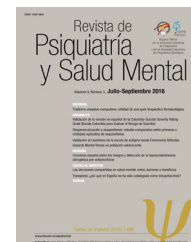




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Consenso de expertos sobre propuestas de información al paciente en tratamiento con sales de litio



Ana González-Pinto^{a,*}, Vicent Balanzá-Martínez^b, Antoni Benabarre Hernández^c, Luis Gutiérrez-Rojas^d, José Manuel Montes^e, Consuelo de Dios Perrino^f, Víctor Pérez Sola^g, Ángel Luis Montejo González^h, Anna Giménez Palomoⁱ y José Manuel Crespo^j

^a Hospital Universitario de Alava, EHU, BIOARABA, CIBERSAM, Vitoria, España

^b Unidad de Salud Mental de Catarroja, Departament de Medicina, Universitat de València, CIBERSAM, València, España

^c Unidad de Trastornos Bipolares, Servicio de Psiquiatría, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

^d Unidad de Hospitalización de Salud Mental, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

^e Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, CIBERSAM, IRYCIS, Madrid, España

^f Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Idipaz, CIBERSAM, Madrid, España

^g Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, CIBERSAM, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Psiquiatria, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^h Universidad de Salamanca, Área de Neurociencias, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

ⁱ Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^j Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge-ICS, IDIBELL, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 14 de junio de 2019; aceptado el 5 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 25 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Litio;
Trastorno bipolar;
Delphi;
Hoja de información
al paciente

Resumen

Introducción: El litio constituye una de las primeras opciones terapéuticas del trastorno bipolar, el cual se caracteriza por cambios recurrentes en el estado de ánimo que reducen fuertemente la calidad de vida. Nuestro objetivo fue alcanzar un consenso de criterio profesional para definir los contenidos de una hoja de información al paciente con trastorno bipolar que inicia tratamiento con litio.

Material y métodos: Se empleó el método Delphi modificado en 2 rondas. El comité científico —constituido por 9 psiquiatras— elaboró un cuestionario con 20 ítems sobre la información que debe comunicarse al paciente tratado con litio y seleccionó un panel de expertos psiquiatras del ámbito ambulatorio y hospitalario para consensuar esta información. Los panelistas puntuaron cada ítem según una escala Likert de 9 puntos y podían añadir comentarios de manera confidencial. Se consideró consenso en el acuerdo cuando la mediana de las puntuaciones se encontró en el rango [7-9], y en desacuerdo en el rango [1-3].

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anapinto@telefonica.net (A. González-Pinto).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.11.001>

1888-9891/© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Lithium;
Bipolar disorder;
Delphi;
Patient information
sheet

Resultados: Se alcanzó un alto nivel de consenso. En la primera ronda, se alcanzó acuerdo en 17 de los 20 ítems, y tras la segunda ronda, solo quedó un ítem en desacuerdo, el cual contenía información sobre el descubrimiento del litio. Finalmente, dicho ítem fue modificado en la hoja de información del paciente siguiendo los comentarios sugeridos por los panelistas.

Conclusiones: Este trabajo permitió elaborar una hoja de información para el paciente con trastorno bipolar en tratamiento con litio, con información consensuada por un grupo de expertos de distintos ámbitos de la asistencia sanitaria.

© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Expert consensus on information sheet proposals for patients under treatment with lithium

Abstract

Introduction: Lithium is one of the first therapeutic options for bipolar disorder, which is characterized by recurrent mood swings that strongly reduce quality of life. Our purpose was to achieve professional consensus criteria to define the contents of an information sheet for patients with bipolar disorder that are starting treatment with lithium.

Material and methods: A modified Delphi method in two rounds was used. The Scientific Committee—made up by nine psychiatrists—created a 20-item questionnaire about the information that must be given to the patient treated with lithium and selected a panel of ambulatory and hospital psychiatric experts to agree on this information. Panelists scored each item based on a Likert scale of 9 points and could add comments in a confidential manner. It was considered consensus in agreement when median scores were within the range of [7-9] and in disagreement within the range of [1-3].

Results: A high level of consensus was reached. In the first round, there was agreement on 17 out of 20 items and, after the second round, there was disagreement on just one item containing information about the discovery of lithium. Finally, said item was modified in the Patient's Information Sheet based on the comments suggested by the panelists.

Conclusions: This study allowed to create an information sheet for patients with bipolar disorder under treatment with lithium, with information agreed upon by a group of experts from different health care settings.

© 2019 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno crónico recurrente caracterizado por cambios en el estado de ánimo y de la energía, que con frecuencia deriva en un deterioro funcional y cognitivo que reduce fuertemente la calidad de vida^{1,2}. Además, también afecta al estado de salud general del sujeto, presentando otras comorbilidades asociadas como diabetes, obesidad o problemas cardiovasculares¹. Es un trastorno frecuente en la población y una de las principales causas de discapacidad entre los jóvenes^{1,3}. Según una amplia encuesta transversal con más de 60.000 participantes y llevada a cabo en 11 países, la prevalencia del trastorno bipolar asciende al 2,4% —incluyendo el TB tipo I, tipo II, y aquellos trastornos con síntomas subumbriles o con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún tipo de TB específico⁴—. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre países^{4,5}, pudiendo oscilar esta cifra desde el 0,1% en India hasta el 4,4% en Estados Unidos⁴. No se sabe con exactitud la razón para esta variabilidad, aunque se ha propuesto que factores como la etnicidad, los factores culturales y las variaciones en los criterios

diagnósticos y la metodología del estudio podrían influir⁵. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TB es la segunda enfermedad que más bajas laborales genera, ya que al afectar principalmente a la población activa, supone un gran coste para la sociedad^{3,6,7}. El TB presenta un gran índice de mortalidad, siendo el suicidio una de las principales causas. De hecho, la incidencia de suicidios entre la población con TB es 20 veces mayor que en el resto de la población, especialmente si no se trata^{8,9}.

Desde hace más de 40 años, el litio es el tratamiento de elección empleado como estabilizador del estado de ánimo en el TB y para evitar el riesgo de recaída o recurrencia^{1,10-13}. En la actualidad también se recomiendan y emplean en la práctica clínica otros fármacos como anti-epilépticos y antipsicóticos. No obstante, el litio, tanto en monoterapia como en combinación, constituye una de las primeras opciones terapéuticas en TB por su alta efectividad en la prevención de episodios maníacos y depresivos, y los buenos resultados que presenta en la prevención de suicidio^{10,11,13-18}. Sin embargo, el litio también se puede asociar con algunos acontecimientos adversos principalmente relacionados con el sistema endocrino (la función

tiroidea)¹⁹, especialmente en mujeres menores de 60 años, que son las que presentan mayor riesgo de desarrollar estos trastornos tiroideos¹⁹. A muy largo plazo, y después de prolongados períodos de tratamiento (superiores a 20 años), pueden aparecer problemas renales en un subgrupo de pacientes²⁰. Además, el litio tiene un estrecho rango terapéutico, y para evitar dosis infra- o supratrapéuticas, y controlar el estado de salud y la aparición de efectos secundarios, es necesario llevar un estrecho seguimiento de los pacientes^{12,19}.

