

A.M. LUCAS

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

El 50-60% de los hipertiroidismos transitorios posparto se deben a una tiroiditis posparto (TPP). Es una tiroiditis subaguda silente y autoinmunitaria, que cursa con una fase inicial de hipertiroidismo y otra, posterior, de hipotiroidismo transitorio o permanente. El hipertiroidismo pocas veces requiere tratamiento y el hipotiroidismo se trata con tiroxina libre de forma transitoria o definitiva.

La densidad de incidencia de TPP en un grupo de mujeres no seleccionadas fue del 7,8% y el mejor momento para diagnosticar la mayor parte de las TPP fue el sexto mes posparto. En el 58% de las TPP existió hipertiroidismo analítico que se siguió de hipotiroidismo. Los síntomas clínicos fueron muy poco orientativos. De 45 pacientes con TPP, tras un seguimiento medio de $64 \pm 37,7$ meses, 14 (31,1%) han desarrollado hipotiroidismo definitivo (el 40% de las pacientes que presentaron hipotiroidismo durante la TPP y el 2,3% de todas las mujeres).

Destaca la frecuencia de TPP hallada en la población general, su curso clínico silente, el porcentaje elevado de casos que presentan hipotiroidismo transitorio y la probabilidad alta de evolución a hipotiroidismo definitivo; todo ello, unido a las repercusiones negativas que el hipotiroidismo (clínico y subclínico) durante el embarazo tiene tanto para la madre como para el feto y el recién nacido, obliga a replantearse las recomendaciones sobre el cribado universal para la TPP. Así, parece razonable recomendarlo en todas las mujeres a los 6 meses posparto mediante la determinación de tiroxina basal.

POSTPARTUM THYROIDITIS

Fifty to sixty per cent of postpartum transitory hypothyroidisms are produced by postpartum thyroiditis (PPT). This is an autoimmune silent subacute thyroiditis that curses with an initial thyrotoxic phase and other, subsequent, of transitory or permanent hypothyroidism. The hyperthyroidism few times requires treatment and hypothyroidism could be treated with L-T4 in a transitory or definitive way.

The PPT density of incidence in a group of not selected women was of 7.8% and the best moment to diagnose most of the PPT was the sixth month after delivery. In the 58% of PPT existed analytic hyperthyroidism that was followed of hypothyroidism. The clinical symptoms were very scarce. Fourteen of 45 patients with PPT (31.1%) developed definitive hypothyroidism after a follow-up of 64 ± 37.7 months (the 40% of patients that presented hypothyroidism during PPT and the 2,3% of all the women).

We consider the frequency of PPT found in the general population, its silent clinical course, the high percentage of cases with transitory hypothyroidism and the high probability of evolution to definitive hypothyroidism; these facts and the negative repercussions that the hypothyroidism (clinical and subclinical) during the pregnancy could have either for the mother or for the fetus or for the new born force us to reconsider the recommendations on the universal screening for PPT. In this way, it seems reasonable to recommend the screening in all women in the 6 months postpartum by means of basal TSH determination.

Key words: Postpartum thyroid dysfunction. Postpartum thyroiditis. Autoimmune thyroid disease. Postpartum depression.

Las enfermedades tiroideas son de 4 a 5 veces más frecuentes en la mujer que en el varón, en especial durante la época fértil de la vida, por lo que no resulta infrecuente detectar, en un estudio analítico sistemático practicado en el período posparto, alguna alteración tiroidea. Estas alteraciones pueden reflejar tanto los mecanismos de adaptación del organismo que tienen lugar durante estas etapas de la vida como la existencia de una verdadera enfermedad tiroidea.

Tras el parto, los cambios en la inmunidad que se han desarrollado durante el embarazo revierten y se produce un fenómeno “de rebote inmunológico” que puede poner de manifiesto determinadas enfermedades autoinmunitarias no conocidas previamente, como ocurre en algunos casos de disfunción tiroidea posparto¹⁻⁵.

