



## ASPECTES BIOLÒGICS DE LA DEPRESSIÓ POSTPART

Glòria Albacar Sancho

Dipòsit Legal: T. 275-2012

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso al contenido de esta tesis doctoral y su utilización ha de respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para la consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otras utilizaciones se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos habrá que indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con finalidades de lucro ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDX. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDX (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto a los contenidos de la tesis como a sus resúmenes o índices.



Klimt, "Mare i fill", detall de *Les tres edats de la dona*, oli sobre tela (ca 1905)

TESI DOCTORAL

Glòria Albacar Sancho

ASPECTES BIOLÒGICS DE LA  
DEPRESSIÓ POSTPART



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

Reus 2011



## **AGRAÏMENTS**

*Quan surts per fer el viatge cap a Ítaca,  
has de pregar que el camí sigui llarg,  
ple d'aventures, ple de coneixences.  
Has de pregar que el camí sigui llarg,  
que siguin moltes les matinades  
que entraràs en un port que els teus ulls ignoraven,  
i vagis a ciutats per aprendre dels que saben  
Tingues sempre al cor la idea d'Ítaca.  
Has d'arribar-hi, és el teu destí,  
però no forcis gens la travessia.  
És preferible que duri molts anys,  
que siguis vell quan fondegis l'illa,  
ric de tot el que hauràs guanyat fent el camí,  
sense esperar que et doni més riqueses.  
Ítaca t'ha donat el bell viatge,  
sense ella no hauries sortit.  
I si la trobes pobre, no és que Ítaca  
t'hagi enganyat. Savi, com bé t'has fet,  
sabràs el que volen dir les Ítaques.*

Fragment d' "Ítaca", KAVAFIS

No em puc oblidar de tots aquells i aquelles que m'han acompanyat durant aquest llarg viatge. Gràcies al grup de recerca de l'Institut Pere Mata, a la meva directora de tesi, la Dra. Vilella, i a l'Ana Gaviria; sense el seu suport inestimable, el veler no hagués pogut navegar pel mar de les coneixences.

Des del cor, l'agraïment més sincer a la meva mareta, per la seva confiança quasi cega en tots els meus projectes; també a Josep, el meu gran company de travessia, i a tu, pare...

Per acabar, un agraïment emocionat i des del record, per a un dels meus grans mestres d'humanitat, el Dr. Josep Maria Sánchez-Ripollès, que em va animar a continuar en aquesta aventura.



## ÍNDEX DE LA TESI

<b>1.</b>	<b>ABREVIATURES MÉS USADES EN EL TREBALL DE TESI .....</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓ DE LA TESI .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>INTRODUCCIÓ GENERAL .....</b>	<b>11</b>
3.1.	LA VULNERABILITAT DEL TRANSTORN DEPRESSIU EN LA DONA .....	11
3.2.	PATOLOGIA PSIQUIÀTRICA I POSTPART .....	11
3.3.	DEFINICIÓ DE LA DEPRESSIÓ POSTPART .....	13
3.4.	ALGUNES DADES EPIDEMIOLÒGIQUES DE LA DEPRESSIÓ POSTPART .....	14
3.5.	CRIBATGE DE LA DEPRESSIÓ POSTPART .....	14
3.6.	FACTORS DE RISC PER A LA DEPRESSIÓ POSTPART.....	15
3.7.	CONSEQÜÈNCIES DE LA DEPRESSIÓ POSTPART .....	19
3.8.	ALGUNS ASPECTES BIOLÒGICS I FUNCIONALS DE LA TIROIDES.....	19
3.9.	ALGUNS ASPECTES FISIOLÒGICS DEL FERRO.....	24
<b>4.</b>	<b>HIPÒTESI I OBJECTIUS DEL TREBALL DE TESI.....</b>	<b>28</b>
4.1.	HIPÒTESI I OBJECTIUS GENERALS DEL TREBALL.....	28
4.2.	HIPÒTESI I OBJECTIUS DEL TREBALL I .....	28
4.3.	HIPÒTESI I OBJECTIUS DEL TREBALL II .....	29
<b>5.</b>	<b>SUBJECTES I MÈTODE.....</b>	<b>32</b>
5.1.	DISSENY I SUBJECTES DEL TREBALL DE TESI.....	32
5.2.	SUBJECTES I MÈTODES DEL TREBALL I .....	33
5.3.	SUBJECTES I MÈTODE DEL TREBALL II.....	36
<b>6.</b>	<b>RESULTATS I DISCUSSIÓ DEL TREBALL DE TESI.....</b>	<b>39</b>
6.1.	RESULTATS I DISCUSSIÓ DEL TREBALL I .....	39
6.2.	RESULTATS I DISCUSSIÓ DEL TREBALL II .....	41
6.3.	DISCUSSIÓ I RESULTATS GLOBAIS .....	45
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONS GLOBALES DEL TREBALL DE TESI .....</b>	<b>49</b>
7.1.	CONCLUSIONS DEL TREBALL I .....	49
7.2.	CONCLUSIONS DEL TREBALL II .....	49
7.3.	CONCLUSIONS GENERALS DE LA TESI .....	49
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>52</b>
<b>9.</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>64</b>
9.1.	EPDS .....	64
9.2.	ALTRES QÜESTIONARIS D'INTERÉS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
9.3.	QÜESTIONARI INICIAL (DADES SOCIALS I ALTRES) .....	82
9.4.	TREBALL I.....	86
9.5.	TREBALL II.....	91



*Abreviatures més usades  
en el treball de tesi*



## 1. ABREVIATURES MÉS USADES EN EL TREBALL DE TESI

Ac anti-TPO .....	Anticossos antiperoxidasa
DIGS .....	<i>Diagnostic interview for genetics studies</i>
DPP .....	Depressió postpart
DSM IV .....	Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals
EPDS.....	<i>Edimburg Postnatal Depression Scale</i>
ft4 .....	tiroxina lliure
OR .....	Oportunitat relativa
PCR.....	Proteïna C reactiva
T4 .....	Tiroxina
Tf .....	Transferrina
TfS.....	Saturació de transferrina
THS .....	Hormona tiròtropa



*Justificació de la tesi*

## 2. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

El benestar psicològic de la dona i la seva salut mental durant el període perinatal són aspectes que molts cops passen desapercebuts en l'assistència mèdica i en el propi entorn familiar amb unes conseqüències gens menyspreables quant a costos i seqüeles tant per a la mare com per al nadó.

La gran majoria de dones considera que la maternitat és la realització d'un dels desitjos més importants de la vida: tenir un fill. I, per tant, la tristesa i el malestar no serien d'esperar. Però, contràriament a aquesta creença, tant l'embaràs com el postpart comporten importants canvis fisiològics i també socials (rol de mare, canvis relacionals familiars) que fan que aparegui una vulnerabilitat incrementada a patir trastorn mental durant aquests dos períodes i molt especialment durant el postpart. El trastorn mental més freqüent del postpart és l'anomenat *blues* maternal, que té poca repercussió funcional. Per contra, la psicosi puerperal és un quadre infreqüent però de molta gravetat. La depressió postpart (DPP) té una incidència considerable i molta morbiditat associada. Si bé actualment s'accepta que no existeix una única causa de la depressió postpart i que és la confluència de certs factors de risc biològic i psicosocial en dones genèticament vulnerables els que fan esclatar aquesta patologia, encara manca molt per conèixer els factors de risc associats, i un coneixement millor dels factors de risc podria ajudar a disminuir-ne la incidència. Des del punt de vista dels factors de risc biològics, resultaria de molta utilitat trobar marcadors relativament poc costosos i incruents que ens ajudessin a detectar les dones amb més risc de DPP i plantejar en un futur algun tipus d'estratègia preventiva. Aquesta és la principal justificació dels dos treballs de tesi, en què, tal com veurem, intentarem esbrinar si les alteracions en la funció i en la immunitat tiroïdal i en els marcadors de deficiència de ferro són factors associats a la DPP.



Introducció general

### **3. INTRODUCCIÓ GENERAL**

#### **3.1. La vulnerabilitat del trastorn depressiu en la dona**

El trastorn depressiu és més prevalent en la dona que en l'home en les edats compreses entre la pubertat i la perimenopausa. En concret, hi ha una marcada susceptibilitat a patir aquest trastorn en certs moments del cicle reproductor femení: durant la fase premenstrual, en l'embaràs, després d'un avortament, en el postpart i durant la perimenopausa. Totes aquestes etapes tenen en comú una fluctuació hormonal marcada, que podria modular la neuroquímica de l'efecte i influir-hi (SOARES [et al.] 2008). La dona ha tingut sempre un pes molt marcat en la cura dels fills i d'altres membres de la família, fet que molts cops és una font d'estrès afegida que incrementa el risc de depressió. D'altra banda, tal com s'ha comentat en apartats anteriors, i de manera molt especial en el nostre medi, la maternitat és una cosa molt desitjada i la presència de sentiments de tristor i malestar no la sol entendre ni la mateixa dona ni el seu entorn més immediat. En canvi, se sap que la incidència del trastorn depressiu augmenta, en concret, durant el tercer trimestre, i que en dones amb antecedents previs de trastorn depressiu existeix un risc de recurrència del 43%. D'altra banda, la prevalença del trastorn depressiu durant l'embaràs als països industrialitzats oscil·la entre el 10% i el 16% (MARCUS [et al.] 2009).

