

# INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO

## Autores

Pérez Ortega S\*, Eserverri Rovira M\*\*, Vidorreta Gracia S\*, Vivas Tovar ME\*\*\*, Castillo Valldeperas M\*\*\*\*, Pérez-Villa F\*\*\*\*\*, Roig Minguell E\*\*\*\*\*

\*Enfermera. Unidad Coronaria

\*\*Enfermera. Unidad de Trasplante Cardiaco

\*\*\*Enfermera. Supervisora de Cardiología

\*\*\*\*Enfermera. Coordinadora Unidad Corta Estancia y Hospital de Día de Cardiología

\*\*\*\*\*Cardiólogo/a. Unidad de Trasplante Cardiaco

Unitat de Transplantament Cardíac. Institut del Tòrax. Corporació Sanitària Clínic. Barcelona 2009

## Resumen

• **Introducción:** Los pacientes sometidos a trasplante cardiaco requieren tomar medicación de por vida, tanto inmunosupresora para evitar el rechazo, como la necesaria para otras enfermedades concomitantes. Es imprescindible modificar los niveles plasmáticos de los inmunosupresores de forma continuada, para conseguir el efecto deseado con los mínimos efectos secundarios. Diversos estudios muestran que el grado de incumplimiento terapéutico oscila, en España, sobre el 45% para hipertensos. Para otras enfermedades como diabetes y pacientes en diálisis se encuentran estudios con porcentajes variables. El cumplimiento terapéutico se puede medir de forma cuantitativa y/o cualitativa. La medición del cumplimiento no es fácil puesto que intervienen diferentes factores.

• **Objetivo:** El objetivo del estudio es determinar la prevalencia del cumplimiento terapéutico en el paciente trasplantado de corazón.

• **Material y método:** Se han incluido 100 pacientes que fueron sometidos a trasplante de corazón en nuestro hospital hasta diciembre de 2007. Utilizamos como método indirecto el test de Morisky-Green ampliado y como método directo los niveles de inmunosupresores en sangre.

• **Resultados:** Los pacientes tienen una media de edad de  $61 \pm 10$ , y un 78% de hombres. Mayoritariamente con estudios primarios y en situación de baja laboral o invalidez. Según el test de Morisky-Green el 47% de los pacientes son incumplidores; de éstos el 89% afirma que olvida en pocas ocasiones tomar la medicación. Los pacientes toman una media de  $10,69 \pm 2,99$  medicaciones al día, y solo el 55% conoce para qué sirve la medicación que toma. Presentaron rechazo 3A un 56% de los pacientes, de los cuales la mitad eran no cumplidores. Un 57% de los pacientes que precisaron cambios en medicación inmunosupresora eran incumplidores.

• **Conclusiones:** Los pacientes trasplantados presentan un alto nivel de incumplimiento terapéutico, que no difiere de los niveles para otras enfermedades. Pese a que el 80% de los pacientes se trasplantaron de forma electiva y con el conocimiento de todo el proceso y tratamiento posterior, debemos incidir más en la importancia del cumplimiento terapéutico, ya que esto influye directamente en la aparición de rechazo. La función de Enfermería es muy importante y básica para lograr conseguir unos resultados más óptimos.

**Palabras clave:** Trasplante cardiaco, cumplimiento terapéutico, tratamiento inmunosupresor.

## THERAPEUTIC NON-COMPLIANCE IN PATIENTS SUBJECT TO CARDIAC TRANSPLANTATION

### Abstract

• **Introduction:** Heart transplant patients are required to take medication for life, both immunosuppressant to prevent rejection, as required for other illnesses. It is essential to modify the plasma levels of immunosuppressive drugs on an ongoing basis to achieve the desired effect with minimal side effects. Several studies show that the degree of non-compliance with therapy ranges in Spain, over 45% for hypertension. For other diseases such as diabetes and dialysis studies are variable percentages. Treatment compliance can be measured quantitatively and / or qualitative. Compliance measurement is not easy because different factors.

• **Objective:** The aim of the study was to assess the prevalence of the therapeutic compliance in heart transplanted patients.

• **Material and Methods:** One hundred patients subject to heart transplantation in our hospital until December 2007 were included. The extended Morisky-Green test as indirect method and the immunosuppressant blood levels as direct method were applied.