Es el miedo a experimentar efectos adversos uno de los principales factores que influyen en el abandono del tratamiento por parte del paciente, lo cual tiene consecuencias directas en el control de su enfermedad^{21,22}. Aunque parezca una obviedad, un tratamiento no puede ser eficaz si el paciente no se toma la medicación o si la toma a una dosis infraterapéutica²¹. La falta de adherencia al tratamiento es uno de los principales retos en el manejo de las enfermedades mentales^{21,22}. Según varios estudios, la tasa de adherencia en TB no es superior al 35%^{21,23}. Algunos autores han sugerido la titulación gradual de la dosis al inicio del tratamiento, ya que una mala experiencia del paciente tras la primera exposición al fármaco le puede hacer creer que no lo tolera bien, lo que puede tener implicaciones en la adherencia a largo plazo e incluso el riesgo de desarrollar fenómenos de nocebo en personas sensibilizadas¹⁷. Además de los acontecimientos adversos, otras razones frecuentes que alegan los pacientes para interrumpir un tratamiento son la negación de la enfermedad y no considerar que sea necesaria la medicación²². Para abordar estos problemas, se ha demostrado que la formación del paciente y la mejora de la comunicación médico-paciente contribuyen a incrementar la adherencia al fármaco^{21,24}. Por este motivo, es importante proporcionar al paciente —o al tutor legal— información rigurosa y accesible sobre el tratamiento que va a iniciar. Sin embargo, en muchas ocasiones el clínico encuentra dificultad en seleccionar cuáles deben ser los principales mensajes que debe comunicar.

El objetivo principal de este trabajo fue alcanzar un consenso de criterio profesional mediante la metodología Delphi para definir los contenidos de una hoja de información al paciente sobre el tratamiento del TB con sales de litio.

Material y métodos

Diseño del estudio

Para definir los contenidos de la hoja de información al paciente con TB en tratamiento con sales de litio se empleó el método Delphi modificado²⁵, una técnica estructurada de consenso profesional a distancia, fiable y ampliamente usada en el ámbito sanitario. Esta técnica permite explorar y unificar las opiniones de un grupo profesional sobre el tema de interés sin las dificultades e inconvenientes inherentes a los métodos de consenso con discusión presencial (desplazamientos, sesgos de influencia, interacción no confidencial, etc.). Sus principales ventajas son: (a) el anonimato en la defensa de las opiniones individuales; (b) la interacción controlada entre los miembros del panel de expertos; (c) la oportunidad de reflexionar y reconsiderar la opinión propia

entre la primera y la segunda ronda sin perder el anonimato; y (d) la validación estadística del consenso logrado.

Se realizaron 2 rondas sucesivas en las que se solicitó la opinión individual y anónima de cada panelista mediante una encuesta enviada por correo electrónico. Entre ambas rondas los panelistas recibieron los resultados grupales del primer cuestionario para poder contrastar confidencialmente sus opiniones con las de los demás participantes y tener la oportunidad de reconsiderar su opinión.

Este estudio se realizó en 3 fases (fig. 1): a) fase inicial, en la que se reunió el comité científico para seleccionar a los panelistas y elaborar el cuestionario; b) fase Delphi, en la que se aplicaron 2 rondas sucesivas —separadas por un procesamiento intermedio— a panelistas expertos; c) fase final, en la que tras la recopilación y análisis de los resultados por parte del equipo técnico, estos fueron presentados al comité científico en una sesión presencial y se discutieron las conclusiones para la elaboración final de la hoja de información al paciente.

Participantes

El comité científico, constituido por 9 médicos psiquiatras de diferentes hospitales y centros de investigación españoles, se encargó de la elaboración del cuestionario y la selección del panel de expertos. Todos los miembros del comité científico tenían amplia experiencia clínica en el tratamiento del TB y en el uso de sales de litio, y estaban avalados como investigadores de referencia por la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) (www.sepb.es). Para reclutar a los panelistas se empleó la estrategia de «bola de nieve» a partir de los contactos profesionales de los miembros del comité, quienes a su vez propusieron nuevos candidatos de su entorno profesional referentes en el tema. Los panelistas fueron psiquiatras de dispositivos ambulatorios y hospitalarios que necesariamente tuvieran experiencia en el uso de sales de litio y con publicaciones de impacto sobre el TB. En la selección de los panelistas se tuvo en cuenta tanto la distribución geográfica como la distribución por tipo de dispositivo asistencial.

El equipo técnico dirigió y supervisó el proceso encargándose de la implementación del método, análisis estadístico e interpretación de resultados.

Elaboración de cuestionario

El comité científico definió los contenidos del cuestionario Delphi tras agrupar y sintetizar toda la información obtenida en la revisión bibliográfica y en las reuniones de trabajo del comité.

La versión final del cuestionario se dividió en 2 bloques (tabla 1). El primer bloque incluyó 14 ítems sobre aspectos que deben comunicarse a la persona que va a iniciar un tratamiento con litio (ítems 1-14); y el segundo bloque incluyó 6 ítems que trataron de generalidades sobre el litio (ítems 15-20).

La escala de valoración que se empleó para todas las cuestiones fue una escala ordinal tipo Likert de 9 puntos (mínimo 1, pleno desacuerdo; y máximo 9, pleno acuerdo), similar al formato convencional desarrollado en *UCLA-Rand Corporation* para el método de evaluación del uso apropiado

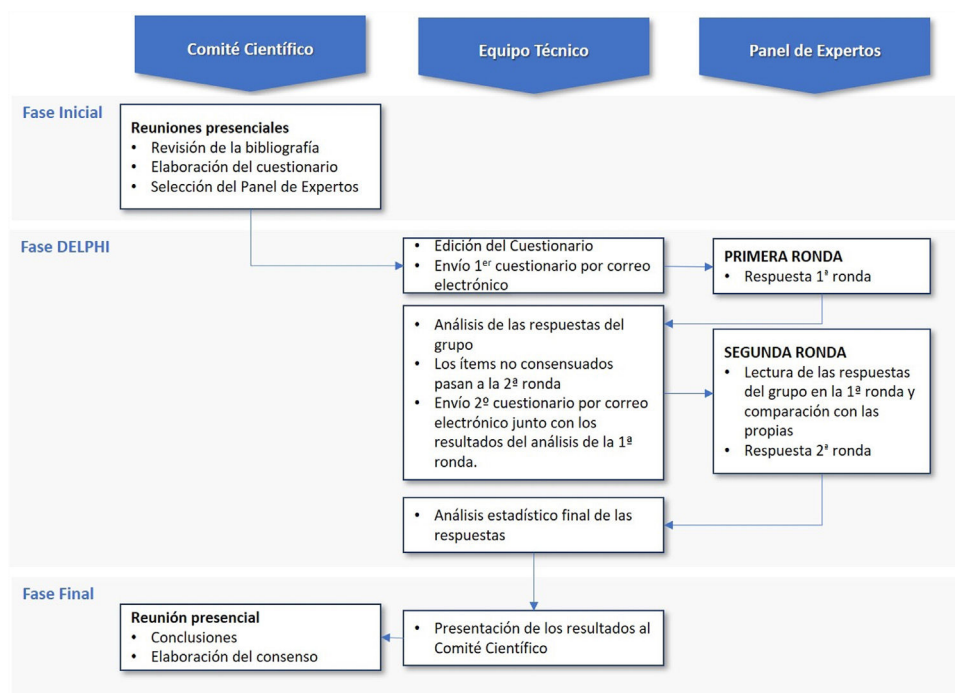


Figura 1 Diagrama de flujo de las fases de elaboración de la hoja de información para el paciente en tratamiento con sales de litio.

de tecnología sanitaria²⁶. Las categorías de respuesta se describieron mediante calificadores lingüísticos en 3 regiones ([1-3], desacuerdo; [4-6], ni acuerdo ni desacuerdo; [7-9], acuerdo). Además, la encuesta ofrecía la posibilidad de añadir observaciones libres a cada ítem de manera confidencial.

