrategias de mHealth y su impacto en la adherencia debido al limitado número de estudios encontrados y al hecho de que los estudios incluidos generalmente estaban formados por muestras pequeñas de pacientes. Además, estos estudios solían excluir pacientes con discapacidades, problemas psiquiátricos o cognitivos y pacientes de edad avanzada, lo cual limita la posibilidad de extrapolar sus resultados a toda la población objetivo teniendo en cuenta que se trata de factores que se han relacionado con la adherencia farmacológica. Por otro lado, las tasas de adherencia basales en algunos estudios eran ya elevadas, lo que dificulta la evaluación del impacto de las intervenciones propuestas^{44,47}. Finalmente, la complejidad para realizar ensayos clínicos

controlados aleatorizados ciegos cuando la intervención consiste en una herramienta de mHealth también supone una limitación, ya que el riesgo de sesgo genera ciertas preocupaciones en todos los casos.

Las estrategias de mHealth publicadas destinadas a mejorar la adherencia farmacológica en pacientes con DM II incluyen llamadas telefónicas, SMS recordatorios y educativos, sistemas de DE, sistemas automatizados de respuesta y las APP móviles.

El impacto de las diferentes estrategias en la adherencia farmacológica es variable y no se pueden extraer conclusiones definitivas respecto a cuál tiene mayor efectividad en pacientes con DM II, aunque los sistemas con DE combinado con SMS han supuesto una estrategia con un impacto positivo en la adherencia.

Los tipos de intervenciones encontradas son educativas, conductuales y mixtas, sin observarse un patrón de mayor impacto en ninguna de ellas en la adherencia farmacológica.

La representatividad de las muestras para ciertos tipos de población objetivo en los estudios encontrados es baja, ya que los pacientes ancianos están infrarrepresentados y se excluyen pacientes con problemas cognitivos o discapacidades auditivas y visuales en la mayoría de ellos.

El riesgo de sesgo de los estudios de mHealth en pacientes con DM II genera ciertas preocupaciones, fundamentalmente en relación con el riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones propuestas debido al conocimiento por parte de investigadores y/o sujetos participantes del brazo del estudio en el que se incluían.

Son necesarios más estudios para dilucidar qué estrategias de mHealth tienen un mayor impacto en la adherencia farmacológica en pacientes con DM II.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID [monografía en internet]. 9ª ed. [consultado 10/01/2022]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
- Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalence and control of type 2 diabetes mellitus among primary care physicians in Spain. PRISMA Study. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;64(5):265-71. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.03.003
- Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control). *Med Clin (Barc).* 2016;147:1-7. DOI: 10.1016/S0025-7753(17)30618-8
- Epdata. La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos [página web]. Madrid [09/04/2021; consultado 10/04/2022]. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472#:~:text=Datos actualizados el 9 de diciembre de 2021&text=La población en España con,los hombres que las mujeres>
- Chatterjee S, Khuntia K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet.* 2017;389(10085):2239-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: Recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adher.* 2016;10:1299-306. DOI: 10.2147/PPA.S106821
- Chaudri NA. Adherence to long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med.* 2004; 24(3):221-2. DOI: 10.5144/0256-4947.2004.221
- Fernández A, Quan J, Moffet H, Parker MM, Schillinger D, Karter AJ. Adherence to newly prescribed diabetes medications among insured Latino and white patients with diabetes. *JAMA Intern Med.* 2017;177(3):371-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.8653
- Sun JW, Hernández-Díaz S, Bourgeois FT, Haneuse S, Brill G, Bateman BT, *et al.* Antidiabetic Medication Use in Commercially Insured Children and Adolescents in the United States from 2004 to 2019. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):444-54. DOI: 10.1111/dom.14237
- Orozco-Beltrán D, Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones. *Aten Primaria.* 2016;48(6):406-20. DOI: 10.1016/j.aprim.2015.09.001
- Mediavilla J. Factores asociados con la adherencia a la medicación en las personas con diabetes tipo 2. *Diabet Med.* 2015;32(6):725-37.
- Guamán-Montero NA, Mesa-Cano IC, Peña-Cordero SJ, Ramírez-Coronel AA. Factors influencing adherence to diabetes mellitus II treatment. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2021;40(3):282-9. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5039487>
- Falcón M, Luna A. Alfabetización en salud: concepto y dimensiones. Proyecto europeo de alfabetización en salud. *Revista Comunicación y Salud.* 2012;2(2):91-8.
- Castillejo JAP. Telemedicina, una herramienta también para el médico de familia. *Atención Primaria.* 2013;45(3):129-32. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.07.006
- De Groot J, Wu D, Flynn D, Robertson D, Grant G, Sun J. Efficacy of telemedicine on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *World J Diabetes.* 2021;12(2):170-97. DOI: 10.4239/wjcd.v12.i2.170
- Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):12680. DOI: 10.1038/s41598-017-12987-z
- McGloin H, O'Connell D, Glacken M, Sharry PM, Healy D, Winters O'Donnell L, *et al.* Patient empowerment using electronic telemonitoring with telephone support in the transition to insulin therapy in adults with type 2 diabetes: Observational, pre-post, mixed methods study. *J Med Internet Res.* 2020;22(5):e16161. DOI: 10.2196/16161
- Vermeire EI, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003638. DOI: 10.1002/14651858.CD003638.pub2
- Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ.* 2016;42(1):34-71. DOI: 10.1177/0145721715619038
- Pagés-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm.* 2018;59(4):251-8. DOI: 10.30827/ars.v59i4.7357