Correspondencia: Dra. A.M. Lucas.
Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: alucas@ns.hugtip.scs.es

Manuscrito recibido el 16-2-2004; aceptado para su publicación el 22-3-2004.

Palabras clave: Disfunción tiroidea posparto. Tiroiditis posparto. Enfermedad autoinmunitaria tiroidea. Depresión posparto.

TABLA 1. Clasificación de las tiroiditis^{8,9}

<i>Tiroiditis agudas</i> Tiroiditis aguda supurada
<i>Tiroiditis subagudas</i> Tiroiditis subaguda granulomatosa o de De Quervain Tiroiditis subaguda linfocítica, silente o indolora Tiroiditis posparto
<i>Tiroiditis crónicas</i> Tiroiditis crónicas autoinmunitarias Tiroiditis autoinmunitaria atrófica Tiroiditis linfocitaria focal Tiroiditis de Hashimoto Tiroiditis crónicas no autoinmunitarias Tiroiditis de Riedel Tiroiditis crónicas supuradas Tiroiditis crónicas no supuradas
<i>Otras tiroiditis</i>

Algunos de los mecanismos que se han implicado en la exacerbación de la autoinmunidad en el posparto son la reducción del número de células fetales en la circulación materna y de los antígenos placentarios del complejo mayor de histocompatibilidad, la persistencia de los cambios inmunológicos inducidos por el embarazo en los órganos diana y los cambios producidos por la prolactina durante la lactancia³⁻⁵.

El término “disfunción tiroidea posparto” define las entidades nosológicas que alteran la función tiroidea durante el primer año posparto. Esta disfunción puede manifestarse en forma de hipertiroidismo transitorio o persistente y/o de hipotiroidismo también transitorio o permanente, y comprende varias enfermedades^{2,3,6}. La prevalencia de disfunción tiroidea posparto en la población general es del 5% (1,9-16,7%)⁷. La gran mayoría de los casos de hipertiroidismo transitorio posparto (50-60%) se debe a tiroiditis posparto (TPP). La prevalencia de enfermedad de Graves-Basedow en forma de hipertiroidismo transitorio o permanente es del 11%³, y el 0,2% de las gestantes sin antecedentes de patología tiroidea son diagnosticadas de enfermedad de Graves-Basedow en el período posparto⁷.

Con el término “tiroiditis” se engloba un grupo heterogéneo de enfermedades tiroideas de difícil clasificación y de etiología y clínica diferentes, que tienen en común la existencia de infiltración de la glándula por células inflamatorias. En la tabla 1 se muestra la clasificación actual de las tiroiditis^{8,9}.

La TPP es una tiroiditis subaguda linfocítica silente de etiopatogenia autoinmunitaria que se presenta, en el primer año posparto, en mujeres con susceptibilidad genética. La incidencia de la enfermedad se cifra entre el 3 y el 17% de los períodos posparto y su frecuencia es 3 veces superior en las pacientes afectadas de diabetes mellitus tipo 1. También las gestantes con antecedentes de tiroiditis silente (TPP o no) tienen un riesgo elevado de presentar un episodio de TPP tras los sucesivos embarazos, con una incidencia de hasta el 70%. La TPP cursa con una fase inicial de hipertiroi-