- **Results:** Patients had a mean age of  $61 \pm 10$ , and 78% of men. Mostly with primary and sick leave and disability. According to the Morisky-Green test 47% of patients are non-compliant, of which 89% said they rarely forget to take medication. Patients take an average of  $10.69 \pm 2.99$  medications per day, and only 55% known for serving the medicines they take. 3A rejection showed 56% of patients, of who half were noncompliant. 57% of patients who required immunosuppressive medication changes were defaulters.

- **Conclusions:** Transplant recipients have a high level of therapeutic failure, not unlike the levels for other diseases. Although 80% of patients transplanted electively and with the knowledge of the process and subsequent treatment, we must insist more on the importance of adherence, as this directly influences the onset of rejection. The role of nursing is very important and basic to help achieve more optimal results.

**Key words:** Heart transplant, non-compliance therapeutic, Immunosuppressive therapy.

Enferm Cardiol. 2010; Año XVII(50):17-21

#### Dirección para correspondencia

Silvia Pérez Ortega

Correo electrónico: sperezortega@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cumplimiento terapéutico es el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta, o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario<sup>(1)</sup>. Esta es la definición de cumplimiento terapéutico más aceptada, pero en la práctica nos centramos casi exclusivamente en la toma de medicación a la hora de medir el cumplimiento.

La no adherencia al tratamiento genera un grave problema de salud pública y un elevado coste sanitario<sup>(2,3,4,5,6,7)</sup>.

El cumplimiento terapéutico se puede medir mediante métodos directos y/o indirectos. No existe ningún método exacto de medición del incumplimiento terapéutico y esta medición no resulta fácil puesto que intervienen múltiples factores, relacionados con el paciente, el régimen terapéutico, la enfermedad, el entorno familiar y social, la estructura sanitaria y el profesional sanitario<sup>(7,8,9,10,11,12,13,14,15)</sup>.

Se han realizado diversos estudios para medir el cumplimiento terapéutico en enfermedades como hipertensión y diabetes<sup>(16)</sup>. El incumplimiento terapéutico en España oscila sobre el 45% para hipertensos<sup>(10,17,18)</sup> y para diabetes se encuentran estudios con porcentajes variables<sup>(9)</sup>. En pacientes trasplantados, los estudios se han realizado sobretodo para trasplante renal e hígado, pero especialmente registrando el cumplimiento terapéutico asociado a inmunosupresores<sup>(4,11,13,20,21,22)</sup>. Así mismo se ha observado que a mayor tiempo desde el trasplante hay un menor cumplimiento terapéutico<sup>(3,23,24)</sup>.

Los pacientes sometidos a trasplante cardiaco requieren tomar medicación de por vida. Para evitar el rechazo es imprescindible modificar los niveles plasmáticos de los inmunosupresores de forma continuada, para conseguir el efecto deseado con los mínimos efectos secundarios. En diversos estudios describen que el tener unos niveles subóptimos de inmunosupresores en sangre, influye directamente en el rechazo y muerte<sup>(4,21,23,24,25,26,27)</sup>.

En el cumplimiento terapéutico en los pacientes trasplantados de corazón además de la gran importancia que tienen los inmunosupresores, también es imprescindible el buen seguimiento de otras patologías asociadas como son la diabetes, la hipertensión, la insuficiencia renal, de gran prevalencia en estos pacientes, así como seguir unos buenos hábitos higiénico-dietéticos<sup>(23,24,28)</sup>.

El cumplimiento terapéutico es vital para mejorar la calidad de vida de los pacientes trasplantados, muchos de ellos jóvenes, así como la disminución de complicaciones derivadas del trasplante, y con todo ello, aumentar la supervivencia.

Desde que se inició el trasplante cardiaco en nuestro hospital, los esfuerzos se han dedicado a mejorar el cumplimiento en estos pacientes. Por ello, el objetivo del estudio es determinar la prevalencia del cumplimiento terapéutico en el paciente trasplantado de corazón.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal. La población de estudio fueron los pacientes trasplantados cardiacos, en nuestro centro, en el periodo entre 1998 y 2007. De un total de 126 pacientes se obtuvo una muestra de 100 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes que llevaban más de un año trasplantados y accedieron a participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes trasplantados en el 2008, y 26 pacientes que por diferentes circunstancias no pudieron responder a la entrevista, porque no se pudieron localizar, tenían un déficit cognitivo, o barrera idiomática.

