

DOSSIER

El problema de la adhesión en la terapéutica de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

The problem of adherence in the therapy of HIV infection

Ramón BAYES

Universidad Autónoma de Barcelona
Alfonso XII, 32. 08006 Barcelona

RESUMEN

A pesar de su enorme importancia humana y económica, hasta la fecha se ha dedicado escasa atención, en los congresos internacionales y revistas especializadas, al problema de la adhesión a los tratamientos antirretrovíricos de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Los efectos de una adhesión deficiente pueden afectar no sólo a las personas infectadas sino también a las personas con las que éstas se relacionen a través de los denominados comportamientos de riesgo. En el caso de que un cumplimiento subóptimo conduzca al nacimiento de cepas de virus resistentes a los fármacos disponibles, el problema planteado puede llegar a convertirse en una seria amenaza para la salud pública. Es preciso disponer de instrumentos que nos permitan evaluar, de forma sencilla y fiable, la adhesión terapéutica, así como de estrategias de intervención susceptibles de mejorarla. Entre estas últimas, debe prestarse especial atención: a) al uso de las técnicas de counselling por parte de los profesionales sanitarios; y b) al apoyo emocional de la pareja, familia y grupo de «iguales».

PALABRAS CLAVE

Adhesión terapéutica, cumplimiento terapéutico, VIH, counselling, apoyo emocional.

ABSTRACT

Despite its importance both from a human and economic point view little attention has been paid so far, both in international meetings and in specialized journals to the adherence to HIV antiretroviral treatments. A deficient adherence can affect not only the infected him (her) self but also other people whom s/he may have contacts which might entail a risk. A substandard compliance may even lead to the appearance of virus stocks resistant to available drugs, becoming then a serious threatening to public health. Consequently, there

is a need of means to assess, in an easy and liable way the therapeutic adherence, as well as intervention strategies to improve it. Amongst the latter we have to highlight a) the use of counseling techniques by heal professionals; and b) the emotional support by the couple, the family and he peers.

KEY WORDS

Adherence, compliance, HIV, counselling, emotional support.

En un número monográfico dedicado a los aspectos psicológicos del SIDA, es prácticamente inexcusable plantear el problema de la adhesión a las actuales terapéuticas antirretrovíricas de las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), como paso necesario para tratar de encontrar un urgente y necesario camino de solución. En efecto, los tratamientos antirretrovíricos ofrecen, tras muchos años de oscuridad, una prometedora luz de mejoría a muchas de estas personas pero con la condición de una adhesión terapéutica estricta a dichos tratamientos. Y esto, como trataremos de mostrar, no es nada fácil.

En el momento presente, en la infección por VIH, realizar un buen diagnóstico y prescribir una buena terapéutica es, sin duda, de la máxima importancia, pero todo el esfuerzo médico-farmacéutico no sólo no servirá para nada si el paciente no sigue correctamente el tratamiento sino que una adhesión deficiente a dicho tratamiento puede producir incluso un efecto perverso que empeore la situación, tanto para el propio paciente como para las demás personas con las que pueda mantener en el futuro comportamientos de riesgo. Se ha descubierto que una adhesión deficiente puede propiciar la aparición de cepas de virus resistentes a los fármacos actuales y que las personas implicadas pueden transmitir a otras personas estas cepas de virus resistentes, haciendo inútiles, también para ellas, los medicamentos antirretrovíricos de que se

dispone. Si este fuera el caso, el riesgo para la salud pública —lo mismo que está sucediendo en los últimos años con la tuberculosis (Pablos-Méndez et al., 1998)— podría ser considerable.