dismo, de inicio rápido y duración corta, y otra posterior de hipotiroidismo que puede ser transitoria o permanente. La fase de hipertiroidismo se detecta en el 55% de las pacientes y se sigue en 2 tercios de ellas de normofunción tiroidea y en el tercio restante, de hipotiroidismo. El hipertiroidismo se produce en los primeros 3 meses posparto y, en general, suele dar pocos síntomas. La fase de hipotiroidismo está presente en el 65% de los casos de TPP, en un tercio sigue a una fase de hiperfunción y en otros 2 tercios aparece de forma aislada. El hipotiroidismo suele producirse entre los 3 y 6 meses posparto y, aunque clínicamente suele ser más sintomático que el hipertiroidismo, en muchas ocasiones también pasa inadvertido. Del 43 al 70% de las pacientes con TPP presenta bocio difuso (grados I o II), con mayor frecuencia en la fase de hipotiroidismo. Durante el hipertiroidismo, las concentraciones de tirotrópina (TSH) son indetectables y las de hormonas tiroideas suelen presentar elevaciones moderadas. En la situación de hipotiroidismo, las concentraciones hormonales son muy variables, de modo que pueden oscilar entre cifras correspondientes a hipotiroidismo subclínico y a hipotiroidismo grave. La mayoría de las pacientes con TPP presenta anticuerpos antitiroideos positivos, fundamentalmente antitiroperoxidasa (ATPO). La gammagrafía tiroidea característica de la TPP muestra hipocaptación en la fase de hipertiroidismo y, aunque este hallazgo no es específico, puede ser útil en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo posparto. La práctica de esta exploración en el período posparto presenta algunos inconvenientes, como es la dificultad para realizarla durante la fase de hipertiroidismo por ser ésta difícil de identificar y de duración corta y la existencia de lactancia materna. El hipertiroidismo de la TPP pocas veces requiere tratamiento, dada la ausencia habitual de síntomas y su duración corta. Si existiera clínica, se recomienda utilizar bloqueadores beta. Los fármacos antitiroideos, la cirugía y el radioyodo no están indicados. En el hipotiroidismo sintomático, se realizará tratamiento sustitutivo con tiroxina libre (de 100 a 200 µg/día en dosis única) durante 6 a 12 meses. Después se suspenderá la tiroxina libre para determinar si se ha recuperado la función tiroidea o si se ha instaurado un hipotiroidismo permanente que requerirá de tratamiento sustitutivo a largo plazo^{2-6,8,10-22}.

De los principales estudios realizados para intentar identificar a las gestantes con mayor riesgo de desarrollar TPP, se desprende que la positividad de los anticuerpos antimicrosoma (AAM) o ATPO durante el embarazo podría ser un parámetro de cierta utilidad. Sin embargo, el valor positivo predictivo de los ATPO detectados durante el embarazo es relativamente bajo (del 30 al 52%), mientras que entre el 9 y el 39% de las gestantes con ATPO negativos desarrolla TPP^{3-5,18}. En el primer trimestre de gestación, la detección de AAM es más frecuente y sus títulos son más elevados, por lo que la sensibilidad de la existencia de AAM positivos para predecir el desarrollo posterior de TPP durante este pe-

TABLA 2. Tiroiditis posparto: incidencia, prevalencia y densidad de incidencia

	Mes posparto				
	1	3	6	9	12
N.º de mujeres	605	552	574	431	444
N.º de casos nuevos	5	25	15	0	0
N.º de casos acumulados	5	30	45	45	45
N.º de casos curados	0	0	8	18	6
N.º de casos prevalentes en cada visita	5	30	37	19	13
Incidencia en cada visita (%)	0,8	4,5	2,6	0	0
Prevalencia en cada visita (%)	0,8	5,4	6,5	4,4	2,9
Densidad de incidencia (%)	0,8	5,3	7,8	–	–

TABLA 3. Tiroiditis posparto: características clínicas y analíticas

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
N.º de pacientes (%)	16 (35,5)	10 (22,2)	19 (42,3)
Bocio (%)	37,5	50	63
Fase de hipertiroidismo	Sí	Sí	No
T ₄ libre > 2,3 ng/dl (%) ^a	50	20	–
Fase de hipotiroidismo	Sí	No	Sí
T ₄ libre < 0,6 ng/dl (%) ^b	75	–	79
ATPO positivos (%)	62,5	70	68
Intervalo (U/ml)	100-8.851	309-1.406	150-1.038
ATg positivos (%)	37,5	50	31,5
Intervalo (U/ml)	275-1.923	280-1.200	356-1.074

T₄: tiroxina; ATPO: anticuerpos antitiroperoxidasa; ATG: anticuerpos anti-tiroglobulina. Grupo I: pacientes con hipertiroidismo transitorio e hipotiroidismo posterior; grupo II: pacientes con hipertiroidismo transitorio únicamente; grupo III: pacientes con hipotiroidismo únicamente.