La metodología utilizada fue el Test de Morisky-Green ampliado y el Test de Haynes-Sackett<sup>(8,9)</sup>, así como revisión de la historia clínica. Se realizó una entrevista con ambos Test y se les preguntó acerca de su situación laboral, nivel de estudios, tabaquismo y consumo de alcohol después del trasplante; conocimientos sobre el tratamiento médico que tomaban y si conocían la utilidad del mismo, así como la necesidad de ayuda para prepararse la medicación.

Se inició con el Test de Haynes-Sackett que consta de dos partes. La primera es evitar una pregunta directa, en el entorno de una conversación, acerca de la toma de la medicación, afirmando que la mayoría de los pacientes tienen dificultades para tomar la me-

dicación, y una segunda parte en la que se pregunta si ellos tienen dificultad para tomar la suya.

Se les preguntó acerca de toda la medicación que tomaban y se contrastó con la historia clínica.

Finalmente se realizó el Test de Morisky-Green, que muestra una alta fiabilidad y está validado en población española. Se consideraron cumplidores aquellos pacientes que respondieron correctamente las cuatro preguntas que lo constituyen, mientras que una respuesta inadecuada muestra al paciente como incumplidor. (**Tabla 1**)

Se revisaron las historias clínicas para comprobar el conocimiento de la medicación prescrita, los niveles plasmáticos de inmunosupresores, el número de rechazos 3A presentados desde el trasplante y otras variables como edad, sexo, condiciones del trasplante (urgente/ electivo) y patologías asociadas al trasplante.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje y se analizaron mediante el test de la Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las diferencias se analizaron mediante la *t* de Student. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 14.0 para Windows.

## RESULTADOS

Los pacientes tenían una media de edad de  $61 \pm 10$  y un 78% eran hombres. En el 80% el trasplante cardiaco se realizó de manera electiva. El 88% de los pacientes estaban jubilados o en situación de baja laboral. Mayoritariamente con estudios primarios y solo un 15% de los pacientes tenían estudios universitarios. En cuanto a factores de riesgo, un 21% de los pacientes consumían alcohol, y un 6% eran fumadores de los cuales, aunque no haya significación estadística, un 83% eran incumplidores. Como enfermedades concomitantes encontramos un 80% de hipertensos, un 37% de diabéticos y un 42% con insuficiencia renal. En ningún ítem variable se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre cumplidores e incumplidores (**Tabla 2**).

Según el Test de Morisky-Green el 47% de los pacientes es incumplidor, de los que el 89% afirma que olvida en pocas ocasiones tomar la medicación (**Gráfico 1**).

Los pacientes toman una media de  $10,69 \pm 2,99$  medicaciones al día; el número de medicamentos no recordados por los pacientes es de  $1,11 \pm 2,32$ , y solo el 55% conoce para qué sirve la medicación que toma (**Gráfico 2**).

Presentaron rechazo 3A un 56% de los pacientes, de los cuales la mitad eran no cumplidores (**Gráfico 3**).

Un 23% de los pacientes precisaron cambios en la medicación inmunosupresora, tanto por presentar niveles plasmáticos superiores o inferiores al rango terapéutico; de estos un 57% eran incumplidores (**Gráfico 4**).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La medición del cumplimiento terapéutico se puede realizar a través de métodos directos y métodos indi-

rectos. En nuestro estudio utilizamos un método indirecto para valorar el cumplimiento. Los métodos indirectos tienen la ventaja de ser sencillos y económicos, pero cuentan con el inconveniente de no ser totalmente objetivos y tender a sobrestimar el buen cumplimiento<sup>(8,9)</sup>. En nuestro caso obtuvimos un porcentaje de pacientes incumplidores mayor del esperado, en relación a la metodología utilizada, que podemos asociar al hecho de que el entrevistador era una persona de confianza para el paciente y que la entrevista se llevó a cabo en el entorno de una conversación agradable y por parte del personal de enfermería.