Para empezar, quizás valga la pena de señalar que cuando hablamos de «adhesión» a un tratamiento farmacológico, en el fondo, estamos tratando de lo mismo que cuando hablamos de «cumplimiento» terapéutico. Pero, como ha sido puesto de relieve por diversos autores (Larkin, 1997; Meichenbaum y Turk, 1987; Sumartojo, 1993; Wedding, 1995), «adhesión» (*adherence*) y «cumplimiento» (*compliance*) poseen connotaciones diferentes que nos inclinan a preferir el término «adhesión» al de «cumplimiento». En efecto, mientras que el término «adhesión» implica un compromiso voluntario de participación activa por parte del paciente, «cumplimiento» se refiere a la mera obediencia del mismo a unas instrucciones facilitadas por el terapeuta. Al margen de la necesidad de abandonar definitivamente una relación tradicional paternalista «profesional sanitario enfermo» poco acorde con la presente sensibilidad social, la «falta de cumplimiento» podría, en algunos casos, facilitar la cristalización de una actitud negativa del terapeuta hacia el paciente con el consiguiente deterioro de esta relación (Wright, 1993), olvidando que se ha demostrado que algunas características y actuaciones del terapeuta son igualmente responsables de la no adhesión del paciente al tratamiento (Di Matteo, 1993).

Los actuales tratamientos antirretrovíricos (*HAART* o *Highly Active Antiretroviral Treatments*) constituyen, tal como acabamos de señalar en el primer párrafo de este trabajo, una esperanza real de mejora para muchas personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (Cavert et al., 1997; Chun et al., 1997; Carpenter et al., 1996; Cohen, 1997a; Hirschel y Francioli, 1998; Morris, 1997; Palella et al., 1998; Perelson et al., 1997; Roca y Simón, 1998; Wain Hobson, 1997). Aun cuando existen todavía dudas sobre su eficacia a medio y largo plazo y la posible aparición de efectos indeseables, así como sobre cuál es su mejor momento de aplicación (BHIVA Guidelines Coordinating Committee, 1997; Carpenter et al., 1996; Flexner, 1998; Hirschel y Francioni, 1998; Gatell, 1996), su superioridad sobre los tratamientos farmacológicos utilizados con anterioridad aparece con tanta claridad que ya, a mediados de 1997, se ha planteado la duda de hasta que punto era ético proseguir sin variación los ensayos clínicos en curso —u otros que pudieran diseñarse en el futuro— en los que se ofrecieran a los pacientes seropositivos al VIH del grupo de control menos garantías de mejora que las que les ofrecía la terapéutica antirretrovírica al uso (Cohen, 1997b).

En espera de la ansiada vacuna, para los países occidentales que pueden permitirse el alto coste de la terapéutica antirretroviral — estimada en unos 12.000 dólares persona/año (Hirschel y Francioli, 1998)— o para aquellos gobiernos de países en vías de desarrollo que quieran y puedan anteponer su presupuesto de sanidad al de defensa, los tratamientos farmacológicos actuales de la infección por VIH suponen una respuesta que, en Estados Unidos, por ejemplo, ha hecho disminuir la mortalidad de los enfermos de SIDA, de un 29,4 por 100 anual en 1995, a un 8,8 por 100 anual, en el segundo trimestre de 1997 (Palella et al., 1998). De hecho, lo que ha sucedido hasta el

momento es que los nuevos tratamientos antirretrovíricos han incrementado la desigualdad frente a la enfermedad entre los países ricos y los países pobres, subrayando todavía más la debilidad y falta de recursos de los organismos supranacionales para enfrentarse con éxito a las plagas y calamidades que afectan a todos los seres humanos, con independencia, de su color, sexo, edad, lengua, religión, o, sobre todo, país en el que han nacido o viven.

Sin embargo, incluso para los ciudadanos de los países —como el nuestro— que disponen de los tratamientos antirretrovíricos, el problema de la infección por VIH está lejos de resolverse pues para que los mismos sean plenamente eficaces existen factores condicionantes que, a pesar de reconocerse su importancia (Carpenter et al., 1996; Metha et al., 1997), hasta el momento, han sido escasamente investigados. Uno de los principales es, como venimos señalando, el de la adhesión terapéutica (Parra, 1997; Urquhart, 1994).