Análisis estadístico e interpretación de resultados

Para analizar la opinión grupal y el tipo de consenso alcanzado sobre cada cuestión planteada, se empleó la posición de la mediana de puntuaciones del grupo y el nivel de concordancia alcanzado por los encuestados, según los siguientes criterios²⁷: a) Se consideró consensuado un ítem cuando existió «concordancia» de opinión en el panel, esto es, cuando más de dos tercios de los panelistas puntuaron el ítem en la misma región de 3 puntos en la que se encontraba la mediana, ya fuese en la región de desacuerdo [1-3], en la de ni acuerdo ni desacuerdo [4-6], o en la de acuerdo [7-9]. En tal caso, el valor de la mediana determinó el consenso grupal alcanzado: «desacuerdo» mayoritario con el ítem si la mediana fue ≤ 3 , o «acuerdo» mayoritario con el ítem si la mediana fue ≥ 7 . Los casos en los que la mediana se encontró en la región [4-6] fueron considerados ítems «dudosos» para una mayoría representativa del grupo. b) Se consideró no consensuado un ítem cuando existió «discordancia» de criterio en el panel, es decir, cuando las puntuaciones de un tercio o más de los panelistas se encontraban en la región [1-3] y de otro tercio o más, en la región [7-9]. Aquellos ítems restantes en los que no se observó ni concordancia ni discordancia se consideraron con un nivel de consenso «indeterminado».

Los ítems «dudosos» o que no alcanzaron consenso en la primera ronda (incluyendo tanto los ítems en discordancia como los ítems con un nivel de consenso «indeterminado») pasaron a la segunda ronda Delphi. También se reevaluaron aquellos ítems con un rango intercuartílico ≥ 4 puntos (rango de puntuaciones contenidas entre los valores p25 y p75 de la distribución). Antes de pasar a la segunda ronda, se facilitó a los panelistas los resultados de la primera ronda en gráficos de barras, junto con los comentarios y aclaraciones aportados anónimamente por cada participante. A continuación, se les solicitó una segunda valoración de aquellos ítems no consensuados en la primera ronda. En esta segunda ronda, se identificaron los ítems definitivamente consensuados siguiendo los mismos criterios que en la primera ronda.

A efectos de comparación entre ítems, se calculó el promedio de puntuación de los panelistas en cada cuestión con su intervalo de confianza al 95%. Cuanto más extremo resultó el promedio de las puntuaciones de un ítem, más claro se consideró el consenso logrado sobre la propuesta expresada por cada ítem, ya fuese en acuerdo (promedio más próximo a 9) o en desacuerdo (promedio más próximo a 1). La menor amplitud del intervalo de confianza se interpretó como expresión de mayor unanimidad de opiniones en el grupo.

Los ítems en los que no se logró un consenso tras completar el proceso completo se analizaron de forma descriptiva para distinguir si la falta de consenso se debía a una persistente discordancia de criterio entre los panelistas, o al posicionamiento mayoritario del panel en la región de duda respecto al ítem, es decir, la mayoría del grupo declaró no estar ni en acuerdo ni en desacuerdo (puntuación en la región [4-6]).

Tabla 1 Resultados del nivel de consenso alcanzado por los expertos en cada ítem tras las 2 rondas de evaluación

		Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango inter-cuartílico	% panelistas en acuerdo	Resultado
Bloque 1. El siguiente mensaje debe estar presente en la hoja de información al paciente que va a iniciar tratamiento con litio							
1	«Su psiquiatra es experto en el tratamiento del trastorno bipolar. La formación médica en España está minuciosamente regulada. Por lo tanto, confíe en su médico, para quien ayudarle a mejorar su salud es importante. Siéntase libre de preguntar aquello que necesite conocer»	7,73	8	22,73	1	77,27	Acuerdo (2ª ronda)
2	«Existe un tercio de personas con respuesta excelente al litio. Eso significa que tendrán muy pocos episodios maniacos o depresivos, o incluso ninguno»	6,41	7	31,82	1	68,19	Acuerdo (2ª ronda)
3	«Es imprescindible tomar bien el tratamiento de litio. Si usted cree que olvidará la toma con frecuencia coméntelo con su médico. Si no se toma de forma correcta, el litio no es eficaz, pero si se hace correctamente, el nivel de eficacia es muy alto»	8,39	9	4,35	1	95,65	Acuerdo
4	«Para ayudarle a tomar bien el litio puede establecer algunos trucos: repartir la dosis de la medicación en dos tomas al día (en lugar de tres, que es una pauta habitual) de acuerdo con su médico; utilizar un pastillero semanal, de venta en farmacias, para ser consciente de si ha tomado bien todas las pastillas; tener sus medicamentos siempre en el mismo sitio, donde pueda localizarlos fácilmente; ponerse alarmas en el móvil»	7,83	9	13,04	2	86,95	Acuerdo
5	«Con los cuidados adecuados, el litio se tolera bien. Conviene tener en cuenta algunas precauciones que se explican en los siguientes puntos (del 6 al 13, ambos incluidos)»	7,87	8	17,39	2	82,61	Acuerdo
6	«No se recomienda su empleo en personas que presenten insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca grave o que padezcan una enfermedad denominada miastenia gravis. Tampoco deben tomarlo personas con riesgo de deshidratación grave, disminución de los niveles de sodio (a veces causada por la toma de algunos diuréticos) o si existe alergia demostrada al litio»	7,74	8	17,39	2	82,61	Acuerdo
7	«Se deben realizar analíticas sanguíneas de forma periódica para determinar los niveles de litio en sangre y encontrar la dosis adecuada para que permanezcan dentro del rango deseado y asegurar así su efectividad. Los niveles de litio por encima del rango terapéutico pueden aumentar los efectos secundarios y causar una intoxicación, mientras que niveles por debajo son ineficaces»	8,65	9	0	1	100	Acuerdo
8	«Las analíticas sanguíneas también son necesarias para controlar la función del riñón y de la glándula tiroidea y, de una forma global, asegurar el buen funcionamiento del organismo»	8,52	9	0	1	100	Acuerdo
9	«Se debe mantener un control de la alimentación, ya que existe un cierto riesgo de que el litio favorezca el aumento de peso»	7,39	8	26,09	3	73,91	Acuerdo
10	«Es importante no dejar de tomar sal común con las comidas, ya que en este caso podrían aumentar los niveles de litio en sangre y favorecer una intoxicación. Ello se debe a que el sodio que contiene la sal común compite con el litio para ser eliminado del organismo a través de la orina»	7,96	8	21,74	1	78,26	Acuerdo