#### **3.2. Patologia psiquiàtrica i postpart**

El postpart és el període que segueix el naixement del nadó i en el qual tots els canvis propis i adaptatius de l'embaràs retornen a la normalitat, entre els quals, les hormones gonadals i altres marcadors biològics. A més, és un període en què apareixen canvis funcionals en la dinàmica familiar i en el parentiu arran del nouvingut (SMITH [et al.] 2008). No existeix un acord clar a definir-ne la durada, però la majoria d'obstetres l'entenen del període comprès des del naixement del nadó fins a la instauració de la primera menstruació. Durant aquest període, l'aparició d'alguna patologia mental no és infreqüent. Els dos trastorns més habituals d'aquest període són els trastorns d'ansietat (dels quals no es coneix exactament la incidència però se sap que estan molt

infradiagnosticats) i els *blues* maternals. Els *blues* maternals consisteixen en un conjunt de símptomes lleus afectius (tristesa, irritabilitat, tendència al plor fàcil, alteracions del son) que afecten entre un 15% i un 80% de les dones durant els primers dies del naixement i es resolten la segona setmana, sense repercussions funcionals i quasi mai sense demanda assistencial de salut mental. La patologia mental més greu d'aquest període és l'anomenada *psicosi puerperal* (d'altra banda, no exclusiva d'aquesta etapa del cicle reproductor de la dona, ja que pot aparèixer després d'un avortament i durant el període premenstrual): consisteix en simptomatologia afectiva greu (fases depressives, maniformes o mixtes) que es combinen amb simptomatologia psicòtica i que apareixen a les poques hores de la naixença. Sembla clar que existeix més vulnerabilitat a patir aquest trastorn en les dones amb diagnòstic de trastorn bipolar previ i existeix una càrrega genètica palpable. Afortunadament, presenta una incidència baixa de 1-2/1000 naixements (BROCKINGTON [et al.] 2004). Hi ha també altres trastorns mentals propis del període perinatal que estan descrits tot i no estar previstos en cap dels dos sistemes classificatoris; entre altres, trobem: l'estrès posttraumàtic perinatal i les fòbies d'impulsió perinatals (ROSS [et al.] 2006). La depressió postpart és una entitat menys freqüent que els *blues* maternals (incidència del 10% al 15%) i menys greu, en general, que la *psicosi puerperal*, però amb morbiditat important i serioses conseqüències per a la mare i el nadó. La primera causa de mortalitat durant el període del postpart en la dona i en els països industrialitzats és el suïcidi, i la primera causa del qual és el trastorn depressiu. D'altra banda, es considera que la depressió postpart és la complicació mèdica més freqüent del període puerperal en els països industrialitzats (SIT i WISNER 2009). Per tot això que comentem, sembla clar que la maternitat no és un factor protector per a la salut mental de la dona; més aviat al contrari, ja que, precisament per la creença associada i imposada socialment que tenir un bebè és un motiu de molta felicitat, són moltes les dones que no consulten per simptomatologia depressiva després del naixement (MCGARRY [et al.] 2009). Cal esmentar que Vesga [et al.] (2008) troben un risc incrementat a patir depressió durant el període del postpart.

### 3.3. Definició de la depressió postpart

S'accepta, en general, que els símptomes depressius propis del postpart no difereixen dels considerats en altres etapes vitals de la dona, tot i que hi ha autors que proposen que la depressió postpart té algunes particularitats derivades del procés de la maternitat, com ara sentiment d'incapacitat centrat en el rol de mare i en el benestar del nadó (PHILLIPS [et al.] 2010).

Tant en els sistemes classificatoris del DSM IV TR com en el CIE-10, no hi apareix una definició pròpia per a la depressió postpart.

Segons el sistema classificatori del DSM IV TR, un episodi depressiu major *d'inici en el postpart* consisteix en l'aparició d'ànim depressiu o pèrdua d'interès per les activitats habituals a més de quatre símptomes associats (entre els quals: alteracions de la fam, alteracions del ritme del son, alteracions psicomotores, fatiga, sentiments inapropiats de culpa/minusvalia, disminució de la concentració o ideació de mort) durant almenys dos setmanes, d'inici en les quatre primeres setmanes posteriors al naixement (APA 1994).

El CIE-10 només considera els trastorns mentals del postpart com a pròpiament puerperals si no aconsegueixen cap altre criteri de classificació.

La realitat de la pràctica clínica contrasta amb les definicions donades pel DSM IV i el CIE 10. Durant el període del postpart, apareixen alteracions en el ritme del son i de la fam pròpies d'aquest període i de la demanda del nadó que fan poc valorables alguns dels criteris menors de depressió proposats pel DSM IV TR. D'altra banda, l'eclosió de símptomes depressius pot aparèixer més enllà de les quatre setmanes del naixement. No existeix un consens entre els investigadors per l'heterogeneïtat clínica d'aquesta entitat, que preveu des de formes lleus fins a formes més greus i per al període de temps considerat per a l'aparició de símptomes. També existeixen divergències a l'hora d'anomenar-la: alguns prefereixen el nom de *depressió perinatal* (que inclouria l'embaràs i el postpart) i altres, *depressió postpart* pròpiament.

La definició actual amb més consens clínic per a la depressió postpart és la d'un episodi depressiu major sense menció de símptomes psicòtics que ocorre entre les 4 i les 24 setmanes després del naixement del nadó; hi ha, emperò, altres clínics que amplien aquest període fins als 12 mesos després del naixement i proposen que entre la setmana 4 i 6 del

postpart és un bon moment per valorar la presència de la DPP (CRAIG [et al.] 2009).

### **3.4. Algunes dades epidemiològiques de la depressió postpart**

No està clara la verdadera prevalença de la depressió postpart precisament perquè no existeix un marge temporal definit en la seva ocurrència (MARCUS 2009). O'Hara (2009) proposa que la prevalença és d'un 7,1% si es considera l'episodi com a simptomatologia depressiva major i el període de temps després del naixement fins a la setmana 12. En canvi, si es considera també la clínica depressiva menor (és a dir, més lleu), la prevalença augmenta al 12%. La prevalença varia també en funció dels països i de les tradicions associades al postpart; probablement existeix un factor cultural que pot atenuar o, per contra, incrementar la DPP (BINA [et al.] 2008).

### **3.5. Cribatge de la depressió postpart**

Tot i que el diagnòstic de depressió postpart és clínic, existeixen diferents escales psicomètriques de cribatge sense aplicació universal ni protocol·litzada, però útils (SIT i WISNER 2009). De manera molt breu, n'esmentarem algunes: l'escala CES-D (de l'anglès, *The center for epidemiologic od Depression intrument*) consisteix en 20 ítems amb què es valora l'aparició de simptomatologia depressiva durant la darrera setmana i és especialment útil en població adolescent. L'escala PHQ-9 (de l'anglès, *Pacient Health Questionnaire*) es refereix a l'estat anímic en les dues darreres setmanes i la seva aplicació està centrada en l'àrea de medicina familiar i comunitària. Però, l'escala més utilitzada de totes i la que hem usat en el nostre treball de tesi és l'escala de depressió postpart d'Edimburg (EPSD). Aquesta escala aporta una diferència i una particularitat importants respecte a les altres escales, ja que considera els aspectes fisiològics i funcionals del postpart (alteracions de la gana, del son i del cansament). Consisteix en un qüestionari de 10 ítems puntuats del 0 al 3 que avaluen l'estat emocional de la dona durant la darrera setmana. La validació de l'EPSD al nostre medi existeix des de l'any 2003. Una puntuació  $\geq 10-11$  presenta una sensibilitat del 79% i una especificat del 95,5%, i el millor moment per aplicar-la és a la primera



visita de revisió puerperal, que sol realitzar-se entre la setmana 6 i 8 del naixement (GARCÍA-ESTEVE [et al.] 2003). L'aplicació d'aquesta escala és també útil durant l'embaràs però el punt de tall considerat està en 15.

### **3.6. Factors de risc per a la depressió postpart**

A data d'avui, no existeix una causa única per a la depressió postpart, i es proposa la interacció de factors ambientals i biològics en dones que presenten vulnerabilitat genètica (FRIEDMAN i RESNICK 2009; LEIGH i MILGROM 2008; KUMAR [et al.] 2007). Els estudis tenen una diversitat metodològica important i molts dels quals no consideren el factor ètnic. En metanàlisis recents (O'HARA [et al.] 2009; ROBERTSON 2004; BECK 2001) apareix una associació moderada-forta entre la DPP i haver patit antecedents de depressió i ansietat durant la gestació, *blues* maternals, antecedents previs de depressió (tant en l'etapa perinatal com en altres moments de la vida), estressors vitals, mala relació marital i falta de suport social. Altres factors com el nivell socioeconòmic, factors obstètrics i dificultats temperamentals en el nadó presenten una baixa associació causal. En determinats estudis, i considerant el factor cultural (KHEIRABADI [et al.] 2009), apareix una associació forta entre aquesta entitat i el sexe del nadó i altres condicions socials vinculades a la pobresa.