Montaner et al. (1997) escriben que la experiencia con la tuberculosis nos indica que aún si llegara a demostrarse que las terapéuticas antirretrovíricas fueran capaces de erradicar completamente la infección por VIH —lo cual, en este momento, poco creíble— su éxito total sería improbable a menos que se consiguiera una buena adhesión terapéutica en toda la población afectada. Tanto en el caso de la tuberculosis como en el SIDA la obtención de este resultado se nos aparece difícil puesto que parte de las personas afectadas pertenecen, en las sociedades occidentales, a sectores marginales y, como nos ha recordado recientemente De March (1997), en la actualidad, incumplen la quimioterapia antituberculosa el 45 % de los sin hogar; realidad asimismo puesta de relieve por Weiss et al. (1994), los cuales señalan altas tasas de incumplimiento terapéutico antituberculoso entre alcohólicos, usua-

rios de drogas, vagabundos y enfermos mentales e indican como única solución al problema la adhesión terapéutica personalizada directamente observada, solución dudosamente aplicable al caso de la infección por el VIH.

En las personas infectadas con el VIH, encontramos cepas víricas con mutaciones asociadas a resistencias, producto de la gran tasa de replicación que experimenta el VIH. Estas cepas resistentes, bajo la presión de la fuerza selectiva constituida por cada antirretrovírico específico, con el tiempo se van seleccionando hasta convertirse en la población vírica mayoritaria (Cfr. Nájera, 1997). Así, Nájera et al. (1997), en un informe sobre la *XI Conferencia Internacional sobre el SIDA*, celebrada en Vancouver en julio de 1996, nos señalan, como un aspecto importante a tener en cuenta, que dosis subóptimas de los inhibidores de la proteasa —uno de los principales componentes de los actuales tratamientos antirretrovíricos— conducen al desarrollo de resistencias a estos fármacos por parte del VIH y que, por tanto, es importante que el paciente siga correctamente el tratamiento para evitar facilitar su aparición. Capenter et al. (1996), por su parte, afirman que es importante mantener una administración continua de los inhibidores de la proteasa a una dosis óptima ya que una reducción de la misma contribuiría a desarrollar resistencias a estas drogas. Y Schechter (1997), en un comentario a la *4ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas* celebrada en Washington en Enero de 1997, en una línea de contenido muy similar a la antes mencionada de Nájera et al. (1997), nos recuerda, nuevamente, la rapidez con la que emergen cepas resistentes en el contexto de una adhesión terapéutica deficiente.

La emergencia de cepas de microorganismos resistentes no es específica de los tratamientos antirretrovíricos para el VIH

sino una característica funcional del uso de muchos de los medicamentos que se utilizan, en dosis subóptimas, para combatir las enfermedades de nuestra época (Bloom y Murray, 1992; Gibbons, 1992; Levy, 1998; Weiss et al., 1994). Por tanto, el estudio de los factores que facilitan o dificultan una buena adhesión a un tratamiento debería contemplarse, por parte de los psicólogos que trabajamos en el campo de la salud, como un auténtico reto de carácter general al que deberíamos ser capaces de dar una respuesta.

Debido a que, en este momento, los medicamentos antirretrovíricos para el VIH son limitados tanto en número como en mecanismos de acción, su uso inadecuado en formas que favorezcan la aparición de resistencias puede también comprometer gravemente las opciones que pueda tener el paciente para seguir una terapéutica eficaz en el futuro. Así, la supresión incompleta de la replicación del VIH durante la administración de una terapéutica antirretrovírica subóptima, ofrece la oportunidad de que se acumulen mutaciones, las cuales pueden conducir a un elevado nivel de resistencia a los medicamentos, aun de aquellos más potentes entre los disponibles (Feinberg, 1997).