Tabla 1 (continuación)

		Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango inter-cuartílico	% panelistas en acuerdo	Resultado
11	«En situaciones en las que aumente la sudoración (fiebre, ejercicio físico, sauna) y en casos de diarrea es necesaria la reposición salina, que puede lograrse tomando una bebida isotónica»	7,91	9	13,04	1	86,96	Acuerdo
12	«Se debe evitar el tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, etc.) y diuréticos, especialmente los denominados tiazídicos, ya que pueden causar un incremento en los niveles sanguíneos de litio. En caso de ser necesario, debe comunicarlo a su psiquiatra habitual, así como también cualquier otro cambio o adición de nuevos fármacos, por posibles interacciones que provoquen modificaciones en los niveles de litio. Su psiquiatra podrá recomendarle hacer ajustes de la dosis de litio y realizar analíticas más frecuentes mientras dure el tratamiento con los fármacos mencionados»	8,35	9	4,35	1	95,65	Acuerdo
13	«En caso de que desee quedarse embarazada o de que se encuentre en período de lactancia, debe informar a su psiquiatra para tomar una decisión respecto a la conveniencia de continuar el tratamiento. En caso de suspenderse, su reducción deberá ser progresiva y supervisada por su médico. Es muy conveniente que planifique su embarazo con antelación y hable con su médico sobre las ventajas y los posibles riesgos de continuar el tratamiento con sales de litio durante el mismo antes de que el embarazo haya tenido lugar»	8,43	9	4,35	1	95,66	Acuerdo
14	«El día en que usted se haga el análisis de litemia, ingiera su última dosis de litio 12 horas antes (calcule la hora para que se aproxime al máximo a este período) y tome la dosis de la mañana después de la extracción» Bloque 2. Considero que información general referente a «¿...?» debe estar presente en la hoja de información al paciente que va a iniciar tratamiento con litio. Se incluye sugerencia de información	8,78	9	4,35	0	95,66	Acuerdo
15	¿Qué es el litio? El litio es un elemento que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y que se extrae de ciertas rocas, de sales naturales y de algunos minerales. Se encuentra también presente, si bien en pequeñas cantidades, en el organismo humano	7,7	9	21,74	2	78,25	Acuerdo
16	¿Cuándo y dónde fue descubierto? El litio fue descubierto por Johann Arfvedson en 1817, en una mina de petalita localizada en la isla Utö (Suecia). En 1949, un psiquiatra australiano, John F. Cade, descubrió el efecto terapéutico de las sales de litio en el trastorno bipolar	3,45	2	36,36	2	9,09	Indeterminado (2ª ronda)

Tabla 1 (continuación)

	Media	Mediana	% fuera de la mediana	Rango inter-cuartílico	% panelistas en acuerdo	Resultado
17 <i>¿Para qué enfermedades se usan las sales de litio?</i> Las sales de litio, en particular el carbonato de litio (Li_2CO_3), se utilizan especialmente para el tratamiento del trastorno bipolar, tanto para las fases maníacas como depresivas, así como para la prevención de nuevos episodios. Debido a su alta eficacia es considerado como tratamiento de elección en este trastorno. La eficacia del litio ha sido demostrada en rigurosos estudios clínicos controlados, en los que se ha incluido un número muy elevado de pacientes. Además, la experiencia clínica acumulada en su utilización es muy amplia tras haber sido utilizado en medicina durante décadas. Además de usarse en el trastorno bipolar, también se utiliza en el trastorno esquizoafectivo y en algunas formas de depresión como estabilizador del estado de ánimo, presentando tasas de efectividad muy elevadas. Sin embargo, es importante aclarar que unos niveles bajos de litio en sangre no son la causa del trastorno bipolar: el hecho de que el litio sea eficaz en el tratamiento del trastorno bipolar no significa que las personas con trastorno bipolar tengan un déficit de litio	7,35	8	17,39	2	82,6	Acuerdo
18 <i>¿Cuáles son las dosis más habituales de sales de litio?</i> La dosis de litio necesaria es diferente para cada persona, pero las dosis diarias más habituales se encuentran entre 900 y 1.200 mg, que se suelen dividir en dos o tres tomas con las comidas. Para comprobar que la dosis empleada se corresponde con niveles óptimos en el organismo, se realizan analíticas sanguíneas para medir los niveles de litio en sangre (litemia), que deben encontrarse entre 0,6 y 1,2 mEq/L. No obstante, los niveles deseados durante el mantenimiento para la prevención de recaídas son de alrededor de 0,8 mEq/L, y durante las recaídas, sobre todo en fase maníaca, en torno a 1 mEq/L	7,48	8	21,74	2	78,26	Acuerdo
19 <i>¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes?</i> Normalmente el tratamiento con litio es bien tolerado. Como todos los medicamentos, tiene algunos efectos secundarios, muchos de ellos transitorios y que además pueden reducirse con algunas estrategias. Los posibles efectos secundarios son temblor leve, aumento de la sed y de la frecuencia urinaria, aumento de peso, náuseas, diarrea, somnolencia y debilidad muscular. Hay que tener presente que no tienen por qué aparecer estos efectos secundarios en todos los pacientes y que además son reversibles y potencialmente controlables con un ajuste del tratamiento	8,48	9	0	1	100	Acuerdo
20 <i>¿Cuáles son los síntomas de alarma que pueden revelar una intoxicación por litio?</i> En caso de aparición de síntomas sugestivos de toxicidad debe contactar con su médico o acudir al servicio de Urgencias de su hospital de referencia. Estos síntomas son los siguientes: vómitos, diarrea importante, temblor grosero de manos o piernas, sacudidas musculares frecuentes, visión borrosa, confusión mental o desorientación, sedación, malestar intenso, debilidad o cansancio intensos, fiebre, pérdida del equilibrio, convulsiones, palpitaciones rápidas o irregulares, dificultad para hablar. Conocer estos síntomas de alarma permite detectar pronto el incremento de litio en sangre y ayuda a revertir la situación de forma rápida. La intoxicación suele ser más frecuente en personas que toman muchos fármacos o que tienen varias enfermedades, así como en mayores de 65 años. Por este motivo, en estos casos se deben extremar los controles y así evitar el riesgo de intoxicación	8,22	9	4,35	1	95,65	Acuerdo

Resultados

El panel de expertos estuvo formado por 22 psiquiatras (59% hombres y 41% mujeres) provenientes de la Comunidad de Madrid, Cataluña, Comunidad Valenciana, Andalucía, Castilla y León y País Vasco.