21. Presley B, Groot W, Pavlova M. Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis *Res Soc Adm Pharm.* 2019;15(9):1057-67. DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.09.021
22. Chima CC, Abdelaziz A, Asuzu C, Beech BM. Impact of Health Literacy on Medication Engagement Among Adults With Diabetes in the United States: A Systematic Review. *Diabetes Educ.* 2020;46(4):335-49. DOI: 10.1177/0145721720932837
23. Anglada-Martínez H, Riu-Viladoms G, Martín-Conde M, Rovira-Illamola M, Sotoca-Momblona JM, Codina-Jane C. Does mHealth increase adherence to medication? Results of a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2015;69(1):9-32. DOI: 10.1111/ijcp.12582
24. Cui M, Wu X, Mao J, Wang X, Nie M. T2DM self-management via smartphone applications: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166718. DOI: 10.1371/journal.pone.0166718
25. Hartz J, Yingling L, Powell-Wiley TM. Use of Mobile Health Technology in the Prevention and Management of Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12):130. DOI: 10.1007/s11886-016-0796-8
26. Haider R, Sudini L, Chow CK, Cheung NW. Mobile phone text messaging in improving glycaemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:27-37. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.022
27. Huo X, Krumholz HM, Bai X, Spatz ES, Ding Q, Horak P, et al. Effects of Mobile Text Messaging on Glycemic Control in Patients with Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(9):e005805. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005805
28. Bene BA, O'Connor S, Mastellos N, Majeed A, Fadahunsi KP, O'Donoghue J. Impact of mobile health applications on self-management in patients with type 2 diabetes mellitus: Protocol of a systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(6):e025714. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025714
29. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):69-80. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9
30. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre equipamiento y uso de tecnologías de información y comunicación en los hogares [monografía en internet]. 2021 [consultado 10/04/2022]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/tich_2021.pdf
31. González-Ruiz DP, Getial-Mora DA, Higido-Miranda MA, Hernández-Zambrano SM. Efectividad de las tecnologías de la información y comunicación en la adherencia terapéutica de pacientes con Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus. *Enferm Nefrológica.* 2020;23(1):22-32. DOI: 10.37551/s2254-28842020003
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
33. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: A prospective exploratory study. *Syst Rev.* 2017;6(1):1-12. DOI: 10.1186/s13643-017-0644-y
34. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int.* 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
35. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829). DOI: 10.1136/bmj.d5928
36. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898
37. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in non-randomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2019;111:105-14. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.012
38. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
39. Hare DJ, Braat S, Cardoso BR, Morgan C, Szymlek-Gay EA, Biggs BA. Health outcomes of iron supplementation and/or food fortification in iron-replete children aged 4-24 months: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2019;8(1):253. DOI: 10.1186/s13643-019-1185-3
40. Jullien S, Ryan H, Modi M, Bhatia R. Six months therapy for tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD012091. DOI: 10.1002/14651858.CD012091.pub2
41. Vervloet M, Van Dijk L, De Bakker DH, Souverein PC, Santen-Reestman J, Van Vlijmen B, et al. Short- and long-term effects of real-time medication monitoring with short message service (SMS) reminders for missed doses on the refill adherence of people with Type 2 diabetes: Evidence from a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2014;31(7):821-8. DOI: 10.1111/dme.12439
42. Raiff BR, Jarvis BP, Dallery J. Text-message reminders plus incentives increase adherence to antidiabetic medication in adults with type 2 diabetes. *J Appl Behav Anal.* 2016;49(4):947-53. DOI: 10.1002/jaba.337
43. Sugita H, Shinohara R, Yokomichi H, Suzuki K, Yamagata Z. Effect of text messages to improve health literacy on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled pilot trial. *Nagoya J Med Sci.* 2017;79(3):313-21. DOI: 10.18999/nagjms.79.3.313