El porcentaje de pacientes incumplidores en nuestro estudio es de un 47%. Este porcentaje es superior a los encontrados en otros estudios con pacientes trasplantados; en éstos se relaciona el grado de incumplimiento con la terapia inmunosupresora, debido a que el no cumplimiento de la misma tiene una influencia directa con rechazo agudo, rechazo crónico, pérdida del injerto y muerte. Los porcentajes obtenidos en estos estudios son para trasplante renal del 22'3% según De Geest et al<sup>(4)</sup>, del 14'9% para trasplante hepático según O'Carroll et al<sup>(25)</sup> y para trasplante cardiaco del 16'8 según Dobbels et al<sup>(23)</sup> y del 20'7% según Dew et al<sup>(24)</sup>. Esta diferencia de resultados creemos que es debida a que en nuestro estudio nos hemos centrado en el no cumplimiento de todo el tratamiento médico. A pesar de que el tratamiento inmunosupresor es vital para estos enfermos, es conocido que existe un mayor grado de incumplimiento en pacientes cuando aumenta el número de medicación a tomar así como el número de dosis diarias, como observa en su revisión Basterra<sup>(14)</sup>. Nuestros pacientes están polimedificados y como parte del equipo multidisciplinar, no debemos infravalorar el incumplimiento terapéutico en medicaciones que no afectan de una manera directa al rechazo o a la insuficiencia cardiaca.

Cabe señalar que la mayoría de los pacientes considerados incumplidores por el test de Morisky-Green, manifestaban olvidar pocas veces el tomar la medicación y en ocasiones una medicación en concreto, normalmente la inmunosupresora es la que la mayoría "no olvidan nunca tomar". Algunos pacientes que afirmaban no tomar la medicación inmunosupresora referían que ello se debía a los efectos secundarios de la misma, tales como hirsutismo, hinchazón, aumento de peso, etc.

También el consumo de tabaco y alcohol, después del trasplante, indicaría una falta de cumplimiento del régimen higiénico-dietético que deben seguir este tipo de pacientes y por ello del cumplimiento terapéutico. Se observó que de los 6 pacientes fumadores, 5 eran incumplidores, aunque nos parece un dato muy relevante, no fue estadísticamente significativo debido al bajo número de los mismos.

En los estudios revisados se relaciona el incumplimiento de la medicación inmunosupresora, con un mayor número de rechazos<sup>(4,23,24,28)</sup>. En nuestro estudio hemos relacionado todo el cumplimiento médico, no solo el inmunosupresor, con el rechazo 3A que es aquel que

requiere tratamiento. Del 56% de los pacientes que presentaron esta forma de rechazo, la mitad eran no cumplidores y no ha podido relacionarse estadísticamente con el incumplimiento. La mayoría de estos rechazos se presentaron dentro de los 6 primeros meses postrasplante, periodo en el que los niveles de inmunosupresión no están completamente regulados y el paciente es susceptible a múltiples cambios en su medicación.

Los resultados obtenidos en este trabajo, a pesar de las limitaciones propias que poseen todos los sistemas de medición del cumplimiento terapéutico, nos indica que los pacientes trasplantados presentan un alto nivel de incumplimiento terapéutico, que no difiere de los niveles para otras enfermedades crónicas, como la hipertensión, para la que se estima un 45% de incumplidores, según la revisión sobre diferentes estudios realizados en España de Barquín Solera et al<sup>(17)</sup>.

Los resultados de incumplimiento obtenidos son mayores de lo que cabría esperar en este tipo de pacientes. A priori se esperaban porcentajes de no cumplimiento inferiores debido a la cantidad de información que pensamos que poseen este tipo de pacientes, tanto antes del trasplante como después, con reuniones mensuales por el equipo de trasplante, y con el intenso seguimiento médico al que se ven sometidos. La función de enfermería es muy importante y básica para lograr conseguir unos resultados más óptimos. Es por ello que desde la enfermería de trasplante debemos incidir más en la importancia del cumplimiento terapéutico, tanto médico como higiénico-dietético, y buscar nuevas estrategias a seguir para mejorar los resultados.