Todos los panelistas completaron las 2 rondas de evaluación. En la primera ronda se consensuaron 12 de los 14 ítems del primer bloque y 5 de los 6 ítems del segundo bloque, según los criterios de evaluación preestablecidos; todos ellos en términos de acuerdo con las afirmaciones propuestas sobre el tratamiento del litio. Los ítems restantes en los que no hubo consenso (ítems 1 y 2 del primer bloque e ítem 16 del segundo bloque) fueron reconsiderados en la segunda ronda. La [tabla 1](#) recoge los resultados obtenidos en cada uno de los ítems, ya sea en la primera o en la segunda ronda, indicándose las puntuaciones de la mediana, la media, el rango intercuartílico, el porcentaje fuera de la mediana y el porcentaje de panelistas de acuerdo con cada ítem. En la [figura 2](#) se detalla la distribución de puntuaciones otorgadas por los panelistas a los ítems en los que no se obtuvo consenso en la primera ronda. La distribución de la puntuación de los expertos en la primera ronda sobre todos los ítems es detallada en la [figura S1 del material adicional](#).

Tras la segunda ronda solo hubo un ítem, el 16, que quedó indeterminado, ni en acuerdo ni en desacuerdo. Este ítem, perteneciente al segundo bloque, planteaba a los panelistas si consideraban que información general referente a «¿Cuándo y dónde fue descubierto el litio?» debía estar presente en la hoja de información al paciente que fuese a iniciar tratamiento con litio. La sugerencia de información que se proponía como respuesta a esta cuestión era: «El litio fue descubierto por Johann Arfvedson en 1817, en una mina de petalita localizada en la isla Utö (Suecia). En 1949, un psiquiatra australiano, John F. Cade, descubrió el efecto terapéutico de las sales de litio en el trastorno bipolar». En la segunda ronda, la puntuación de la mediana de este ítem fue 2 y la de la media 3,45, siendo el porcentaje de respuestas fuera de la región de 3 puntos que incluye la mediana, 36,36% y el rango intercuartílico, 2. Aunque la mayoría de los panelistas estuvieron en desacuerdo con este ítem (63,6%), hasta un 27,2% de los expertos consideraron este ítem dudoso y solo el 9,1% estuvieron de acuerdo.

Merece la pena destacar que en 8 de los 20 ítems hubo consenso en el acuerdo de más del 95% de los panelistas. Seis de ellos pertenecían al primer bloque (ítems 3, 7, 8, 12, 13 y 14) y los 2 restantes, al segundo bloque (ítem 19 y 20). Los ítems del primer bloque abordaban la importancia de seguir correctamente el tratamiento de litio para que este sea eficaz (ítem 3), la necesidad de realizar analíticas sanguíneas para medir la litemia (ítems 7 y 8), pautas sobre cómo tomar el litio cuando se realiza la extracción sanguínea (ítem 14), la necesidad de consultar al médico, tanto en caso de tratamiento concomitante con otros fármacos (ítem 12) como en caso de embarazo y lactancia (ítem 13). Los 2 ítems del segundo bloque contenían información sobre los efectos secundarios del litio (ítem 19), y sobre los síntomas de alarma que pueden revelar una intoxicación por litio (ítem 20) ([tabla 1](#)).

Una vez analizados los resultados, y teniendo en cuenta los comentarios de los panelistas, se redactó la hoja de

información al paciente de TB que va a iniciar tratamiento con sales de litio ([tabla 2](#)). El comité científico aprobó incluir en la hoja de información del paciente el ítem 16, que había quedado indeterminado, pero modificándolo con los comentarios sugeridos por los panelistas ([tablas 1 y 2](#)).

Discusión

En términos generales, se alcanzó un alto nivel de consenso sobre los contenidos que debían incluirse en la hoja de información al paciente de TB que inicia tratamiento con litio. En la primera ronda, hubo consenso en el acuerdo en 17 de los 20 ítems que se presentaron a los panelistas (86%). De los 3 ítems restantes, en 2 de ellos se llegó al acuerdo en la segunda ronda, por lo que solo quedó uno de ellos como indeterminado, por lo que el consenso final alcanzado fue del 95%.

En general, las cuestiones en las que hubo más diferencias (aunque también hubo consenso en el acuerdo) fueron aquellas que daban una información más general sobre el litio y no eran recomendaciones concretas a seguir por el paciente en el tratamiento con sales de litio. Este es el caso del ítem 16, que trataba sobre el descubrimiento del litio y que fue el único que quedó indeterminado. Alguno de los comentarios de los panelistas a este ítem señalaba su falta de relevancia para el paciente. Finalmente, se decidió seguir las recomendaciones de los comentarios de los panelistas e incluir esta cuestión en la hoja de información del paciente, pero de forma más breve. Para la redacción final de la hoja de información, no solo se tuvieron en cuenta los comentarios al mencionado ítem, sino también los comentarios de los panelistas en otros ítems en los que sí que se alcanzó acuerdo, pero que contribuían a mejorar la claridad de la información y su accesibilidad para el paciente.

Las cuestiones en las que se alcanzó un acuerdo mayor —más del 95% de los panelistas puntuaron en la región del acuerdo [7-9]— fueron las relacionadas con la información al paciente sobre la correcta toma y seguimiento del tratamiento y las posibles complicaciones que pudiese experimentar. Que el paciente comprenda claramente los riesgos y beneficios de su tratamiento —conociendo los principales efectos secundarios y síntomas de alarma—, cómo debe tomar el litio para que la eficacia sea máxima, qué seguimiento y controles debe llevar, y en qué casos consultar con su médico (por ejemplo, planear un embarazo o la toma de medicamentos concomitantes), es un factor clave para aumentar la adherencia al tratamiento y conseguir así una mayor eficacia^{14,21,22,24}. Es por este motivo que es importante proporcionar al paciente una adecuada información sobre su enfermedad y tratamiento. De hecho, en el caso del litio, varios trabajos han señalado la relación que existe entre la adherencia al tratamiento y el conocimiento que tiene el paciente sobre el fármaco^{24,28}.

Así como existen guías clínicas y consensos dirigidos a profesionales sobre el manejo del paciente con TB tratado con litio²⁹⁻³⁵, no existen publicadas recomendaciones para pacientes que hayan sido elaboradas con metodología Delphi. Al buscar las recomendaciones en Internet, los pacientes encuentran información que puede tener escaso consenso profesional, o incluso ser perjudicial para ellos²⁹.