^aPacientes con T₄ libre elevada; ^bpacientes con T₄ libre disminuida.

Intervalos de referencia: T₄ libre, 0,69-2,3 ng/dl; ATPO < 66 U/ml; ATg < 275 U/ml.

río se considera alta. En cambio, la detección de AAM al final del embarazo es más infrecuente, por lo que la sensibilidad de su detección en este período es baja, aunque su especificidad es superior²³.

En cuanto al cribado para TPP, puesto que la mayoría de los episodios suelen ser oligosintomáticos y de curso autolimitado y no requieren tratamiento, la relación coste/efectividad desaconseja su práctica en la población general, tanto más cuanto no se dispone de ninguna profilaxis efectiva (véase más adelante). En las gestantes con enfermedad autoinmunitaria tiroidea asintomática, con diabetes mellitus tipo 1 o con antecedentes de episodios previos de TPP sí está indicado el cribado, dado que el riesgo de desarrollar TPP es elevado. Podría consistir en la determinación de la TSH en los meses 3 y 6 posparto^{1,3-5,18}.

Nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio prospectivo para conocer la epidemiología, las características clínicas y la evolución de la disfunción tiroidea posparto. Se incluyó en él a 605 mujeres sin antecedentes personales de enfermedad autoinmunitaria y/o tiroidea (excepto bocio simple), con una edad media de 28,8 ± 4,6 años (intervalo entre 17 y 42 años), y se las valoró entre la semana 36 de embarazo y el cuarto día posparto. A todas ellas se les realizó una evaluación clínica inicial (síntomas de disfunción ti-

roidea y bocio), además de una analítica (TSH y tiroxina libre basales), que se repitió durante el posparto en los meses 1 (n = 605), 3 (n = 552), 6 (n = 574), 9 (n = 431) y 12 (n = 444) (tabla 2). En las visitas del posparto, se recogieron las características del parto, el sexo y el peso del recién nacido, el tipo de lactancia, la existencia de síntomas de disfunción tiroidea, de depresión y de bocio. En estas mismas visitas, se determinaron las concentraciones basales de TSH, tiroxina libre y, en los casos en que éstas estaban alteradas, los anticuerpos antitiroideos. Desarrollaron disfunción tiroidea posparto 56 mujeres (densidad de incidencia del 11%): 8 casos (14,3%) de enfermedad de Graves-Basedow, 3 (5,4%) de adenoma tóxico no palpable (confirmado por ecografía) y 45 (80,4%) de TPP. Todas las TPP se diagnosticaron en los primeros 6 meses del parto, cuando la media de mujeres seguidas era de 579, lo que supone una densidad de incidencia de TPP del 7,8%. Las incidencia, prevalencia y densidad de incidencia de la TPP en las diferentes visitas se detallan en la tabla 2. De las 45 pacientes con TPP (82,2%), 37 presentaron alteraciones analíticas en el sexto mes posparto. Ninguna de ellas presentó, en ningún momento, síntomas de disfunción tiroidea. Las características clínicas y analíticas de las enfermas con TPP se muestran en la tabla 3. De todas las variables estudiadas, únicamente la concentración de TSH al final del embarazo o en los primeros días posparto se asoció al desarrollo de TPP. Así, las concentraciones de TSH de las pacientes que presentaron la enfermedad fueron 2,46 ± 1,4 mU/l, frente a 1,9 ± 1,07 mU/l de las que no la presentaron (p = 0,02)²⁴.