44. Gatwood J, Balkrishnan R, Erickson SR, An LC, Piette JD, Farris KB. The impact of tailored text messages on health beliefs and medication adherence in adults with diabetes: A randomized pilot study. *Res Soc Adm Pharm.* 2016;12(1):130-40. DOI: 10.1016/j.sapharm.2015.04.007
45. Mayberry LS, Mulvaney SA, Johnson KB, Osborn CY. The Messaging for Diabetes Intervention Reduced Barriers to Medication Adherence among Low-Income, Diverse Adults with Type 2. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):92-9. DOI: 10.1177/1932296816668374
46. Yasmin F, Yasmin F, Nahar N, Banu B, Ali L, Sauerborn R, et al. The influence of mobile phone-based health reminders on patient adherence to medications and healthy lifestyle recommendations for effective management of diabetes type 2: A randomized control trial in Dhaka, Bangladesh. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):520. DOI: 10.1186/s12913-020-05387-z
47. Odegard PS, Christensen DB. MAP study: RCT of a medication adherence program for patients with type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc.* 2012;52(6):753-62. DOI: 10.1331/JAPhA.2012.11001
48. Huang Z, Tan E, Lum E, Sloat P, Boehm BO, Car J. A smartphone app to improve medication adherence in patients with type 2 diabetes in Asia: Feasibility randomized controlled trial. *JMIR mHealth uHealth.* 2019;7(9):e14914. DOI: 10.2196/14914
49. Conway CM, Kelechi TJ. Digital Health for Medication Adherence in Adult Diabetes or Hypertension: An Integrative Review. *JMIR Diabetes.* 2017;2(2):e20. DOI: 10.2196/diabetes.8030
50. Bingham JM, Black M, Anderson EJ, Li Y, Toselli N, Fox S, et al. Impact of Telehealth Interventions on Medication Adherence for Patients With Type 2 Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2020;55(5):637-49. DOI: 10.1177/1060028020950726
51. Medina FA dos S, Pereira SGM, Gonçalves RF. Los ancianos y la interacción intuitiva en los smartphones: Una revisión sistemática de la literatura. *Rev Espac.* 2015;36(15):1.
52. Anderson M, Perrin A. Tech Adoption Climbs Among Older Americans. *Pew Research Center* [página web] [17/05/2017;12/04/2022]. Disponible en: <https://www.pewresearch.org/internet/2017/05/17/tech-adoption-climbs-among-older-adults/>
53. Davidson TM, McGillicuddy J, Mueller M, Brunner-Jackson B, Favella A, Anderson A, et al. Evaluation of an mHealth medication regimen self-management program for African American and Hispanic uncontrolled hypertensives. *J Pers Med.* 2015;5(4):389-405. DOI: 10.3390/jpm5040389
54. Manyazewal T, Woldeamanuel Y, Holland DP, Fekadu A, Blumberg HM, Marconi VC. Electronic pillbox-enabled self-administered therapy versus standard directly observed therapy for tuberculosis medication adherence and treatment outcomes in Ethiopia (SELF-TB): Protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):1-13. DOI: 10.1186/s13063-020-04324-z
55. Bionghi N, Daftary A, Maharaj B, Msibi Z, Amico KR, Friedland G, et al. Pilot evaluation of a second-generation electronic pill box for adherence to Bedaquiline and antiretroviral therapy in drug-resistant TB/HIV co-infected patients in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Infect.* 2018;18(1):171. DOI: 10.1186/s12879-018-3080-2
56. Fenerty SD, West C, Davis SA, Kaplan SG, Feldman SR. The effect of reminder systems on patients' adherence to treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:127-35. DOI: 10.2147/PPA.S26314
57. Cassimatis M, Kavanagh DJ. Effects of type 2 diabetes behavioural telehealth interventions on glycaemic control and adherence: A systematic review. *J Telemed Telecare.* 2012;18(8):447-50. DOI: 10.1258/jtt.2012.gh105
58. González-Mestre A. Programa Pacient Expert Catalunya®: una estratègia per potenciar l'autoresponsabilitat del pacient i el foment de l'autocura [monografía en internet]. Barcelona: Departament de Salut; 2016 [consultado 10/04/2022]. Disponible en: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/3288>
59. Patel S, Jacobus-Kantor L, Marshall L, Ritchie C, Kaplinski M, Khurana PS, et al. Mobilizing your medications: An automated medication reminder application for mobile phones and hypertension medication adherence in a high-risk urban population. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(3):630-9. DOI: 10.1177/193229681300700307
60. Peng Y, Wang H, Fang Q, Xie L, Shu L, Sun W, et al. Effectiveness of mobile applications on medication adherence in adults with chronic diseases: A systematic