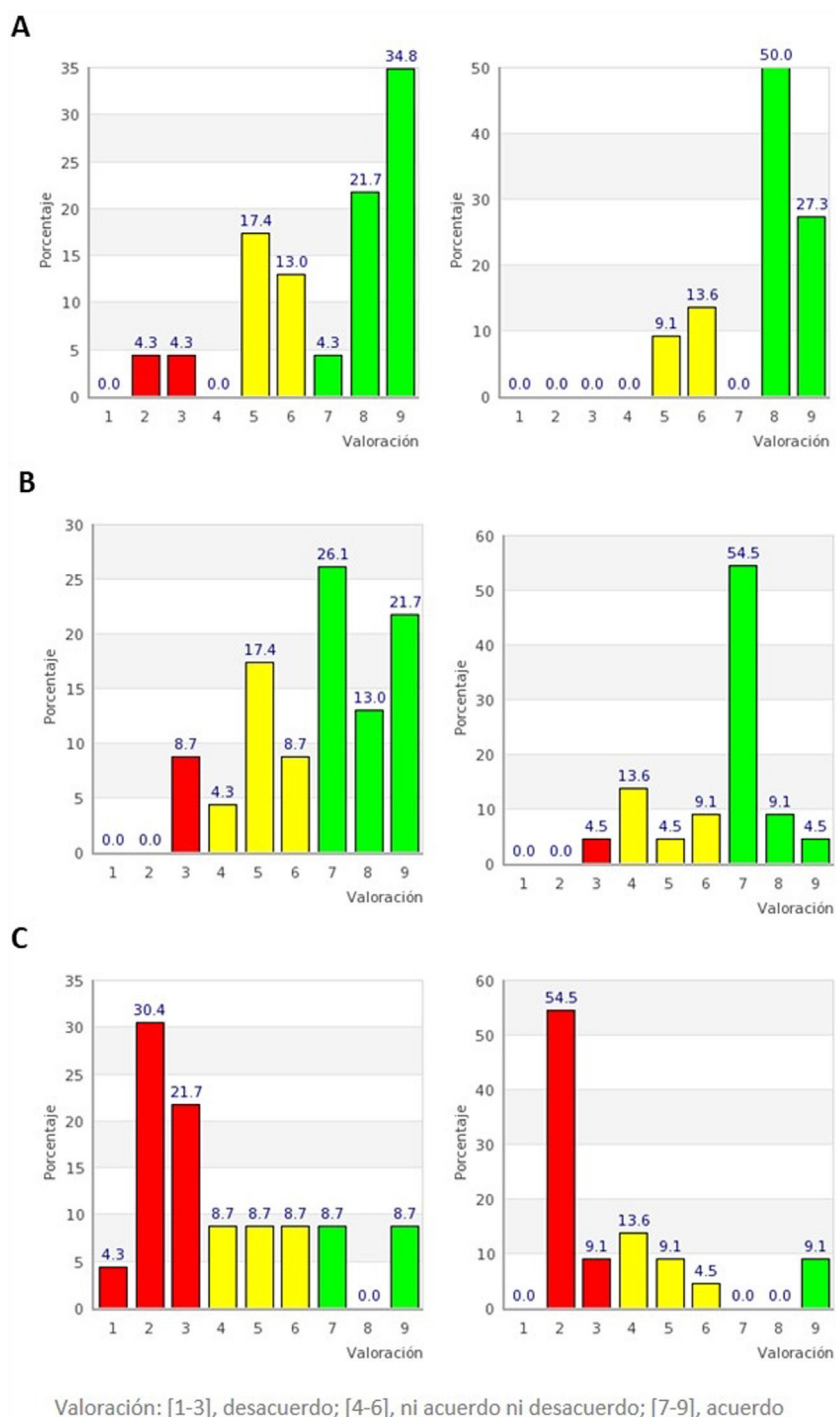


Figura 2 Distribución de las opiniones de los expertos sobre los ítems en que no se alcanzó consenso en la primera ronda (panel izquierdo) y distribución de las opiniones de esos mismos ítems tras la segunda ronda (panel derecho). Valoración: [1-3], desacuerdo; [4-6], ni acuerdo ni desacuerdo; [7-9], acuerdo. A) El mensaje «Su psiquiatra es experto en el tratamiento del trastorno bipolar. La formación médica en España está minuciosamente regulada. Por lo tanto, confíe en su médico, para quien ayudarle a mejorar su salud es importante. Siéntase libre de preguntar aquello que necesite conocer» debe estar presente en la hoja de información al paciente que va a iniciar tratamiento con litio. B) El mensaje «Existe un tercio de personas con respuesta excelente al litio. Eso significa que tendrán muy pocos episodios maníacos o depresivos, o incluso ninguno» debe estar presente en la hoja de información al paciente que va a iniciar tratamiento con litio. C) Considero que información general referente a «¿Cuándo y dónde fue descubierto?» debe estar presente en la hoja de información al paciente que va a iniciar tratamiento con litio. Sugerencia de información: «El litio fue descubierto por Johann Arfvedson en 1817, en una mina de petalita localizada en la isla Utö (Suecia). En 1949, un psiquiatra australiano, John F. Cade, descubrió el efecto terapéutico de las sales de litio en el trastorno bipolar».

Tabla 2 Hoja de información al paciente para el consentimiento del tratamiento con sales de litio

Información general sobre el tratamiento con sales de litio	
1	<i>¿Qué es el litio?</i> El litio es un elemento que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y que se extrae de ciertas rocas, de sales naturales y de algunos minerales. Se encuentra también presente, si bien en pequeñas cantidades, en el organismo humano
2	<i>¿Cuándo y dónde fue descubierto?</i> En 1949, un psiquiatra australiano, John F. Cade, descubrió el efecto terapéutico de las sales de litio en el trastorno bipolar
3	<i>¿Para qué enfermedades se usan las sales de litio?</i> Las sales de litio, en particular el carbonato de litio, se utilizan especialmente para el tratamiento del trastorno bipolar, tanto para las fases maníacas como depresivas, así como para la prevención de nuevos episodios. Debido a su alta eficacia es considerado como tratamiento de elección en este trastorno La eficacia del litio ha sido demostrada en rigurosos estudios clínicos controlados, en los que se ha incluido un número muy elevado de pacientes. Además, la experiencia clínica acumulada en su utilización es muy amplia tras haber sido usado en medicina durante décadas Además de en el trastorno bipolar, también se utiliza en el trastorno esquizoafectivo y en algunas formas de depresión como potenciador de los fármacos antidepresivos, presentando tasas de efectividad muy elevadas Sin embargo, es importante aclarar que unos niveles bajos de litio en sangre no son la causa del trastorno bipolar: el hecho de que el litio sea eficaz en el tratamiento del trastorno bipolar no significa que las personas con trastorno bipolar tengan un déficit de litio. Por tanto, hacer una determinación de litio en sangre no sirve para realizar el diagnóstico de trastorno bipolar. Lo normal es que, si no se toma litio, los niveles sean indetectables
4	<i>¿Cuáles son las dosis más habituales?</i> Su psiquiatra ajustará la dosis que usted necesita y la frecuencia con qué ha de tomárselo. Para comprobar que la dosis empleada se corresponde con niveles óptimos en el organismo, se realizan analíticas sanguíneas periódicas para medir los niveles de litio en sangre (litemia), que deben encontrarse entre 0,5 y 1,2 mEq/L para la prevención de recaídas
5	<i>¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes?</i> Habitualmente el tratamiento con litio es bien tolerado. Como todos los medicamentos, tiene algunos efectos secundarios, muchos de ellos transitorios y que además pueden reducirse con algunas estrategias que su psiquiatra le puede indicar. Los posibles efectos secundarios son temblor leve, aumento de la sed y de la frecuencia urinaria, aumento de peso, náuseas, diarrea, somnolencia y debilidad muscular. Hay que tener presente que no tienen por qué aparecer estos efectos secundarios en todos los pacientes y que además son reversibles y potencialmente controlables con un ajuste del tratamiento
6	<i>¿Cuáles son los síntomas de alarma que pueden revelar una intoxicación por litio?</i> En caso de aparición de síntomas sugestivos de toxicidad debe contactar con su médico o acudir al servicio de Urgencias de su hospital de referencia. Estos síntomas son los siguientes: Vómitos. Diarrea importante. Temblor grosero de manos o piernas. Sacudidas musculares frecuentes. Visión borrosa. Confusión mental o desorientación. Sedación. Malestar intenso. Debilidad o cansancio intensos. Fiebre. Pérdida del equilibrio. Convulsiones. Palpitaciones rápidas o irregulares. Dificultad para hablar. Conocer estos síntomas de alarma permite detectar pronto el incremento de litio en sangre y ayuda a revertir la situación de forma rápida. La intoxicación suele más ser más frecuente en personas que toman muchos fármacos o que tienen varias enfermedades, así como en mayores de 65 años. Por este motivo, en estos casos se deben extremar los controles y así evitar el riesgo de intoxicación
Recomendaciones a seguir en el tratamiento con sales de litio	
1	Confíe en su médico, para quien es importante ayudarle a mejorar su salud. Siéntase libre de preguntar aquello que necesite conocer sobre el tratamiento que se le prescribe
2	Existe un importante número de personas con respuesta excelente a las sales de litio. Esto significa que tendrán muy pocos episodios maníacos o depresivos, o incluso ninguno
3	Es imprescindible tomar bien el tratamiento con sales de litio. Si usted cree que olvidará la toma con frecuencia, coméntelo con su médico. Si no se toma de forma correcta el litio puede no ser eficaz, pero si se hace correctamente, el nivel de eficacia es muy alto