Algunos autores han descrito la existencia de síntomas depresivos en mujeres con TPP y disfunción tiroidea que se han relacionado tanto con las alteraciones hormonales como con la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, independientemente del estado de la función tiroidea^{12,15,25}. En otros trabajos, no se ha hallado ninguna relación entre depresión y disfunción tiroidea posparto^{13,14,26}. Dentro del estudio realizado por nuestro grupo antes comentado, se incluyó en cada visita el Inventario de Depresión de Beck como método de cribado para la depresión posparto²⁷. El diagnóstico definitivo de depresión posparto lo realizó un especialista en psiquiatría mediante los criterios del *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, tercera edición revisada²⁸. Se diagnosticó de depresión posparto a 11 pacientes —4 de ellas con antecedentes de depresión—, número que corresponde a una densidad de incidencia del 1,7%. Ninguna de las pacientes con disfunción tiroidea desarrolló depresión posparto. De todas las variables estudiadas, únicamente el antecedente de depresión se asoció al desarrollo de depresión posparto con mayor frecuencia, hecho observado también por otros autores²⁹. En la tabla 4 se detallan las características de las pacientes según su puntuación en el Inventario de Depresión de Beck y el desarrollo o no de depresión posparto³⁰.

TABLA 4. Características de las pacientes según su puntuación en el Inventario de Beck (IB) y el desarrollo de disfunción tiroidea posparto (DTPP) y depresión posparto (DPP)

Pacientes	Sanas (%) (n = 585)	DTPP (%) (n = 56)
IB siempre < 21 (n = 580)	529 (90,4)	51 (91)
IB alguna vez > 21 sin DPP (n = 50)	45 (7,7)	5 (9)
DPP* (n = 11)	11 (1,9)	0

Los datos se expresan como número, con el porcentaje entre paréntesis. IB < 21 descarta depresión; IB ≥ 21 puede indicar depresión.

*Según los criterios del *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, tercera edición revisada (véase texto)²⁸.

Entre el 12 y el 61% de las mujeres con TPP desarrolla hipotiroidismo definitivo entre los 3 y 9 años siguientes, con una progresión anual del 3,6% por año. Se consideran factores asociados a esta evolución los títulos elevados de AAM durante el embarazo y/o la TPP, el hipotiroidismo aislado y grave y la hipocogecnicidad^{3,4,6,8,18,31-35}. De nuestro grupo de 45 pacientes con TPP, tras un seguimiento medio de $64 \pm 37,7$ meses (intervalo entre 3 y 110 meses), 14 (31,1%) han desarrollado hipotiroidismo definitivo, definido por su persistencia después de los 12 meses posparto. Este porcentaje corresponde al 40% de las pacientes que presentaron hipotiroidismo en algún momento de la TPP y al 2,3% de todas las mujeres estudiadas. Siete de ellas pertenecen al grupo I (pacientes con hipertiroidismo transitorio e hipotiroidismo posterior) y otras 7, al grupo III (pacientes con hipotiroidismo únicamente). Ninguna de las pacientes que presentaron únicamente hipertiroidismo en el episodio de TPP (grupo II) ha evolucionado a hipotiroidismo definitivo. Con el método de Kaplan-Meier, se determinó que la probabilidad estimada de presentar hipotiroidismo definitivo es del 56%. El riesgo relativo de presentar esta evolución es mayor si el recién nacido es del sexo femenino, y aumenta con la edad de la madre y con el incremento de las concentraciones de TSH del hipotiroidismo durante el episodio de TPP³⁶. Ante estos resultados, se recomienda seguir a estas pacientes durante toda la vida por la probabilidad elevada de su evolución a hipotiroidismo definitivo.

Se ha descrito que del 2 al 13% de las pacientes que consultan por infertilidad presenta hipotiroidismo subclínico, que también se ha identificado como causa de anovulación, metrorragias y abortos de repetición. Además, está demostrado que esta situación durante el embarazo se asocia a alteraciones del desarrollo fetal, retraso psicomotor, peso bajo, mortalidad mayor y disminución del coeficiente intelectual³⁷⁻⁴⁴. Por todo ello, las recomendaciones actuales sobre el tratamiento del hipotiroidismo dejan bien clara la necesidad de que las concentraciones de TSH sean normales en todas las mujeres en edad fértil⁴⁵⁻⁴⁷.