- review and meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(4):550-61. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.4.550
61. Armitage IC, Kassavou A, Sutton S. Do mobile device apps designed to support medication adherence demonstrate efficacy? A systematic review of randomised controlled trials, with meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(1):e032045. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032045
 62. Pérez-Jover V, Sala-González M, Guilabert M, Mira JJ. Mobile apps for increasing treatment adherence: Systematic review. *J Med Internet Res.* 2019;21(6):e12505. DOI: 10.2196/12505
 63. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria.* 2016;48(2):121-30. DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.012
 64. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, *et al.* Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545-62. DOI: 10.1007/s40265-013-0041-3
 65. Sapkota S, Brien JA, Greenfield J, Aslani P. A systematic review of interventions addressing adherence to anti-diabetic medications in patients with type 2 diabetes - Impact on adherence. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118296. DOI: 10.1371/journal.pone.0118296
 66. Ogunbeye O, Byiringiro S, Adedokun-Afolayan A, Seal SM, Dennison Himmelfarb CR, Davidson PM, *et al.* Medication Adherence Interventions for Cardiovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:885-97. DOI: 10.2147/PPA.S296280

Anexo 1. Orden y sintaxis de la búsqueda

Orden y sintaxis de búsqueda en EMBASE

1. 'telemedicine' AND 'diabetes mellitus' AND 'medication compliance'
2. 'telemedicine' AND 'non insulin dependent diabetes mellitus' AND 'medication compliance'
3. 'mhealth' AND 'diabetes mellitus' AND 'medication compliance'
4. 'mhealth' AND 'non insulin dependent diabetes mellitus' AND 'medication compliance'
5. 'mobile health application' AND 'diabetes mellitus' AND 'medication compliance'
6. 'mobile health application' AND 'non insulin dependent diabetes mellitus' AND 'medication compliance'

Orden y sintaxis de búsqueda en Medline

1. (mhealth OR telemedicine OR mobile health) AND ("diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2") AND ("medication adherence" OR "drug adherence")
2. (("Medication Adherence"[Mesh] AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))) AND (("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh])) AND ("Telemedicine"[Mesh] OR "Mobile Health" OR "Health, Mobile" OR "mHealth" OR "Telehealth" OR "eHealth" AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])))
3. (("Medication Adherence"[Majr] AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))) AND (("Diabetes Mellitus, Type 2"[Majr] OR "Diabetes Mellitus"[Majr])) AND ("Telemedicine"[Majr] OR "Mobile Health" OR "Health, Mobile" OR "mHealth" OR "Telehealth" OR "eHealth" AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])))
4. (("Text Messaging"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Medication Adherence"[Mesh]
5. (("Wearable Electronic Devices"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Medication Adherence"[Mesh]

Orden y sintaxis de búsqueda en Web Of Science

1. ((telemedicine OR mHealth) AND (diabetes mellitus OR type 2 diabetes OR non insulin dependent diabetes mellitus) AND (medication adherence OR medication compliance))

Orden y sintaxis de búsqueda en Google Scholar

1. allintitle: "telemedicine" OR "mhealth" OR "mobile technologies" OR "telehealth" OR "mobile health" + "diabetes" OR "diabetes mellitus" OR "type 2 diabetes" + "medication compliance" OR "medication adherence" OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "adherence" OR "drug adherence"