#### **Factors de risc psicosocials**

##### **\*Factors sociodemogràfics**

Existeix controvèrsia respecte a si l'edat materna extrema és factor de risc de DPP. La manca de suport social, tal com hem comentat anteriorment, apareix com un dels factors causals amb més forta associació amb la depressió postpart. En dir suport social, ens referim a la percepció que té la dona de suport de l'entorn durant l'etapa prenatal i postnatal. De particular importància és el suport provinent de la parella i les relacions de la dona amb els seus propis familiars. No existeix un consens clar entre el nivell educatiu i econòmic matern com a factor de depressió postpart (POPE 2000).

##### **\*Personalitat materna i depressió postpart**

Hi ha diversos estudis que troben una associació entre depressió postpart i personalitat materna (JONES [et al.] 2010); alguns proposen

una relació entre neuroticisme i introversió (VERKERK [et al.] 2005); perfeccionisme (DIMITROVSKY [et al.] 2002), estils cognitius disfuncionals i alta tendència a la hipersensibilitat interpersonal (BOYCE [et al.] 1991), estil cognitiu atribucional (FAISAL-CURY [et al.] 2004) i baixa autoestima (RITTER [et al.] 2000).

### **\*Esdeveniments vitals i depressió postpart**

La gran majoria d'estudis realitzats troben l'associació entre la presència d'esdeveniments estressors vitals i depressió postpart (EBERHARD-GRAN [et al.] 2002), fins i tot algun estudi proposa que la presència d'esdeveniments estressors vitals en dones amb vulnerabilitat biològica afavoreix l'aparició de la DPP (O'HARA [et al.] 1991). Rubertsson [et al.] (2005) en un estudi troben que l'aparició de dos o més esdeveniments estressors vitals l'any previ a la concepció són factor de risc de depressió, ja en les etapes inicials de l'embaràs i durant el període del postpart. També hi ha l'associació esmentada entre depressió postpart i antecedents d'abús sexual durant la infància (BUIST 1998).

## **Factors biològics de risc**

### **\*Factors obstètrics**

No existeix un clar factor de risc obstètric associat a la depressió postpart, i els resultats són, en general, molt controvertits. Hi ha autors que troben una associació entre depressió postpart i antecedents d'avortament o mort intrauterina. No s'ha demostrat cap associació entre la DPP i el tipus de part però sí entre el tipus de part elegit per la dona i els trets de personalitat (WIKLUND [et al.] 2007). La paritat entesa com a nombre de naixements previs amb independència de la viabilitat del nadó no s'associa per si sola amb la DPP però s'ha vist que les dones múltiples que donen lactància materna presenten menor incidència de DPP. Determinats autors proposen que les dones amb antecedents previs reproductors presenten una alliberació més gran de neurohormones ansiolítiques i antidepressives durant la lactància respecte a les nul·líparees i que aquest fet seria l'explicació d'aquesta troballa (MEZZCAPPA [et al.] 2005; MEZZCAPPA [et al.] 2002). Existeix un únic estudi longitudinal en què apareix més incidència de DPP en dones que presenten parts múltiples (CHOI [et al.] 2009).

### **\*Factors genètics**

L'estudi de factors de risc genètics en la depressió postpart és extremadament complicat des del punt de vista metodològic (MAHON [et al.] 2009). Existeixen estudis que evidencien una associació forta entre factors genètics i l'aparició de psicosis puerperal (KUMAR [et al.] 2007; JONES [et al.] 2007), i s'ha implicat la intervenció del polimorfisme del gen transportador de la serotonina com a factor de risc de trastorns mentals del postpart i molt en especial de la psicosis puerperal (COSTAS [et al.] 2009; JONES [et al.] 2000). Un estudi recent i previ, del qual parteix la nostra mostra de dones (SANJUAN [et al.] 2008), troba una associació entre l'elevada expressió de determinats genotips del gen transportador de la serotonina (5-HTT) i la presència de simptomatologia depressiva a les vuit setmanes del postpart.

### **\*Hormones i depressió postpart**

Sembla clar que no existeix una hormona exclusivament responsable de l'aparició de la simptomatologia depressiva en el postpart (ZONANA i GORMAN 2005) però sí que existeix una associació entre diferents esdeveniments hormonals relacionats amb el part i el postpart immediat i l'aparició d'un increment en la susceptibilitat per l'aparició de clínica afectiva durant aquest període. Atenent que durant el postpart es va recuperant la normalització de les alteracions de l'eix hipotàlam-hipofis-adrenal i de l'estat d'hipercortisolèmia propi de l'embaràs, es va pensar en l'existència d'una relació entre el cortisol plasmàtic i la depressió postpart, però els resultats han estat controvertits i no existeix una relació fonamentada (YIM [et al.] 2009; BRUMMELTE [et al.] 2009; JOLLEY [et al.] 2007; OKANO i NOMURA 1992). L'estradiol i la progesterona són dues hormones que interaccionen en diferents llocs del SNC (locus coeruleus i rafe dorsal) i que estan implicats en el control de l'estat anímic. També se sap que ambdues hormones interactuen amb les diferents monoamines implicades en el control afectiu. En el postpart immediat, existeix un descens brusc d'estradiol i de progesterona, hormones amb nivells molt elevats durant tota la gestació; per això, inicialment, es va hipotetitzar que aquest fet podria estar relacionat amb la DPP. Diferents estudis constaten que no existeix aquesta relació (BLOCH [et al.] 2003; WIECK [et al.] 1989) tot i que Harris [et al.] (1994) van trobar una associació entre un descens hormonal més gran en el postpart immediat i l'aparició dels *blues* maternals. Actualment, i basant-se en el model de BLOCH [et al.] (2005), es considera que només determinades dones susceptibles al descens brusc de les hormones

gonadals en el període del postpart presentarien un risc incrementat a patir DPP i altres alteracions de l'estat anímic durant diferents etapes del cicle reproductor.

### **\*Lactància materna i DPP**

Les dues hormones principals implicades en la lactància materna són l'oxitocina i la prolactina. Són conegudes les propietats ansiolítiques i antidepressives de l'oxitocina en diversos mamífers. Se sap també que la prolactina es relaciona amb el sistema serotoninèrgic. Per tot el que hem comentat, es va hipotetitzar que la lactància materna podia ser un factor protector de la DPP, però els estudis pel que fa a aquesta qüestió són confusos i contradictoris i suggereixen la presència de múltiples factors de confusió (DENNIS i McQUEEN 2009; MEZZACAPPA [et al.] 2002; CARTER [et al.] 2001).

### **\*Nutrició i depressió postpart**

L'estat nutricional resulta indispensable per a la síntesi de múltiples enzims i molècules que regulen l'humor, i diversos estudis han mostrat una relació entre determinats dèficits nutricionals i l'aparició de depressió en població no puerperal. En concret, els micronutrients associats són l'àcid fòlic, la vitamina B12, el ferro, el seleni, el zinc i els àcids grassos poliinsaturats (LEUNG i KAPLAN 2009). Durant la gestació i en el postpart immediat apareix una demanda augmentada en els requeriments nutricionals de la dona, i és, per tant, un període d'especial risc per a presentar deficiències (BOTHWELL 2000). Hi ha escasses referències bibliogràfiques respecte a l'associació entre dèficits de determinats micronutrients i la DPP i, a més, existeix molta diversitat metodològica entre si. En concret, els micronutrients més estudiats són els àcids poliinsaturats, per la implicació en el neurodesenvolupament, i la neurotransmissió nerviosa. Hi ha estudis que troben resultats inconsistents entre el dèficit d'àcids poliinsaturats i la DPP (FREEMAN [et al.] 2006; HOSLI [et al.] 2007) i altres, que, en canvi, sí que troben que en són un factor protector (REES [et al.] 2005). Beard [et al.] (2005) troben una associació entre l'aparició d'anèmia per dèficit de ferro i la DPP, quadres ansiosos i un funcionament cognitiu pitjor en un estudi a doble cec realitzat en mares sud-africanes. El mateix grup troba també que les mares que presenten anèmia ferropènica tenen pitjor interacció amb els nadons (PÉREZ [et al.] 2005).

### **3.7. Conseqüències de la depressió postpart**

La depressió postpart és la complicació puerperal més freqüent en els països desenvolupats (SIT i WISNER 2009) i les repercussions econòmiques i sanitàries associades a aquest quadre no resulten menyspreables (PETROU [et al.] 2002; OATES [et al.] 2003). La depressió postpart té un risc de cronificació i hi ha estudis que troben símptomes depressius en més del 25% de les dones afectades per aquesta entitat més enllà dels set mesos del naixement del nadó (BALLARD [et al.] 1994). Altres conseqüències de la depressió postpart per a la mare són el deteriorament de les relacions socials i, en especial, de les relacions amb la parella (GUNLICKS i WEISSMAN 2008). Hi ha estudis que han trobat una associació entre la depressió postpart i l'increment de malalties mèdiques cròniques i també en el risc d'abús de substàncies, entre les quals, l'alcohol i el tabac (MCCOY [et al.] 2008; HOMISH [et al.] 2004). Si ja són prou greus les complicacions associades a la depressió postpart en la mare, potser la més greu de totes és l'impacte negatiu de la depressió postpart en la competència de les funcions maternes i la creació del vincle maternoinfantil, que incrementa el risc d'aparició de trastorns del vincle (TOTH [et al.] 2009). Hi ha estudis que han trobat alteracions temperamentals i problemes conductuals en nadons de mares amb DPP (MURRAY 1992).