**TABLAS Y GRÁFICOS**

**Tabla 1. Test de Morisky-Green.**

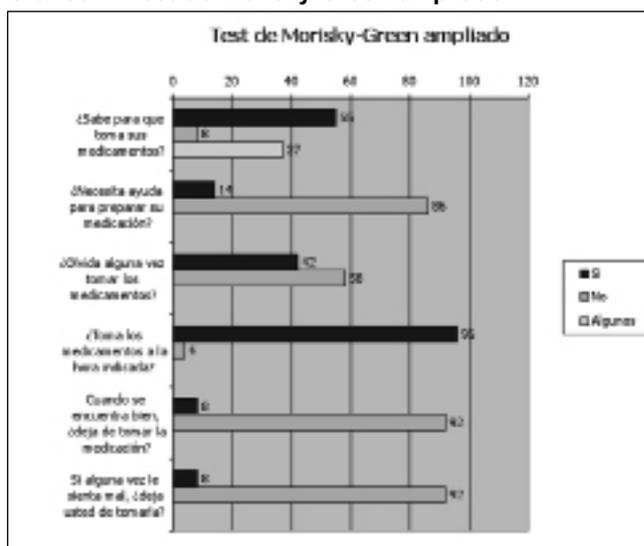
1.	¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos?
2.	¿Toma los medicamentos a la hora indicada?
3.	Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar su medicación?
4.	Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

**Tabla 2. Características de la población**

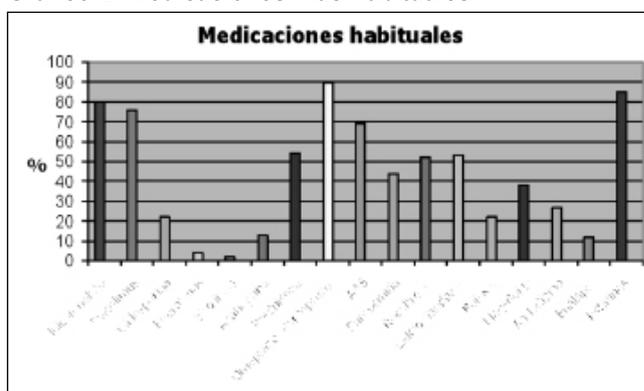
	TOTAL n=100	CUMPLIDORES n=53	INCUMPLIDORES n=47	P
<b>Edad</b>	61 ± 10	62 ± 10	60 ± 9	n.s.
<b>Sexo</b>				
Hombre	78%	54%	46%	n.s.
Mujer	22%	50%	50%	
<b>Urgente</b>	20%	65%	35%	n.s.
<b>Electivo</b>	80%	50%	50%	
<b>Situación laboral</b>				
Activo	12%	67%	33%	n.s.
Baja o jubilado	88%	51%	49%	
<b>Estudios</b>				
Sin estudios	55%	64%	36%	0.51
Bachillerato elemental	30%	43%	57%	
Universitario	15%	33%	67%	
<b>Tabaquismo</b>				
Fumador	6%	17%	83%	0.6
No fumador	94%	55%	45%	

Alcohol				
Si	21%	57%	43%	n.s.
No	45%	51%	49%	
Ocasional	34%	53%	47%	
Hipertensión				
Si	80%	54%	46%	n.s.
No	20%	50%	50%	
Diabetes				
Si	37%	57%	43%	n.s.
No	63%	51%	49%	
Insuficiencia Renal				
Si	42%	52%	48%	n.s.
No	58%	53%	47%	

**Gráfico 1. Test de Morisky-Green ampliado**



**Gráfico 2. Medicaciones más habituales**



**Gráfico 3. Rechazo 3A**

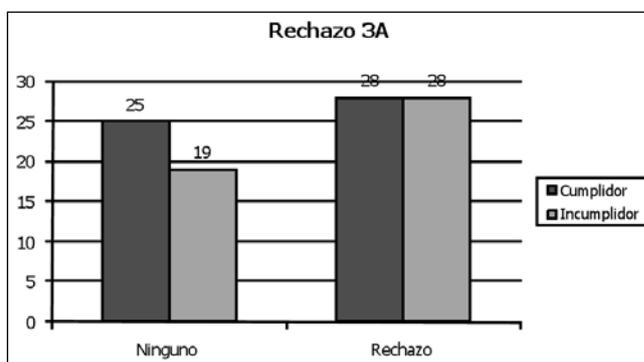
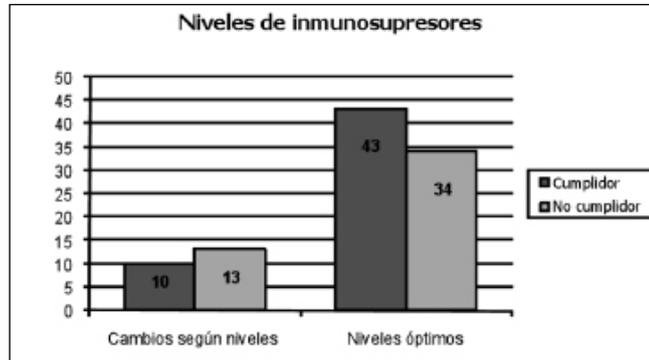