Tabla 2 (continuación)

Información general sobre el tratamiento con sales de litio	
4	Para ayudarle a tomar bien el litio y no olvidar ninguna toma puede establecer algunos trucos, entre otros: repartir la dosis de la medicación en dos tomas al día (en lugar de tres, que es una pauta habitual) de acuerdo con su médico; utilizar un pastillero semanal, para ser consciente de si ha tomado bien todas las pastillas; tener sus medicamentos siempre en el mismo sitio, donde pueda localizarlos fácilmente; ponerse alarmas en el móvil; o cualquier otro recordatorio que le sea útil. El día en que usted se haga el análisis de litemia, ingiera su última dosis de litio 12 horas antes (calcule la hora para que se aproxime al máximo a este período) y tome la dosis de la mañana después de la extracción sanguínea
5	Con los cuidados adecuados, la mayoría de las personas suelen tolerar bien el litio. Conviene tener en cuenta algunas precauciones que se explican en los siguientes puntos (del 6 al 12, ambos incluidos)
6	No se recomienda su empleo en personas que presenten insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca graves o que padezcan una enfermedad denominada <i>miastenia gravis</i> . Tampoco deben tomarlo personas con riesgo de deshidratación grave con riesgo de disminución de los niveles de sodio (a veces causada por la toma de algunos diuréticos) o si existe alergia demostrada al litio
7	Se deben realizar análisis de sangre de forma periódica para determinar los niveles de litio y encontrar la dosis adecuada para que permanezcan dentro del rango deseado y asegurar así su efectividad. Los niveles de litio por encima del rango terapéutico pueden aumentar los efectos secundarios y causar una intoxicación, mientras que niveles por debajo son ineficaces
8	Es recomendable cuidar la alimentación y realizar ejercicio físico, para disminuir el riesgo de aumento de peso
9	Es importante no variar la cantidad de sal común consumida en la dieta, para evitar que aumenten en exceso los niveles de litio en sangre y que pueda aparecer una intoxicación por litio
10	En situaciones en las que aumente la sudoración (fiebre, ejercicio físico, sauna...) y en casos de diarrea es necesaria la reposición de sal, que puede lograrse tomando una bebida isotónica
11	Informe siempre a sus médicos de que está en tratamiento con litio. Se debe evitar el tratamiento crónico concomitante con antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno y diuréticos, ya que pueden causar un incremento en los niveles sanguíneos de litio. No obstante, si estos fármacos son necesarios, y también cuando empieza cualquier otro nuevo tratamiento, debe comunicarlo a su psiquiatra habitual, por posibles interacciones que provoquen modificaciones en los niveles de litio. Su psiquiatra podrá recomendarle hacer ajustes de la dosis de litio y realizar analíticas más frecuentes mientras dure el tratamiento con los fármacos mencionados. Los análisis de sangre también son necesarios para controlar la función del riñón y de la glándula tiroides y, de una forma global, asegurar el buen funcionamiento del organismo
12	Es muy conveniente que planifique su embarazo con antelación y hable con su médico sobre las ventajas y los posibles riesgos de continuar el tratamiento con sales de litio durante el mismo antes de que el embarazo haya tenido lugar. En caso de que desee quedarse embarazada o de que se encuentre en período de lactancia, debe informar a su psiquiatra para tomar una decisión respecto a la conveniencia de continuar el tratamiento. En caso de suspenderse, su reducción deberá ser progresiva y supervisada por su médico

Si bien es cierto que existen algunas guías de hospitales o comunidades autónomas con información destinada al paciente, este es el primer trabajo en el que se ha aplicado la metodología Delphi para elaborar una hoja de información al paciente en tratamiento con litio validada, con la opinión no individual, sino colectiva de un grupo de expertos de todo el territorio nacional, pertenecientes a distintos ámbitos de asistencia sanitaria. La metodología Delphi es una importante herramienta ampliamente utilizada para decidir los contenidos de cuestionarios y hojas de información que se proporcionan al paciente en diversos temas relacionados con su salud, como por ejemplo, las instrucciones que debe seguir el paciente tras una intervención quirúrgica³⁶⁻³⁸. De hecho, esta metodología ha sido utilizada por la propia *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) para elaborar una guía sobre el uso del litio en el manejo del paciente anciano con trastorno bipolar³⁹. Sin embargo, esta está orientada a clínicos, y no a pacientes³⁹. Además, en nuestro trabajo, el hecho de que los panelistas pudiesen enviar comentarios de cada ítem de forma anónima sirvió,

no solo para facilitar alcanzar el consenso en la segunda ronda, sino también para mejorar la redacción final de la hoja de información al paciente.

Entre las limitaciones de este trabajo podemos mencionar que, si bien se ha intentado disponer de una amplia representación geográfica de los panelistas, no todas las comunidades autónomas estuvieron representadas. Por otra parte, aunque participaron expertos tanto del ámbito hospitalario como del ambulatorio, no se incluyeron expertos de otros ámbitos como el farmacéutico. Al ser una hoja dirigida al paciente, habría sido muy valioso contar con la opinión de algunos representantes de las asociaciones de pacientes para comprobar que efectivamente el paciente era capaz de entender y comprender toda la información proporcionada.

Una vez difundida a través de la SEPb la hoja de información al paciente consensuada en este estudio e implementada en la práctica clínica habitual, sería interesante analizar la satisfacción de los mismos con dicha información, y compararla con la obtenida antes de la utilización de la hoja de información elaborada en este trabajo.

Por otra parte, una vez extendido su uso, también sería interesante evaluar si su implantación ha supuesto un impacto en el paciente en términos de mejora de la adherencia al litio e incluso de reducción del número de intoxicaciones por litio.