### **3.8. Alguns aspectes biològics i funcionals de la tiroïdes**

#### **Tiroxina (T4)**

La glàndula tiroide és la responsable de la síntesi de dos hormones relacionades, la tiroxina (T4) i la triiodotironina (T3). Aquestes dues hormones són crucials per propiciar el desenvolupament i el manteniment de l'homeòstasi termògena i metabòlica de l'adult. Les hormones tiroïdals interactuen amb els receptors nuclears cel·lulars per exercir el seu efecte biològic (JAMESON [et al.] 2002; SINCLAIR 2006).

#### **TSH**

L'hormona estimulants hipofisària de la tiroide (TSH) és el principal marcador fisiològic de l'acció de les hormones tiroïdals i és a la vegada crucial en el control de l'eix hipotàlem-hipofisari per diversos

mecanismes. Una dada interessant bioquímica és que la subunitat  $\alpha$  d'aquesta hormona es presenta també en altres hormones del sistema reproductor femení, tals com l'FSH, LH i la  $\beta$ -HCG. No existeix un ritme circadià i pulsatiu en la secreció d'aquestes hormones. Executa la seva acció a la glàndula tiroïdal mitjançant la unió al receptor cel·lular.

### ***L'eix hipotàlem-hipofisari-tiroïdal***

L'eix hipotàlem-hipofisari-tiroïdal es compon de les hormones tiròtrofa (TRH), tiroestimulant (TSH), tiroxina (T4) i triiodotironina (T3) i es regula per un mecanisme de *feed back* negatiu. La TRH hipotalàmica estimula la producció de la TSH a la hipòfisi, i aquesta, a la vegada, estimula la síntesi i secreció d'hormones tiroïdals T3 i T4. D'altra banda, les hormones tiroïdals actuen per retroalimentació i inhibeixen la producció de TSH i TRH.

### ***Valoració de la funció tiroïdal***

La valoració simultània plasmàtica dels nivells de TSH i T4 lliure (fT4) és l'exploració de més utilitat a l'hora de valorar la funcionalitat de la tiroide. En funció dels valors de TSH i T4 lliure podem definir: hipertiroïdisme (tirotoxicosi)/hipotiroïdisme o eutiroïdisme.

### ***Tiroide i autoimmunitat***

Hi ha tres antigens principals que estan implicats en els trastorns autoimmunitaris de la tiroide: la tiroglobulina (TBI), el receptor de l'hormona estimulante de la tiroide (TSH-R), i la peroxidasa tiroïdal (TPO).

### ***Antigen TPO***

De tots, el que s'implica amb més freqüència és l'antigen TPO, anomenat inicialment antigen microsomal tiroïdal. Consisteix en una glicoproteïna present a la part apical de la superfície cel·lular de les cèl·lules microsomals tiroïdals i també en el citoplasma. Es creu que representa l'antigen de superfície implicat en la citotoxicitat mitjançada per resposta cel·lular.

### ***Anticossos anti TPO***

De manera similar a altres processos autoimmunitaris, els factors genètics i ambientals propicien l'aparició d'autoimmunitat. Existeix, en condicions normals, un nivell baix d'anticossos antitiroïdals. Però, certs esdeveniments biològics (processos virals, neoplàsies malignes o qualsevol situació que causi destrucció cel·lular a la tiroide) poden

causar una important quantitat d'antigen tiroïdal desnaturalitzat o degradat o bé fragmentació cel·lular que es vessi als limfàtics locals. Aquest fet podria ocasionar un trencament en la tolerància relativa cap a l'existència de mínimes quantitats d'antigens tiroïdals. El factor de necrosi tumoral alfa i l'alfa interferó facilitarien l'expressió d'HCM tipus II a les cèl·lules epitelials tiroïdals i permetrien que aquestes actuessin com a cèl·lules presentadores d'antigen. Si existeix un error en els processos normals supressors de les cèl·lules T en l'aparició d'aquesta resposta immunològica, la malaltia adopta una intensitat més gran conduïda per uns antigens específics que són inductors d'una hiperfuncionalitat o hipofuncionalitat de la tiroide. Malgrat que les cèl·lules epitelials de la tiroide presentadores d'antigen siguin ineficients, són tan quantioses en nombre i estan tan concentrades en un lloc determinat que acaben produint l'efecte comentat. Aquestes també poden participar en altres processos autoimmunitaris.

### ***Tiroide i embaràs***

La funció tiroïdal es veu modificada durant la gestació especialment per dos factors que se'n deriven: les alteracions hormonals pròpies de l'embaràs i l'aparició de la placenta, òrgan amb autonomia de síntesi i regulació hormonal. La  $\beta$ -HCG estimula directament la secreció d'hormona tiroïdal i apareix una inhibició parcial de la hipòfisi i un descens transitori de TSH de les 8 a les 14 setmanes primeres de l'embaràs. Es produeix un increment de la tiroglobulina des de la meitat de la gestació fins a la proximitat del naixement. Aquest increment és efecte de l'estradiol. L'increment de la tiroglobulina s'acompanya d'una tendència al descens de la T3 i la fT4 amb conseqüències a l'eix hipotàlem-hipofisari-tiroïdal i la TSH s'eleva discretament respecte a l'estat no gravídic. Aquest canvis que hem esmentat, si existeixen nivells normals de iode, no suposen cap problema clínic per a la dona. A més de les modificacions directes, l'embaràs també propicia alteracions en el metabolisme tiroïdal perifèric. Aquestes alteracions predominen al segon trimestre i se centren en alteracions en les formes enzimàtiques dels enzims desionitzadors (deiodinases). La deiodinasa tipus II s'expressa en la placenta i manté la producció local de T3. La deiodinasa tipus III té origen placentari i catalitza la conversió de T3r en T4 o de T3 en T2; per tot això, apareix la tendència a l'alça de la T3 reversa i el descens de T3.

### ***Autoimmunitat i postpart***

La dotació genètica paterna que té el fetus (en definitiva, tot un arsenal d'antigens) està blindada a les defenses immunològiques maternes per diferents mecanismes maternoplacentaris. La placenta és el principal òrgan regulador dels fenòmens immunològics maternos, que, si actuessin, podrien atacar el fetus. Aquesta regulació es produeix tant des del punt de vista local com des del punt de vista sistèmic. Per això, les respostes immunològiques estan atenuades durant l'embaràs. La resposta dels limfòcits B està atenuada per efecte directe de l'estradiol i d'altres hormones placentàries. Malgrat tot, no es pot oblidar el contraefecte que té la progesterona en l'estimulació de citocines inflamatòries i determinats canvis que ocorren en els limfòcits Th1 i Th2. Per tot això que acabem de comentar, és fàcil d'entendre que certes malalties autoimmunitàries millorin espectacularment durant l'embaràs i empitjorin en el postpart. Els canvis immunològics propis de l'embaràs retornen a la normalitat als dotze mesos del part. Fins a tornar a la normalitat, apareix un efecte rebot en la síntesi de diferents anticossos, i és habitual trobar-ne un increment notable del nombre així com l'aparició de malalties autoimmunes o bé la reaparició de les ja existents.

### ***Disfunció tiroïdal i postpart***

Tal com hem comentat en els dos apartats previs, en el període del postpart es van normalitzant els processos adaptatius immunològics i els de l'eix hipotàlem-hipofisari-tiroïdal, que eren propis de l'embaràs. En aquest context, pot aparèixer una entitat anomenada tiroïditis del postpart. Consisteix en una inflamació limfocitària de la glàndula tiroïdal en la qual característicament apareix una elevació dels autoanticossos tiroïdals, i poden aparèixer alteracions en la funció hormonal de la tiroide, que fluctuen de l'hipotiroïdisme a l'hipertiroïdisme ràpidament. Aquesta entitat afecta entre un 5% i un 7% de les dones (MULLER [et al.] 2001) i pot aparèixer durant el primer any després del part.

### ***Disfunció tiroïdal i relació amb trastorn depressiu***

A més de les importants funcions vitals que presenten, les hormones tiroïdals resulten indispensables per al desenvolupament i per a la funció normal del cervell; en concret, la T4 és indispensable per a la maduració del cervell fetal. En els pacients que presenten algun tipus d'endocrinopatia existeix una prevalença de trastorns de l'estat d'ànim més gran i en especial de trastorns depressius. La prevalença de símptomes depressius en l'hipotiroïdisme resulta de casi el 50% i del



28% per als afectats d'hipertiroïdisme. Tanmateix, l'aparició de depressió ocorre en >40% de subjectes que pateixen hipotiroïdisme. Entre un 0,5% i un 8% de pacients psiquiàtrics presenten hipotiroïdisme clínic. Hi ha, però, diferents estudis i molts de caire contradictori respecte a alteracions en el perfil de la tiroide en pacients amb episodis depressius o afectius. A més, quasi tots els estudis estan realitzats en animals i no en humans. En una revisió del tema realitzada per Bahls [et al.] (2004) es va arribar a la conclusió que, malgrat que la gran majoria de pacients deprimits presenten nivells de T4, T3 i TSH dins de la normalitat probablement petits canvis pel que fa a la concentració, fins i tot dins de la normalitat, tenen repercussions importants en la funcionalitat del cervell dels pacients deprimits i poden ser importants per entendre les bases biològiques de la depressió.