Paralelamente, es también interesante señalar— aun cuando no sea éste el objetivo del presente trabajo— que, según Richman y Wainberg (1996), las inmunodepresiones también coadyuvan a la creación de resistencias del VIH al tratamiento antirretrovírico. Aun cuando hasta el momento se haya dado un mayor énfasis en encontrar medicamentos potencialmente capaces de destruir el virus que al fortalecimiento del sistema inmunitario, no debemos olvidar, como nos han recordado Soriano et al. (1996) y Tuset (1997), que el curso clínico de una infección por VIH no sólo está condicionado por las características de la cepa o cepas de virus infectante sino que también se encuentra influido por factores propios del huésped y/o cofactores

ambientales. Por ello, en términos generales, quizás podríamos postular, de acuerdo con el modelo psiconeuroinmunológico propuesto por Andersen, Kiecolt-Glaser y Glaser (1994) para el cáncer, que un estado de estrés crónico en los pacientes afectados por el VIH es posible que pueda influir negativamente, en alguna medida, en la eficacia de las terapéuticas antirretrovíricas (HAART), tanto directamente (Greer et al., 1990; Schleifer et al., 1983), como indirectamente, al propiciar una mala adhesión terapéutica y/o unos malos hábitos de salud (insomnio, nutrición defectuosa, aumento en el consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, etc.). Con respecto al SIDA consideramos que sería prudente mantener siempre presentes las consideraciones de Nott, Vedhara y Spickett (1995) sobre los posibles efectos de las complejas interacciones entre los factores psicológicos, el sistema inmunitario y el VIH. Y con ello, dejamos sobre el tapete una nueva área de investigación multidisciplinaria que, en gran medida, depende del trabajo de los psicólogos: la psiconeuroinmunología (Bayés y Borrás, 1998).

Ciñéndonos ya al problema de la adhesión terapéutica al tratamiento antirretrovírico para el VIH no deja de sorprendernos que, hasta el momento, a pesar de su importancia, se haya dedicado tan poco espacio en las revistas especializadas (Lynn, 1995) y congresos internacionales (Lois et al., 1997), tanto a sus formas y garantías de evaluación, como a su posible incidencia en los resultados de los ensayos clínicos o a las estrategias para mejorarla. En nuestra opinión, por ejemplo, debería ser norma obligada que en la publicación de los datos sobre cualquier ensayo clínico con terapéutica antirretrovírica constaran tanto el grado de adhesión terapéutica de los pacientes que han participado en la investigación como la estrategia utilizada para evaluar dicha adhesión.

El problema es difícil de resolver ya que, en el caso del tratamiento antirretro-

vírico del VIH se reúnen varias de las condiciones que la experiencia recogida hasta el momento con otras enfermedades (hipertensión, asma, tuberculosis, etc.) muestra como obstáculos mayores para el cumplimiento terapéutico, en especial: a) un gran número de pastillas a ingerir diariamente en pautas complejas (Cockburn et al., 1987; Nannis et al., 1993); b) tratarse de un tratamiento prolongado que, en principio, habrá de mantenerse toda la vida (Damsrosch, 1995; Epstein y Cluss, 1982; Rosenstock, 1988); c) la posible aparición, en un plazo más o menos largo, de efectos secundarios de importancia (Damsrosch, 1995); y d) el hecho de que el olvido de las dosis o el tomarse unas «vacaciones farmacológicas» por parte de los afectados, no suele conllevar la percepción inmediata (Bayés, 1995) de que se están produciendo en el propio organismo, a nivel inmunitario, efectos peligrosos indeseables y quizás irreversibles. Efectos que son más probables en la fase asintomática de la infección (Damsrosch, 1995), la cual es, precisamente, aquella en la que muchos autores recomiendan que empiece a usarse el tratamiento antirretrovírico.

Debemos tener presente, además, que, considerada aisladamente, ninguna de las formas de evaluación de la adhesión terapéutica que se suelen utilizar —a) auto-informe; b) contaje de las pastillas devueltas; c) marcadores químicos; d) frascos con microchip de registro incorporado— proporciona resultados de gran fiabilidad (Urquhart, 1994); por lo que algunos autores (Sumartojo, 1993; Wright, 1993) sugieren, como mejor solución, combinar varias de ellas. Por otra parte, la posibilidad de efectuar análisis de niveles plasmáticos de los medicamentos ingeridos presenta, en la actualidad, en el caso del VIH, numerosas dificultades en la clínica.