Conclusión

Con este trabajo se elaboró una hoja de información para el paciente con TB en tratamiento con litio, con información consensuada por un grupo de expertos de distintos ámbitos de la asistencia sanitaria. Proporcionar al paciente información clara y concisa es fundamental en el inicio del tratamiento, ya que mejorará su adherencia, se llevará un mejor seguimiento de los acontecimientos adversos y se evitarán riesgos por intoxicación, contribuyendo a mejorar la eficacia del fármaco y a tener un mejor control de la enfermedad, mejorando la evolución clínica y el pronóstico.

Financiación

Este trabajo ha recibido financiación de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB). Ninguno de los autores ni participantes en el panel de expertos recibieron honorarios.

Autoría

Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en la concepción y diseño del trabajo y en la adquisición, análisis e interpretación de datos. Todos los autores han contribuido en la revisión crítica del borrador del artículo presentado y en su aprobación final.

Conflicto de intereses

AG-P ha recibido becas y sido consultora, asesora o ponente CME para las siguientes entidades: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, GlaxoSmith-Kline, Janssen-Cilag, Ferrer, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, SanofiAventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, Ministerio de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), Ministerio de Ciencia (Instituto Carlos III), Gobierno Vasco, the Stanley Medical Research Institute, y Wyeth. **ABH** ha impartido conferencias para Janssen, Lundbeck, Otsuka. **ALMG** ha sido consultor o ha recibido honorarios o fondos de investigación en los últimos 5 años de Forum Pharmaceuticals, Rovi, Servier, Lundbeck, Otsuka, Janssen Cilag, Pfizer y Roche, Instituto de Salud Carlos III, Junta de Castilla y León y Osakidetxa. **LG-R** ha sido consultor o ha estado en el grupo de ponentes de AstraZeneca, Janssen, Bristol Myers Squibb, Lundbeck, Pfizer, Otsuka Servier y Rovi. **JMM** ha sido consultor o ha estado en el grupo de ponentes de AstraZeneca, Janssen, Bristol Myers Squibb, Lundbeck, Ferrer, Otsuka Servier y Rovi; ha recibido becas del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III y CIBERSAM. **VPS** ha sido consultor o recibido honorarios o financiación de AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka, Servier, Medtronic y Exeltis. **JMC** ha sido consultor o recibido honorarios o financiación de AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Janssen Cilag,

Lundbeck, Otsuka y Sanofi. Ha recibido financiación o ayudas para proyectos de investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación (Cibersam), Instituto de Salud Carlos III e Idibell. **AGP** no tiene conflicto de intereses. **CDP** ha sido consultora o ha estado en el grupo de ponentes de Janssen, Bristol Myers Squibb, Lundbeck, y Otsuka Servier; ha recibido becas del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III e IDIPAZ. **VBM** ha sido consultor o ha estado en el grupo de ponentes en los últimos 5 años de Angelini España, Angelini Portugal, Bristol-Myers-Squibb, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Nutrición Médica y Otsuka; ha recibido financiación para investigación del Instituto de Salud Carlos III.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los panelistas encuestados por su participación en la encuesta Delphi (Marta Alonso, Enric Álvarez, Purificación López, José Luis Perez de Heredia, Jerónimo Saiz, Gustavo Vázquez, Marcela Waisman, Iñaki Zorrilla, Josefina Perez Blanco, Beatriz Plasencia, Samuel Leopoldo Romero, Francisco Gotor, José Ángel Alcalá, Pilar Sierra San Miguel, Paz García Portilla, Jesús Valle, Ignacio Millán, Eduardo Jiménez, Mike Urretavizcaya Sarachag, Nuria Custal, Elena Ezquiaga, Aurelio García). A Luzan 5 Health Consulting por el apoyo metodológico y por la ayuda en la redacción del manuscrito, especialmente a Paloma Goñi Oliver.

Anexo A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.11.001>.

Bibliografía

- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561–72.
- Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: A comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10:625–34.
- Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16:1234–46.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241–51.
- Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8:251–69.
- Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1209–18.
- Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127:403–11.
- Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. 2013;15:457–90.

9. López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:963–6.
10. Severus E, Bauer M, Geddes J. Efficacy and effectiveness of lithium in the long-term treatment of bipolar disorders: An update 2018. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51:173–6.
11. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15:1–44.
12. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11:559–95.
13. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: Still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2010;62:27–35.
14. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8:618–24.
15. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1:351–9.
16. González-Pinto A, López-Peña P, Bermúdez-Ampudia C, Vieta E, Martínez-Cengotitabengoa M. Can lithium salts prevent depressive episodes in the real world? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:1351–9.
17. Post RM, Yatham LN, Vieta E, Berk M, Nierenberg AA. Beyond evidence-based treatment of bipolar disorder: Rational pragmatic approaches to management. *Bipolar Disord*. 2019;21:650–9.
18. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24:198–217.
19. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015;386:461–8.
20. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J bipolar Disord*. 2016;4:27.
21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
22. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: A systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36:355–71.
23. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549–55.
24. Rosa AR, Marco M, Fachel JMG, Kapczinski F, Stein AT, Barros HMT. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007;31:217–24.
25. Dalkey NC. The Delphi method: An experimental study of group opinion. Santa Monica, California: Rand Corporation; 1969.
26. Royle P. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. En: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. Southampton, UK: NIHR Journals Library; 2003.
27. Holey EA, Feeley JL, Dixon J, Whittaker VJ. An exploration of the use of simple statistics to measure consensus and stability in Delphi studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:52.
28. Pérez Castelló I, Soler Company E, Faus Soler MT, Núñez Benito E, Cuenca Soria A. Instauración y primeros resultados de una consulta farmacéutica de litio. *Farm Hosp*. 2002;26:154–62.
29. Tondo L, Alda M, Bauer M, Bergink V, Grof P, Hajek T, et al. Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7:16.
30. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:154–219.
31. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Young A, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review grading of the evidence, and a precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:121–79.
32. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:97–170.
33. Nederlof M, Kupka R, Braam A, Egberts A, Heerdink E. Evaluation of clarity of presentation and applicability of monitoring instructions for patients using lithium in clinical practice guidelines for treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:708–20.
34. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017;217:266–80.
35. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30:495–553.
36. Li LT, Mills WL, Gutierrez AM, Herman LI, Berger DH, Naik AD. A patient-centered early warning system to prevent readmission after colorectal surgery: A national consensus using the Delphi method. *J Am Coll Surg*. 2013;216:210–6.e6.
37. Scott AR, Sanderson CJ, Rush AJ, Alore EA, Naik AD, Berger DH, et al. Constructing post-surgical discharge instructions through a Delphi consensus methodology. *Patient Educ Couns*. 2018;101:917–25.
38. Murphy M, Hollinghurst S, Salisbury C. Agreeing the content of a patient-reported outcome measure for primary care: A Delphi consensus study. *Health Expect*. 2017;20:335–48.
39. Shulman KI, Almeida OP, Herrmann N, Schaffer A, Strejilevich SA, Paternoster C, et al. Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. *Bipolar Disord*. 2019;21:117–23.