### ***Relació entre hormones tiroïdals i el sistema nerviós central (SNC)***

Existeixen diferents hipòtesis que pretenen explicar aquesta relació entre les hormones tiroïdals i la funcionalitat del SNC: la hipòtesi que proposa que un descens de la funció tiroïdal (tot i mantenir-se en nivells normals) s'acompanya de resposta en el tractament d'antidepressiu implica que increments relatius en la funció tiroïdal s'associïn a alteracions de l'estat anímic. Aquesta hipòtesi se sostindria en el fet de trobar elevacions en els nivells de T4 i una resposta de TSH a TRH alterada, cosa que implica un grau mitjà d'hipertiroïdisme. El probable increment en la síntesi de TRH hipotalàmica estaria activat per una disfunció en l'eix hipotàlam-hipofisi-adrenal, cosa que ocorre en la depressió. Però, malgrat tot, un 15% o més de pacients deprimits presenten una insuficiència tiroïdal mínima amb evidència per a l'existència de malaltia autoimmunitària tiroïdal, cosa que suggereix l'existència d'hipotiroïdisme cerebral i no sistèmic. Una explicació a aquest fet podria ser la conversió de T4 en T3 en el cervell per la inhibició de l'enzim deiodinasa tipus II. La inhibició d'aquest enzim es deuria a l'increment de cortisol o al descens del transportador de T4 a través de la barrera hematoencefàlica. Es proposa que la causa de les alteracions en la funcionalitat tiroïdal (tant hipotiroïdisme com hipertiroïdisme) en els pacients deprimits es deuen a les alteracions de l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal. També s'ha pensat en la hipòtesi que les alteracions en l'eix hipotàlem-hipofisi-tiroïdal en episodis depressius no tractats es poden explicar, de manera parcial, per les alteracions de la serotonina i noradrenalina cerebrals i que l'ús de T3, en certa manera, pot revertir aquesta alteració. D'altra banda, alguns estudis han demostrat el paper

fonamental de la T3 en la neurotransmissió noradrenèrgica, que confirma l'estreta relació entre l'acció de les hormones tiroïdals i els trastorns depressius. Respecte a la indicació d'explorar la funció tiroïdal en pacients deprimits ja tractats, no existeix consens. El que sí sembla clar és realitzar aquesta prova en els casos de depressió refractària i en els casos de ciclació ràpida. No es coneixen encara prou bé els mecanismes mitjançant els quals les hormones tiroïdals exerceixen influència en l'activitat de les proteïnes G en el cervell adult dels mamífers. Certs estudis realitzats en animals suggereixen que l'estat de la funció tiroïdal condiona les rutes de senyalització intracel·lular del cervell (BAHLS i DE CARVALHO 2004).

### **3.9. Alguns aspectes fisiològics del ferro**

#### **Aspectes bàsics del ferro**

El ferro és un oligoelement essencial amb múltiples i importants funcions, tals com l'eritropoesi, el metabolisme cel·lular, la respiració aeròbica i altres funcions reguladores del sistema nerviós central. (BEARD i HAN 2009). A mode de recordatori, el contingut total de ferro a l'organisme per a un home d'un pes de 70 kg és de 3,5 g. La gran majoria de la distribució del ferro de l'organisme es troba a l'hemoglobina de les cèl·lules roges (un 65%), i un 10% està present en les fibres musculars en forma de mioglobina i en altres teixits (com a enzimes i citocroms). La resta de ferro està emmagatzemat al fetge, als macròfags del sistema reticuloendotelial i al moll d'os. Se sap també que el contingut total de ferro en dones premenopàusiques és inferior al dels homes. Una dieta normal conté entre 15 mg i 20 mg de ferro i l'organisme n'absorbeix d'1 mg a 2mg al dia de la dieta, en concret al duodè. Les principals pèrdues de ferro es produeixen per la menstruació, per altres pèrdues hemàtiques i per la descamació de les mucoses intestinals. D'altra banda, l'organisme no té una manera específica i efectiva per excretar el ferro i, per això, és crítica la regulació de l'absorció del ferro que prové de la dieta a través del duodè. Un excés en l'absorció de ferro pot causar toxicitat i mort cel·lular. En condicions de normalitat fisiològica hi ha un balanç entre l'absorció de ferro, el transport i l'emmagatzemament.

### ***Avaluació de l'estat del ferro a l'organisme***

Els tests de laboratori per avaluar l'estat del ferro i el seu dèficit es podrien dividir en dos subgrups: els que avaluen la depleció de ferro de l'organisme i els que avaluen el reflex de la producció deficient de ferro als globus rojos. La combinació entre ambdós mètodes és òptima. La presència d'hemoglobina <13 g/dl en l'home i de <12 g/dl en la dona és definitiva d'anèmia segons l'OMS. Malgrat tot, pot aparèixer dèficit de ferro amb manifestacions clíniques evidents i tenir un nivell d'hemoglobina normal i altres paràmetres hematològics escassament alterats. Els pacients no anèmics, però en els quals apareix dèficit de ferro, solen queixar-se de fatiga (el ferro és essencial per als processos enzimàtics involucrats en el metabolisme oxidatiu). El paràmetre principal en l'avaluació de la deficiència de ferro sense anèmia és la ferritina. La ferritina és una proteïna d'emmagatzemament intracel·lular de ferro, i petites quantitats de la qual són secretades a la circulació i són fàcilment mesurables. Se sap que 1ng/ml de ferritina equival a 8 mg de ferro emmagatzemat. Però, la ferritina és, també, un reactant de fase aguda, per la qual cosa els seus nivells poden aparèixer falsament normals en presència d'inflamació. La transferrina és l'única proteïna transportadora de ferro que hi està lligada i, per tant, resulta un bon reflex de la disponibilitat de ferro en el moll de l'os. Algunes guies clíniques proposen que si existeix inflamació es consideri la transferrina a més de la ferritina. La mesura directa del ferro a la sang no és un paràmetre del tot fiable per avaluar-ne l'estat a l'organisme.

### ***Ferro, embaràs i postpart***

La dona en edat fèrtil és particularment susceptible a presentar dèficit de ferro, que no sempre deriva en anèmia. Un dels moments de particular susceptibilitat és l'embaràs i, en concret, durant el segon trimestre. El balanç en el metabolisme fèrric, per contra, és positiu durant el primer trimestre (en concret, les primeres deu setmanes gestacionals), ja que la dona no menstrua i encara no estan presents els increments en els requeriments de ferro. És a partir del segon trimestre en què aquests requeriments s'incrementen, especialment per l'augment de la massa eritrocitària maternal, el procés de síntesi placentària, el líquid amniòtic i l'organogènesi fetal (BOTHWELL 2000). A més, existeix una pèrdua hemàtica considerable durant el part que se segueix dels anomenats loquis puerperals.

Com és sabut, el dèficit de ferro és el dèficit nutricional de prevalença més gran al món, amb una prevalença i incidència elevades durant l'edat fèrtil de la dona (OMS 2001). La prevalença de dèficit de ferro durant la gestació en països industrialitzats oscil·la entre el 18% i el 40%, i en molts països s'opta per la suplementació oral (PENA-ROSAS [et al.] 2006).

### ***L'homeòstasi del ferro en el cervell***

El cervell d'un humà adult és relativament ric en ferro. Segons estudis d'autòpsies, la concentració més gran d'aquest oligoelement es troba en els nuclis globus pàl·lids, nucli roig, putamen i substància negra. Sembla que el contingut de ferro al cervell és baix en l'etapa neonatal i va incrementant-se a l'edat adulta fins a arribar a una xifra estable cap als 40 anys. En les cèl·lules cerebrals, la majoria del ferro es troba en els oligodendròcits igual que la transferrina. La recaptació de ferro per l'oligodendròcit està mitjançada per la ferritina.

### ***Efectes de la deficiència del ferro en el cervell i en el neurodesenvolupament***

El ferro està implicat en múltiples vies del sistema nerviós i, per tant, les repercussions de la seva deficiència poden ser múltiples. El cervell és especialment susceptible a l'emmagatzematge del ferro, ja que és cofactor de diversos enzims implicats en la neurotransmissió i intervé en el procés de mielinització. Hi ha diversos estudis que han relacionat l'acumulació de ferro en els oligodendròcits o en les neurones amb determinats dèficits neurològics. Els estudis realitzats en humans donen suport a les troballes dels realitzats prèviament en altres mamífers, i reflecteixen que la presència d'anèmia ferropènica en edats molt precoces està associada a un rendiment escolar baix (LOZOFF [et al.] 2000).

### ***Ferro i depressió***

Els estudis realitzats en població no puerperal respecte a la implicació del ferro en la depressió mostren resultats controvertits per la diversitat metodològica (MAES [et al.] 1996; HUNT [et al.] 1999; BAUNE [et al.] 2006; VAHDAT SHARIATPANAHI [et al.] 2007).