La no adhesión a un tratamiento puede presentar diversas facetas de error: a) de

omisión; b) de propósito; c) de dosis; d) de secuencia o pauta de ingesta; y e) de ingesta de drogas no prescritas —medicamentosas o no— que interactúan con las indicadas en la terapéutica (Wright, 1993). No hay duda de que el tema de la evaluación de la adhesión a los tratamientos antirretrovíricos —paso necesario previo para poder evaluar los programas de intervención que se diseñen con el objetivo de mejorarla— nos abre a los psicólogos un apasionante campo de investigación en el que ya se ha empezado a trabajar, como muestran algunas de las ponencias, comunicaciones o posters presentados a la IV Reunión Nacional sobre el SIDA (Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, 1998) y a la 12th World AIDS Conference (1998).

En cuanto a las estrategias para mejorar el cumplimiento, las que parece que, en el pasado, han proporcionado mejores resultados en otras enfermedades son: a) el establecimiento de buena relación entre el terapeuta y el paciente, asociada a un buen uso de las técnicas de *counselling* (DiMatteo, 1994; Meichenbaum y Turk, 1987; Pérez Alvarez y Martínez Camino, 1984; Roter, 1994; Wright, 1993); y b) un buen apoyo emocional por parte de la pareja o la familia (Coburn y Pope, 1974; Dunbar-Jacob et al., 1991). Afortunadamente, las técnicas de *counselling* han empezado ya a ser abordadas en España —aunque no con el objetivo específico de mejorar la adhesión a los tratamientos— por diversos autores por lo que remitimos a sus trabajos al lector que desee ampliar su conocimiento sobre esta materia (Arranz et al., 1996; Bimbe-la, 1996; García-Huete, 1993; Martorell y González, 1997).

También tendríamos que tener siempre presente que, para los afectados por VIH que deciden seguir un tratamiento antirretrovírico, el mismo posee, al menos en su compleja presentación actual, un

coste adicional en aspectos importantes de la calidad de vida aun cuando pueda implicar notables mejoras en otros problemas que será necesario abordar antes de iniciar el tratamiento ya que, prácticamente, supone organizar la vida en función de las pautas de ingesta de los medicamentos. Y no todo el mundo puede o está dispuesto a hacerlo y, sobre todo, a mantenerlo a lo largo del tiempo. En este sentido, el uso de las técnicas de *counselling* por parte de los profesionales sanitarios y los grupos de «iguales» de las O.N.G., pueden prestar una ayuda inestimable a las personas infectadas con VIH, tanto en su proceso de decisión como en el de mantenimiento o cambio de la decisión tomada.

El tema está abierto. De la misma manera que hace pocos años Muga y Egea (1994) afirmaban que la hora de la metadona había llegado, y que la revista *The Lancet* (1997) utilizaba con rotundidad la misma expresión con respecto a los cuidados paliativos para los enfermos en situación terminal, personalmente considero que también *ha llegado la hora de la investigación de la adhesión terapéutica en la terapia antirretrovírica para el VIH*. Son muchas las personas afectadas, muchas las vidas en juego, muy elevado el coste sanitario para la comunidad. ¿De qué sirve el esfuerzo de tantos investigadores y profesionales en conseguir buenos diagnósticos y buenas terapéuticas si luego no se cumplen las condiciones de ingesta que los harían eficaces?. ¿Será preciso recordar que, por encima de todo, un medicamento necesita ser administrado para que sea efectivo (Delgado et al., 1997)?.