Gráfico 4. Cambios en la inmunosupresión según niveles



**Bibliografía**

- Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens. En Sackett DL, Haynes RB, eds. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore; John Hopkins University Press: 1976 p24-40.
- Kesteloot K, Vanrenterghem Y, de Geest S. The economic implications of non-adherence after renal transplantation. *Pharmacoeconomics* 2004;22(18):1217-1234.
- Vlaminck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Prospective Study on Late Consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *American Journal of Transplantation* 2004; 4:1509-1513.
- de Geest S, Borgermans L, Gemoets H, Abraham I, Vlaminck H, Evers G, Vanrenterghem Y. Incidence, determinants, and consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59:340-347.
- Ichimaru N, Kakuta Y, Abe T, Okumi M, Imamura R, Isaka Y, Nonomura N, Kojima Y, Okuyama A, Takahara S. Treatment Adherence in renal transplant recipients: A questionnaire survey on immunosuppressant. *Transplantation Proceedings* 2008; 40:1362-1365.
- Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, de Geest S. Prevalence, consequences, and determinants of non-adherence in adult renal transplant patients: A literature review. *Transplant International* 2005; 18:1121-1133.
- Düsing R, Iottermoser K, Mengden T. Compliance with drug therapy-new answers to an old question. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1317-1321.
- Márquez E. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico. *Cumplimiento terapéutico en la Hipertensión. Actualizaciones* 2004; 1:5-6.
- García AM, Leiva F, Martos F, García AJ, Prados D, Sánchez F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina de Familia* 2000; 1(1):13-19.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reporter measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan; 24(1):67-74.
- Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to im-

- munosuppressant therapy: a prospective analysis of the theory of planned behavior. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2339-2348.
- Markell M, Stratilatova M, Terebello S. Complementary & alternative medicine use in kidney transplant recipients is associated with non-adherence to medication and unhappiness with the transplant experience. *American Transplant congress*. Toronto 2008;581
- Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: Are there predictors for post-transplant non-compliance? A literature overview. *Transplantation* 2000; 70(5):711-716.
- Basterra M. El incumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España* 1999; 1:97-106.
- Estrada M. Pauta posológica y su cumplimiento. *OFFARM* Nov. 2006;5(10): 96-102.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The new England Journal of Medicine* 2005; 353: 487-97.
- Barquín JJ, Plaza G, López B, Schmolling Y. ¿Cumplen correctamente el tratamiento farmacológico nuestros hipertensos? VII Premios de Investigación en Atención Primaria GAP Talavera.
- Bertomeu V, Orosa P, González JR, Quiles J, Mazón P, Guindo J, Morillas PJ. Impacto clínico de un registro en pacientes hipertensos de alto riesgo. *Estudio Carol. Rev. Esp. Cardiol.* 2006;59 Sup 2:1-166:65.
- Wikman PE, Bertomeu V, Orosa P, González JR, Quiles J, Mazón P, Guindo J, Morillas PJ, Bertomeu V. Grado de cumplimiento terapéutico de los pacientes tratados por HTA en consultas de Cardiología. *Estudio Carol.*
- Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, Abrams JD, Kamoun M, Rosas SE, Mange KC, Strom BL, Brayman KL, Feldman HI. Race and Electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1839-48. Epub 2005 Mar 30.
- Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of non-adherence to immunosuppressant after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2004 Mar 15;77(5):769-76.
- Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. *Clin Transplant.* 2005 Feb;19(1):77-82.
- Dobbels F, De Geest S, van Cleemput J, Droogne W, Vanhaecke J. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: a 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Nov;23(11):1245-51.
- Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999 Jun;18(6):549-62.
- O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl.* 2006 Dec;12(12):1862-8.
- Sabina de Geest and Philip Moons. The patient's appraisal of side-effects: the blind spot in quality-of-life assessments in transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:457-460
- Kurt Laederach-Hoffman, MD. And Brigitta Bunzel, PhD. Noncompliance in Organ Transplant Recipients: A literature review. *General Hospital Psychiatry* 2000; 22:412-424.
- De Geest S, Abraham I, Moons P, Vandeputte M, Van Cleemput J, Evers G, Daenen W, Vanhaecke J. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Sep;17(9):854-63