*Hipòtesi i objectius del  
treball de tesi*

## **4. HIPÒTESI I OBJECTIUS DEL TREBALL DE TESI**

### **4.1. Hipòtesi i objectius generals del treball**

#### **\*Hipòtesi general del treball de tesi**

Alteracions en determinats paràmetres biològics materns a les 48 hores del naixement es relacionen amb l'aparició de depressió en el postpart (DPP)

#### **\*Objectius generals del treball**

\*Analitzar si determinats marcadors biològics en la dona (anticossos i hormones tiroïdals) i mancances nutricionals (dèficit de ferro en estadi incipient) a les 48 hores del naixement s'associen amb la depressió postpart.

### **4.2. Hipòtesi i objectius del treball I**

#### **\*Hipòtesi del treball I**

El postpart és l'etapa en què es produeix la normalització dels múltiples canvis adaptatius hormonals i immunològics propis de l'embaràs. Existeix una vulnerabilitat incrementada pels fenòmens autoimmunitaris i inflamatoris de la glàndula tiroïdal, que poden produir alteracions diverses en la seva funcionalitat (oscil·lació ràpida de l'hipotiroïdisme a l'hipertiroïdisme) i l'increment dels anticossos antitiroïdals. És coneguda la implicació de les hormones tiroïdals en el sistema nerviós i l'efecte de les seves alteracions en l'estat anímic. D'altra banda, l'activació de la resposta autoimmunitària s'associa a l'increment de determinades interleucines que estan implicades en la regulació de l'humor. Per tot això, pensem que:

1. La presència d'un títol elevat d'anticossos anti-TPO a les 48 hores del postpart pot ser un factor predictiu de la DPP.
2. La presència d'alteracions en les hormones tiroïdals a les 48 hores del part pot ser un factor de risc de DPP.

### **\*Objectius del treball I**

1. Analitzar l'associació entre títols elevats d'autoanticossos antitiroïdals (Ac anti-TPO) a les 48 hores del part i la DPP.
2. Analitzar l'associació entre la presència d'alteracions de les hormones tiroïdals a les 48 hores del part i la DPP.

### **4.3. Hipòtesi i objectius del treball II**

#### **\*Hipòtesi del treball II**

És conegut el paper de determinats oligoelements en el sistema nerviós central, i també existeixen referències bibliogràfiques que impliquen la nutrició com a factor de risc de depressió en població no puerperal. El ferro és un d'aquests oligoelements essencials amb importants funcions en el sistema nerviós central i en la síntesi de les diferents monoamines que intervenen en la regulació de l'estat anímic. D'altra banda, la dona en edat fèrtil, i especialment a partir del segon trimestre de l'embaràs, és particularment vulnerable a presentar dèficit de ferro. Hi ha també evidència que estadis incipients de dèficit de ferro comporten conseqüències clíniques en població general. Per tot això, pensem que:

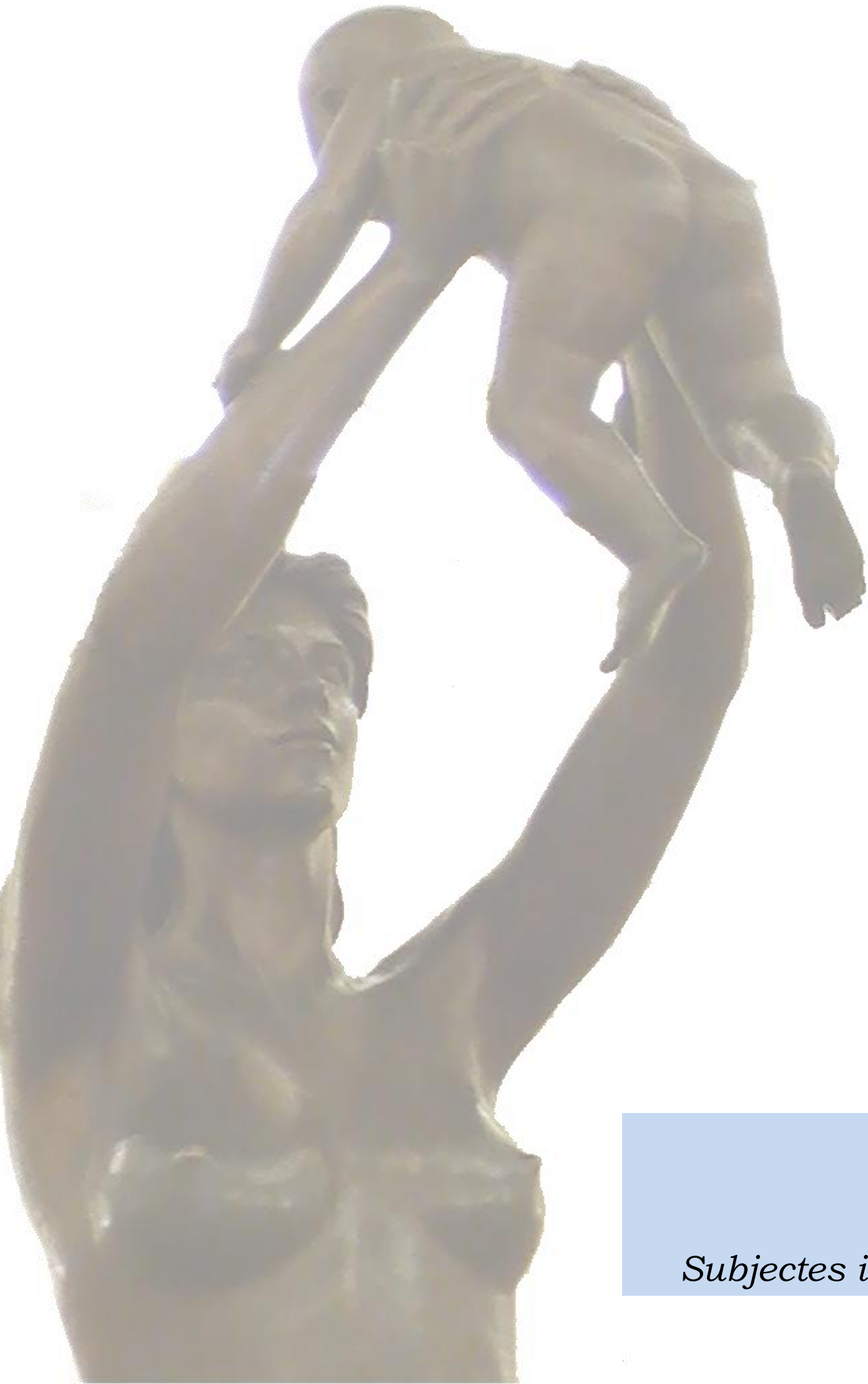
\* Les dones amb dèficit de ferro en estadis incipients a les 48 hores del part presentaran un risc incrementat de DPP.

#### **\*Objectius del treball II**

1. Analitzar l'associació entre la deficiència de ferro en estadis inicials durant les primeres 48 hores posteriors al part i la presència posterior de DPP.
2. Analitzar si la concentració de ferritina a les 48 hores és factor predictiu de DPP i un bon marcador de dèficit de ferro en el postpart.







*Subjectes i mètode*

## **5. SUBJECTES I MÈTODE**

### **5.1. Disseny i subjectes del treball de tesi**

#### ***\*Disseny del treball de tesi***

El present treball de tesi parteix d'un estudi multicèntric (IMIM-Hospital del Mar Clínic de Barcelona, Fundació Hospital Carlos Haya, Universitat de València-Hospital Clínic de València, Consorci Hospitalari Parc Taulí, Hospital de Sant Joan de Reus-Institut Pere Mata i Universitat de les Illes Balears-Hospital Son Dureta) de tipus observacional, prospectiu, realitzat en tres fases després del naixement del nadó: a les 48 hores (durant l'ingrés de la dona), a les 8 setmanes del naixement (visita de revisió puerperal de la dona) i a les 32 setmanes del naixement (visita a domicili o trucada telefònica). El disseny inicial de l'estudi multicèntric es va plantejar per avaluar l'associació de determinats gens amb la DPP.

#### ***\*Subjectes del treball de tesi***

##### ***Criteris d'inclusió de les participants***

Dones majors de 18 anys ateses en el moment del part en els centres participants des de desembre del 2003 fins a l'octubre del 2004 i que acceptin participar en l'estudi comentat prèvia lectura i signatura del consentiment informat.

##### ***Criteris d'exclusió generals***

- Antecedent d'episodi depressiu major durant l'embaràs que hagi requerit tractament psicofarmacològic o aplicació de teràpia electroconvulsiva.
- Antecedents d'altres patologies psiquiàtriques durant l'embaràs.
- Antecedent d'haver suspès tractament psicofarmacològic a causa de la gestació.
- Malaltia mèdica greu.
- Dones d'origen no caucàsic.
- Analfabetisme cultural.
- Mort del nounat.
- Part múltiple.

-Deficiències intel·lectuals o deteriorament cognitiu.

El nombre inicial total de la mostra va ser de 1.804 dones.

#### **\*Procediments ètics**

Els comitès ètics de cada hospital van aprovar el projecte d'estudi i les dones participants van donar el consentiment informant.

## **5.2. Subjectes i mètodes del treball I**

### **\*Subjectes**

Partint de la mostra total inicial de dones, es van excloure les dones que presentaven dades incompletes en els paràmetres bioquímics de la funció tiroïdal o de la presència d'anticossos peroxidasa a les 48 hores del part. El nombre de dones participants en el treball va ser de 1.053.