La adhesión terapéutica es un problema conductual de primer orden con importantes connotaciones individuales y sociales. Los psicólogos que, en la universidad o en la clínica, trabajamos en el campo de la salud no deberíamos olvidarlo.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSEN, B.L.; KIECOLT-GLASER, J.K. y GLASER, R. (1994): A biobehavioral model of cancer stress and disease course. *American Psychologist*, 49 (5), 389-404.
- ARRANZ, P.; COSTA, M.; BAYÉS, R.; CANCIO, H.; MAGALLÓN, M. y HERNÁNDEZ, F. (1996): *El apoyo emocional en hemofilia*. Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia.
- BAYÉS, R. (1995): *SIDA y psicología*. Barcelona: Martínez Roca.
- BAYÉS, R. y BORRÁS, F.X. (1998): Psiconcuroinmunología y salud. En M.A. Simón (Ed) *Manual de Psicología de la Salud*. Madrid: Pirámide.
- BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee (1997): British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment HIV seropositive individuals. *The Lancet*, 349, 1086-1092.
- BIMBELA, J.L. (1996): *Cuidando al cuidador. Counseling para médicos y otros profesionales de la salud* (Edición). Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública.
- BLOOM, B.R. y MURRAY, C.J.L. (1992): Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. *Science*, 257, 1055-1064.
- CARPENTER, CH.C.; FISCHL, M.A.; HAMMER, S.M.; HIRSCH, M.S.; JACOBSEN, D.M.; KATZENTEIN, D.A.; MONTANER, J.S.G.; RICHMAN, D.D.; SAAG, M.S.; SCHOOLEY, R.T.; THOMPSON, M.A.; VELLA, S.; YENI, P.G. y VOLBERDING, P.A. (1996): Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. *The Journal of the American Medical Association*, 276, 147-154.
- CAVERT, W.; NOREMANS, D.W.; STASKUS, K.; WIETGREFE, S.W.; ZUPANCIC, M.; GEBHARD, K.; HENRY, K.; ZHANG, Z.; MILLS, R.; MCDADE, H.; GOUDSMIT, J.; DANNER, S.A. y HAASE, A.T. (1997): Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science*, 276, 960-964.
- COBURN, D. y POPE, C. (1974): Socioeconomic status and preventive health behavior. *Journal of Health and Social Behavior*, 15, 67-78.
- COCKBURN, J.; GIBBERD, R.W.; REID, A.I. y SANSON-FISHER, R.W. (1987): Determinants of noncompliance with short-term antibiotic regimens. *British Medical Journal*, 295, 814-818.
- COHEN, J. (1997a): Stubborn HIV reservoirs vulnerable to new treatments. *Science*, 276, 898-899.
- COHEN, J. (1997b): AIDS trials ethics questioned. *Science*, 276, 520-523.
- CHUN, T.; CARRUTH, L.; FINZI, D.; SHEN, X.; DIGIUSEPPE, J.A.; TAYLOR, H.; HERMANKOVA, M.; CHADWICK, K.; MARGOLICK, J.; QUINN, T.C.; KUO, Y.; BROOKMEYER, R.; ZEIGER, M.A.; BARDITCH-CROVO, P. y SILICIANO, R.F. (1997): Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, 387, 183-188.
- DAMROSCH, S. (1995): Facilitating adherence to preventive and treatment regimens. En D. Wedding (Ed.) *Behavior and medicine* (2nd ed.) (pp. 379-388). St. Louis: Mosby.
- DE MARCH (1997): En busca de la oportunidad perdida: prioridades en el control de la tuberculosis. *Medicina Clínica*, 109, 55-57.
- DELGADO, O.; PUIGVENTÓS, F. y SERRA, J. (1997): Administración de medicamentos por vía oral. *Medicina Clínica*, 108, 426-435.
- DIMATTEO, M.R. (1993): Physicians characteristics influence patient's adherence to medical treatment: results from the medical outcome study. *Health Psychology*, 12, 93-102.
- DIMATTEO, M.R. (1994): Enhancing patient adherence to medical recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 271, 79, 83.
- DUNBAR-JACOB, J.; DWYER, K. y DUNNING, J. (1991): Compliance with antihypertensive regimen: a review of the research in the 1980s. *Annals of Behavioral Medicine*, 13 (1), 31-39.
- ELDRED, L.J.; WU, A.W. y MOORE, R.D. (1997): Adherence to antiretroviral therapy in HIV disease. Comunicación presentada a la 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, D.C., 22-26 Enero.
- EPSTEIN, L.H. y CLUSS, P.A. (1982): A behavioral medicine perspective on adherence to long term medical regimens. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 950-971.
- FEINBERG, M. (1997): Hidden dangers of incompletely suppressive antiretroviral therapy. *The Lancet*, 349, 1408-1409.
- FLEXNER, Ch. (1998): HIV Proteasa inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 338, 1281-1292.
- GARCÍA-HUETE, E. (1993): *SIDA: Apoyos en el entornopersonal, familiar y laboral*. Madrid: Eudema.
- GATELL, J.M. (1996): Pacientes infectados por el VIH-1: ¿por qué unos velocistas y otros maratonianos?. *Medicina Clínica*, 107, 776-778.