Cabe destacar la frecuencia de TPP hallada en la población general, su curso clínico silente, que dificulta el diagnóstico, el porcentaje alto de casos que presenta durante su desarrollo hipotiroidismo transitorio y la

probabilidad elevada de evolución a hipotiroidismo definitivo; todo ello, unido a los datos conocidos sobre las repercusiones negativas que el hipotiroidismo clínico y subclínico durante el embarazo pueden tener tanto para la madre como para el feto y el recién nacido, obliga a replantearse las recomendaciones sobre la necesidad de realizar el cribado universal para TPP (véase antes). En el momento actual, y a la luz de todo lo expuesto, no parece excesivo recomendar el cribado en todas las mujeres a los 6 meses del parto mediante la determinación de TSH basal. Así, se diagnosticaría la mayoría de las TPP y se podría establecer el tratamiento sustitutivo necesario para la normalización de la TSH, puesto que estas mujeres siguen en edad fértil y presentan en muchas ocasiones embarazos posteriores que deben cursar con concentraciones normales de esta hormona.

BIBLIOGRAFÍA

- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-33.
- Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999;9:675-84.
- Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999;9:705-13.
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-30.
- Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042-7.
- Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid* 1999;9:685-9.
- Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990;150:1397-400.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2643-55.
- Lucas A, Foz M. Tiroiditis. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. 15.ª ed. [en prensa]. Madrid: Ed. Harcourt S.A.
- Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:419-23.
- Álvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:10-6.
- Hall R. Pregnancy and autoimmune endocrine disease. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1995;9:137-55.
- García-Mayor RV, Cordido F, Valle-Inclán F, Lage M, Tomé MA, Casanueva FF. Prevalence of pregnancy and postpartum thyroid dysfunction in a homogeneous population of Spain. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:279-87.
- Kent GN, Stuckey BGA, Allen JR, Lambert T, Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:429-38.
- Pedersen CA. Postpartum mood and anxiety disorders: a guide for the nonpsychiatric clinician with an aside on thyroid associations with postpartum mood. *Thyroid* 1999;9:691-7.

16. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:417-30.
17. Emerson CH, Farwell AP. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000; p. 578-89.
18. Roti E, Degli Uberti E. Post-partum thyroiditis –a clinical update. *Eur J Endocrinol* 2002;146:275-9.
19. Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2002;35:169-73.
20. Davies TF, Reed Larsen P. Thyrotoxicosis. En: Reed Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; p. 374-421.
21. Reed Larsen P, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. En: Reed Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; p. 423-55.
22. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459-68.
23. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of postpartum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998;139:36-43.
24. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmartí A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 2000;10:71-7.
25. Harris B. Postpartum depression and thyroid antibody status. *Thyroid* 1999;9:699-703.
26. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM* 1996;89:429-35.
27. Steer RA, Beck AT. Beck Depression Inventory (BDITM). En: Sederer LII, Dickey B, editors. *Outcomes assessment in clinical practice*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996; p. 100-4.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3.rd ed. [revisada]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
29. O'Hara MW. The nature of postpartum depressive disorders. En: Murray L, Cooper PJ, editors. *Postpartum depression and child development*. New York: The Guilford Press, 1997; p. 3-29.
30. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Sanmartí A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:809-14.
31. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilsson G. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:681-7.
32. Lervang HH, Pryds O, Ostergaard HP. Thyroid dysfunction after delivery: incidence and clinical course. *Acta Med Scand* 1987;222:369-74.
33. Tachi J, Amino N, Tamaki H, Aozasa M, Iwatani I, Miyai K. Long-term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:480-4.
34. Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559-64.
35. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5.
36. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Evolución de la tiroiditis posparto a hipotiroidismo definitivo. *Endocrinol Nutr* 2003;50(Supl 2):40.
37. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5.
38. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30:245-64.
39. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
40. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999;341:601-2.
41. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55.
42. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 2001;8:18-20.
43. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2349-53.
44. Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini A, García A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
45. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
46. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA* 2004;291:239-43.
47. Lucas A. Hipotiroidismo subclínico: tratar o no tratar. *Med Clin (Barc)* 2004;122:182-3.