### **\*Variables sociodemogràfiques i obstètriques**

Es van escollir les variables socials, demogràfiques i obstètriques més representatives i que en estudis previs havien demostrat alguna associació amb la DPP. Totes aquestes variables es van recollir en el qüestionari administrat durant l'ingrés hospitalari de la mare pel part i consistien en: edat materna, nivell educatiu (escolaritat primària/secundària o universitària), estat ocupacional durant l'embaràs (actiu/inactiu), estat marital (soltera, casada, en parella, separada o vídua), i paritat (0,1,2-4,5-9).

### **\*Avaluació de la DPP**

Per tal d'avaluar els possibles casos de DPP, es va fer servir la versió validada a l'espanyol (GARCIA-ESTEVE [et al.] 2003) de l'escala de depressió postnatal d'Edimburg, EPDS (de l' anglès, *Edimburg Postnatal Depression Scale*), a les 48 hores del naixement, a les 8 setmanes i a les 32 setmanes del postpart. Les dones amb puntuacions >9 a l'EPDS van ser avaluades amb la versió de la DIGS (de l'anglès, *diagnostic interview for genetic studies*) validada a l'espanyol per Roca [et al.] (2007) per confirmar-les com a casos de depressió postpart.

### **Escala de depressió postnatal d'Edimburg (EPDS) (vegeu apèndix)**

L'escala de depressió postnatal d'Edimburg (Cox [et al.] 1987) consisteix en un qüestionari autoadministrat de 10 ítems en què es pretén avaluar

l'estat anímic de la dona durant la setmana prèvia i que serveix per al primer clivatge de DPP. Tot i ser de molta utilitat clínica, el seu ús no està protocol·litzat. Garcia-Esteve [et al.] (2003) van realitzar la validació a l'espanyol considerant que una puntuació superior a 10/11 podia ser un bon punt de tall per detectar els possibles casos de DPP, ja que aportava una sensibilitat del 79%, una especificitat del 95%, un valor predictiu positiu del 63,2% i un valor predictiu negatiu del 97,7%. Al treball de tesi es va considerar el punt de tall >9 per incrementar la sensibilitat en quasi un 100% i, per tant, poder detectar un nombre més gran de dones amb probable DPP (NAVARRO [et al.] 2007).

### ***DIGS (diagnostic interview for genetics studies) (vegeu apèndix)***

L'objectiu de la DIGS és obtenir el màxim d'informació respecte a la psicopatologia i funcionalitat de l'individu d'especial rellevància en els trastorns afectius i l'esquizofrènia. Consisteix en una entrevista semiestructurada que ha de ser realitzada per personal entrenat. Roca [et al.] (2007) van validar-la a l'espanyol i van trobar-hi un bon mètode d'identificació fenotípica per a estudis genètics en psiquiatria. En l'estudi present, es van realitzar algunes modificacions i es van introduir unes quantes preguntes més específiques de la DPP.

### ***\*Avaluació de la funció tiroïdal i dels anticossos antitiroïdals***

#### ***Mostra de sèrum i plasma***

Es va extreure una única mostra sanguínia a les 48 hores del part durant l'ingrés a la unitat d'obstetrícia, en dejú (entre les 8:00-9:00 h), i en un tub de 10 ml EDTA i 5 ml en tubs lliures d'anticoagulant. Ràpidament es va centrifugar la mostra per tal de separar plasma i sèrum, i immediatament es van congelar a -80C fins al seu ús, i es van analitzar simultàniament.

#### ***Determinació de les hormones tiroïdals i dels anticossos antitiroïdals***

Per valorar la funcionalitat de la tiroide es van considerar les hormones tiroestimulant (TSH) i tiroxina lliure (T4) i per valorar l'autoimmunitat tiroïdal es van considerar els anticossos antiperoxidasa (Ac anti-TPO). La determinació d'aquests paràmetres es va fer en sèrum, i es va usar la tècnica d'immunoassaig AxSYM system (Abbott, Madrid). Els valors considerats normals per a la T4 van ser entre 9,13-23,80 pmol/l i entre 0,49-4,67µIU/ml per a la TSH. Es va considerar positiva la presència

d'Ac anti-TPO si presentaven una concentració  $>27$  IU/ml (valor del tercer quartil en la nostra mostra).

#### **\*Determinació de proteïna C reactiva (PCR)**

Vam avaluar les concentracions plasmàtiques de proteïna C reactiva, ja que és un dels principals marcadors de resposta inflamatòria (PEPYS i HIRSCHFIELD 2003) i perquè està relacionada amb el trastorn depressiu en població general en algun estudi (HOWREN [et al.] 2009) i amb la tiroïditis (PEARCE [et al.] 2003). En concret, es va considerar normal un valor  $<3$  mg/l segons les referències de població general.

#### **\*Definició de disfunció tiroïdal**

Vam considerar com a disfunció tiroïdal la presència d'hipertiroïdisme (TSH  $< 0,49$   $\mu$ Lu/ml T4  $> 23,80$  pmol/l), hipertiroïdisme subclínic (TSH  $< 0,49$   $\mu$ IU/ml amb valors normals de T4), hipotiroïdisme (TSH  $>4,67$   $\mu$ IU/ml amb T4  $< 9,13$  pmol/l) i hipotiroïdisme subclínic (TSH  $>4,67$   $\mu$ IU/mL amb T4 dins del rang normal).

#### **\*Metodologia estadística**

Es va fer una primera anàlisi estadística de possibles variables predictores comparant entre els dos grups (deprimides/no deprimides), les variables socials, demogràfiques i biològiques anteriorment descrites. Es va usar l'estadístic no paramètric U de Mann-Whitney per a variables quantitatives entre els grups de cas (depressió) i control (no depressió), ja que moltes d'aquestes variables no seguien una distribució normal. El test  $X^2$  es va usar per comparar les variables categòriques qualitatives i es va aplicar una anàlisi *post hoc* quan era necessari determinar la categoria que s'associava a la variable independent. Posteriorment, es va crear un model logístic de regressió binària per a cada una de les variables predictores (PCR, T4, TSH, Ac anti-TPO, i Ac TPO+ i disfunció tiroïdal) i les variables demogràfiques que havien mostrat associació en la primera aproximació estadística (en concret, estar desocupada durant l'embaràs). Per avaluar l'associació entre DPP i la funció tiroïdal, la presència de PCR, el fet d'estar desocupada durant l'embaràs, es va realitzar un model de regressió logística multivariant. Es va aplicar l'estadístic de Hosmer i Lemeshow amb la finalitat de comprovar l'adequació de les proves anteriorment esmentades. Els resultats del model multivariant es van expressar amb l'estadístic de Wald i l'oportunitat relativa (OR) amb un interval de confiança del 95%. El nivell

de significació estadística es va donar com a  $p < 0,05$ . Les anàlisis estadístiques es van fer amb la versió 15,0 de l'SPSS.

### **5.3. Subjectes i mètode del treball II**

#### **\*Subjectes**

Partint de la mostra inicial de 1.804 dones, es van excloure les que podien presentar valors del metabolisme fèrric alterats per altres factors tals com la disfunció tiroïdal i la presència d'inflamació sistèmica definida per valors de proteïna C reactiva (PCR)  $\geq 101,16$  mg/l (percentil 90 de la mostra) i ferritina plasmàtica  $\geq 57,56$   $\mu$ l (percentil 90 de la mostra). També es van excloure les dones que no tenien les determinacions en sang complertes o les dades demogràfiques i obstètriques. Finalment, es van obtenir 729 dones.

#### **\*Avaluació de la DPP**

Va ser la mateixa que la del treball. Es va fer un primer clivatge de casos probables i es va utilitzar l'EPDS a les 8 i 32 setmanes, i es va aplicar la DIGS en les dones amb una puntuació  $> 9$  a l'EPDS per confirmar els casos de DPP.

#### **\*Avaluació dels paràmetres de dèficit fèrric**

Els paràmetres considerats per valorar el dèficit de ferro van ser el ferro, la ferritina, la transferrina i la saturació de transferrina. Tal com vam comentar al treball I de tesi, es va obtenir una única mostra sanguínia a les 48 hores del part i es va processar segons s'ha comentat. La determinació de ferritina es va realitzar a partir del sèrum mitjançant la tècnica d'immunoassaig Axsystem (Abbot, Madrid) i el ferro i la transferrina a partir del plasma, usant els procediments descrits per l'equip Dimension AR (Dade Behring). El càlcul de saturació de transferrina es va fer d'acord amb el mètode descrit per Fairbanks i Klee (1999). Es van usar els valors de referència per a dones en edat fèrtil i aquests van ser: ferritina (6,9-282,5  $\mu$ g/l), ferro (9,80-19,90  $\mu$ mol/l) i transferrina (2,0-4,0 g/l).