- GIBBONS, A. (1992): Exploring new strategies to fight drug-resistant microbes. *Science*, 257, 1036-1038.
- GREER, S.; MORRIS, T.; PETTINGALE, K. W. y HAYBIKLE, J.L. (1990): Psychological response to breast cancer and 1 5-year outcome. *The Lancet*, 335, 49-50.
- HIRSCHEL, B. y FRANCIOLI, P. (1998): Progress and problems in the fight against AIDS. *The New England Journal of Medicine*, 338, 906-908.
- LARKIN, M. (1997): Non-compliance worsens children's asthma. *The Lancet*, 349, 185.
- LEVY, S.B. (1998): Multidrug resistance: A sign of the times. *The New England Journal of Medicine*, 338, 1376-1378.
- Lynn, C. (1995). Compliance in clinical trials. *AIDS*, 9, 1-10.
- MARTORELL, M.C. y GONZÁLEZ, R. (Eds.) (1997): *Entrevista y consejo psicológico*. Madrid: Síntesis.
- MEHTA, S.; MOORE, R.D. y GRAHAM, N.M.H. (1997): Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*, 11, 1665-1670.
- MEICHENBAUM, D. y TURK, D.C. (1987): *Facilitating treatment adherence: A practitioner's guidebook*. Nueva York: Plenum. Traducción: *Como facilitar el seguimiento de los tratamientos terapéuticos*. Bilbao: Desclée de Brouwer, 1 991 .
- MONTANER, J.S.G.; HOGG, R.S. y O'SHAUGHNESSEY, M.V. (1997): Emerging international consensus for use of antiretroviral therapy. *The Lancet*, 349, 1 042.
- MORRIS, K. (1997): Never say never to a cure for HIV-1 infection. *The Lancet* 349, 1 371 .
- MUGA, R. y EGEE, J.M. (1994): Sida y drogadicción: es la hora de la metadona. *Medicina Clínica*, 102, 657-658.
- NÁJERA, R. (1997): Resistencias a los antirretrovirales de uso clínico. En J.M. González Lahoz (Ed.) *Terapia antirretroviral* (pp. 48-66). Madrid: Sociedad Española Interdisciplinario del SIDA.
- NÁJERA, R., GONZÁLEZ LAHOZ, J. y MEDINA, A. (1997): XI Conferencia Internacional sobre el SIDA. En R. Nájera y J. González Lahoz (Eds.) *Editoriales y revisiones de la Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA* (pp. 91-98). Madrid: IDEPSA.
- NANNIS, E.D.; TEMOSHOK, L.R.; SMITH, M. y JENKINS, R.A. (1993): *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 1, 39-54.
- NOTT, K.H.; VEDHARA, K. y SPICKETT, G.P. (1995): Psychology, immunology and HIV. *Psychoneuroendocrinology*, 5, 451-474.
- PABLOS-MÉNDEZ, A.; RAVIGLIONE, M.C.; LASZLO, A.; BINKIN, N.; RIEDER, H.L.; BUSTREO, F.; COHN, D.L.; LAMBREGTS-VAN WEEZENBEEK, C.S.B.; KIM, S.J.; CHAULET, P. y NUNN, P. (1998): Global surveillance for antituberculosis-drug resistance 1994-1997. *The New England Journal of Medicine*, 338, 1641-1649.
- PALELLA, F.J.; DELANEY, K.M.; MOORMAN, A.C.; LOVELESS, M.O.; FUHRER, J.; SATTEN, G.A.; ASCHMAN, D.J.; HOLMBERG, S.D. y The HIV outpatient study investigators (1998): Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 338, 853-860.
- PARRA, F. (1997): Mejora del cumplimiento terapéutico desde el servicio especializado. Ponencia presentada al IV Congreso Nacional sobre el SIDA. Valencia, 1-3 Abril.
- PERELSON, A.S.; ESSUNGER, P.; CAO, Y.; VESANEN, M.; HURLEY, A.; SAKSELA, K.; MARKOWIK, M. y HO, D.D. (1997): Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*, 387, 188-191.
- PÉREZ ÁLVAREZ, M. y MARTÍNEZ CAMINO, J.R. (1984): Medicina conductual: la comunicación médico-paciente. *Medicina Clínica*, 83 (4), 167-172.
- PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA INTERDISCIPLINARIA DEL SIDA (1998): IV Reunión Nacional sobre el SIDA, *Autor*, 9 (3 y Suplemento 1).
- RICHMAN, D.R. y WAINBERG, M.A. (1996): HIV resistance to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Cllgott Communications. Bristol-Myers Squibb. Immunology. (Citado por Nájera, 1997).
- ROCA, B. (1998): Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina Clínica*, 110, 375-377.
- ROSENSTOCK, I.M. (1988): Enhancing patient compliance with health recommendations. *Journal of Pediatric Health Care*, 2, 62-72.
- ROTER, D.L. y HALL, J.A. (1994): Strategies for enhancing patient adherence to medical recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 271, 80.
- SCHECHTER, M.T. (1997): No news is good news at Washington AIDS meeting. *The Lancet*, 349, 331.
- SCHLEIFER, S.J.; KELLER, S.E.; CAMERINO, M.; THORNTON, J.C. y STEIN, M. (1983): Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Journal of the American Medical Association*, 250, 374-377.
- SORIANO, V.; MARFFN, R.; DEL ROMERO, J.; CASTILLA, J.; BRU, F.; BRAVO, R.; GUTIÉRREZ, M.;

- MARTÍNEZ, P.; VALENCIA, E.; GARCÍA, S.; MAS, A.; MORENO, V.; LAGUNA, F.; RODRÍGUEZ, C.; SABIN, M.L. y GONZALEZ-LAHOZ, J. (1996): Progresión rápida y lenta de la infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 en una población de sujetos seropositivos de Madrid. *Medicina Clínica*, 107, 761-766.
- SUMARTOJO, E. (1993): When tuberculosis treatment fails. *American Review of Respiratory Disease*, 147, 1311-1320.
- THE LANCET (1997): Time for education in palliative care. *Autor*, 349, 1709.
- 12th World AIDS Conference (1998): Abstract book. Ginebra, Julio 1998.
- TUSET, C. (1997): Marcadores inmunológicos de progresión. *Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA*, 8 (4), 236-237.
- URQUHART, J. (1994): Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 27 (3), 202-215.
- WAIN-HOBSON, S. (1997): Down or out in blood and Eymph?. *Nature*, 387, 123-124.
- WEDDING, D. (1995): *Behavior and mediáne* (2ª ed.). St Louis: Mosby.
- WEISS, S.E.; SLOCUM P.C.; BLAIS, F.X.; KING, B.; NUNN, M.; MATNEY, B; GÓMEZ, E. y FORESMAN, B.H. (1994): The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 330, 1179-1184.
- WRIGHT, E.C. (1993): Non-compliance - or how many aunts has Matilda? *The Lancet*, 342, 909-913.