#### **\*Definicions de deficiència de ferro**

Es va definir la *deficiència de ferro en estadi precoç* com a *depleció dels dipòsits de ferro i deficiència marginal de ferro*. La depleció dels dipòsits de ferro es va considerar quan la concentració sèrica estava per sota de

<12 µg/l i la deficiència marginal de ferro quan a més d'una ferritina sèrica <12 µg/l s'afegia una saturació de transferrina <16%. Aquestes dues classificacions estan basades en descripcions prèviament publicades respecte al dèficit de ferro en població general (The World Health Organisation 2001). En el nostre treball, es va considerar un altre punt de tall per a la concentració de ferritina, atenent el percentil 10 de la mostra, que equivalia a una concentració de <7,26 µg/l.

#### ***\*Avaluació dels paràmetres inflamatoris***

Igual que en el primer treball, es va determinar la proteïna C reactiva en plasma com a marcador de resposta inflamatòria i es va considerar un valor normal si <3 mg/l.

#### ***\*Avaluació de les variables demogràfiques i obstètriques***

Les variables obstètriques i demogràfiques es van obtenir durant l'ingrés de la dona a l'hospital. Es van considerar les variables demogràfiques següents: edat materna, estat marital (amb/sense parella), estat ocupacional durant la gestació (ocupada/desocupada), nivell educatiu (primària, secundària o universitària). Quant a variables obstètriques, es van determinar: tipus de lactància (materna/artificial/mixta), part per cesària (sí/no) i paritat (0,1,2-4,5-9).

#### ***\*Metodologia estadística***

Es va realitzar una primera anàlisi estadística que pretenia comparar les variables demogràfiques, obstètriques i biològiques (ferro, ferritina, saturació transferrina, transferrina, PCR, depleció de dipòsits de ferro i deficiència marginal de ferro) entre el grup de dones deprimides i el de dones no deprimides. Es van usar proves no paramètriques (test U Mann Whitney) per tal de comparar les variables quantitatives, ja que no presentaven una distribució normal. Per comparar les variables categòriques qualitatives es va fer servir l'estadístic  $X^2$ .

Es va estudiar una col·linealitat probable entre els marcadors del metabolisme fèrric i els marcadors d'inflamació mitjançant la correlació d'Spearman.

Considerant les possibles variables predictores, es va crear un model de regressió logística binària per a cada una; en concret, PCR, ferro, ferritina, transferrina, saturació de transferrina i estat ocupacional durant la gestació. Segons el criteri de deficiència de ferro considerat, segons el qual, recordem, el valor de la concentració de ferritina diferia (<12 µg/l

per a l'OMS i  $<7,26 \mu\text{g/l}$  segons el percentil 10 de la nostra mostra), es van crear dos models multivariats de regressió logística per valorar l'associació entre la DPP i els paràmetres de risc del metabolisme fèrric (ferritina i saturació de transferrina), la PCR, com a paràmetre inflamatori i l'estat ocupacional durant la gestació. Es va aplicar l'estadístic de Hosmer i Lemeshow amb la finalitat de comprovar l'adequació de les proves anteriorment esmentades. Els resultats del model multivariant es van expressar amb l'estadístic de Wald i la seva oportunitat relativa (OR) amb un interval de confiança del 95%. El nivell de significació estadística es va donar com a  $p < 0,05$ . Les anàlisi estadístiques es van fer usant la versió 15.0 de l'SPSS.

El valor predictiu de la ferritina respecte a la DPP es va calcular d'acord el mètode descrit per Sackett [et al.] (2001).





## 6. RESULTATS I DISCUSSIÓ DEL TREBALL DE TESI

### 6.1. Resultats i discussió del treball I

#### **Resultats**

La incidència de disfunció tiroïdal en la mostra va resultar de 7,7% i no van aparèixer diferències en els valors mitjans de les hormones tiroïdals i els anticossos antiperoxidasa entre les dones amb DPP i les dones sense DPP. El percentatge de dones amb títols elevats d'anticossos antiperoxidasa va ser similar als dos grups. Únicament cridava l'atenció que el grup de dones amb títols elevats d'AC anti-TPO presentava hipotiroïdisme subclínic, però aquesta troballa no mostrava cap associació amb la DPP. Els valors de la PCR estaven per damunt del valor normal segons els rangs de referència però no es van apreciar diferències entre el grup de dones control i el grup de dones amb DPP. Existia una diferència significativament estadística en la distribució de l'estat ocupacional durant l'embaràs entre ambdós grups, de manera que el grup de les dones deprimides presentava més incidència de baixa laboral prenatal ( $p=0,012$ ). En realitzar l'anàlisi estadística multivariada amb les variables que diferien en la primera aproximació estadística (estar ocupada durant la gestació) i els paràmetres bioquímics T4, TSH, AC anti-TPO i PCR no es va trobar una associació significativa entre depressió postpart i disfunció tiroïdal (entesa com a alteracions en les hormones tiroïdals o aparició de titulació elevada d'Ac anti-TPO) i, en canvi, sí que va aparèixer una associació entre la DPP i estar desocupada (de baixa laboral) durant l'embaràs (OR 2,44, 95% IC 1,37-4,30,  $p=0,002$ ).

#### **Discussió**

La nostra hipòtesi inicial era que les alteracions de la funció tiroïdal o elevació dels Ac anti-TPO a les 48 hores del naixement s'associarien amb la DPP i, per tant, la determinació d'aquests paràmetres bioquímics podria ser un marcador de risc per a la DPP.

Per tal d'elaborar aquesta hipòtesi ens vam basar en diferents punts i estudis.

En primer lloc, hi ha nombrosos estudis realitzats en població general que mostren l'associació entre depressió i alteracions en el perfil

hormonal de la tiroide; l'hipotiroïdisme s'associa a la depressió resistent al tractament antidepressiu convencional i se sap que l'administració exògena de T4 fa incrementar l'activitat de la 5-hidroxitriptamina, i redueix els símptomes depressius (HICKIE *et al.* 1996). Hi ha investigacions que proposen que petites variacions fins i tot en els valors normals de les hormones tiroïdals en pacients afectes de depressió poden tenir efectes considerables en la funcionalitat cerebral i, per tant, empitjorar la simptomatologia clínica depressiva (BAHLS i DE CARVALHO 2004). D'altra banda, els fenòmens autoimmunitaris fan que s'activin components de la resposta inflamatòria, tals com determinades interleucines que interfereixen en el sistema nerviós propicien símptomes com astènia, alteracions del ritme del son, irritabilitat i altres símptomes que defineixen el trastorn depressiu (HARRIS *et al.* 1992). Hi ha estudis previs en població femenina perimenopàusica que demostren l'associació entre l'aparició d'un increment d'anticossos Ac anti-TPO i depressió (POP *et al.* 1998).

Però, els resultats obtinguts en el nostre estudi no permeten afirmar la nostra hipòtesi i no trobem cap associació entre la DPP i l'alteració de les hormones tiroïdals o l'aparició de valors elevats dels Ac anti-TPO. Les nostres troballes són concordants amb estudis previs al nostre (LAZARUS *et al.* 1997; KENT *et al.* 1999; LUCAS *et al.* 2001; ORETTI *et al.* 2003) però contràries a altres que sí han trobat associació entre marcadors de disfunció tiroïdal i DPP (HARRIS *et al.* 1992; KUIJPENS *et al.* 2001; PREMAWARDHANA *et al.* 2004; MCCOY *et al.* 2008; PLAZA *et al.* 2009). Hi ha bibliografia que es refereix a l'associació entre DPP i l'aparició d'Ac anti-TPO durant l'embaràs (POP *et al.* 1993; HARRIS *et al.* 1992). Tal com podem apreciar, existeixen resultats controvertits respecte a la relació entre disfunció tiroïdal i DPP. Cal destacar que existeixen moltes diferències metodològiques entre els diversos estudis realitzats prèviament i el nostre. Alguns estudis usen l'EPDS o escales similars centrades en les particularitats del postpart (HARRIS *et al.* 1992; KUIJPENS *et al.* 2001; ORETTI *et al.* 2003; MCCOY *et al.* 2008) i, en canvi, altres fan ús dels criteris clínics per a la depressió major (KENT *et al.* 1999; LUCAS *et al.* 2001; PLAZA *et al.* 2009). Alguns estudis no han tingut en consideració el factor ètnic (HARRIS *et al.* 1992; KUIJPENS *et al.* 2001; ORETTI *et al.* 2003; MCCOY *et al.* 2008) i l'aparició de trastorns psiquiàtrics durant l'embaràs com a criteri d'exclusió (HARRIS *et al.* 1992; KENT *et al.* 1999; LUCAS *et al.* 2001; ORETTI *et al.* 2003). Existeix també variabilitat quant al període considerat del postpart i en alguns estudis s'inclou l'avaluació durant la gestació i en altres no.

Pensem que el nostre treball presenta els punts forts i les aportacions següents: es tracta d'una mostra gran de dones que presenten uniformitat ètnica (ja que un dels criteris d'exclusió era no ser d'origen caucàsic) i amb la particularitat que també s'han exclòs les dones amb antecedents de depressió durant la gestació. Hem fet servir una escala per al cribatge de DPP que preveu els canvis fisiològics del postpart. Per contra, trobem que hi ha els següents punts febles: en primer lloc, només hem fet una única determinació plasmàtica en el postpart immediat i tampoc hem avaluat l'estat hormonal ni autoimmunitari durant la gestació. Val a dir que preteníem buscar marcadors de fàcil aplicació i poc costosos que ens possessin en alerta respecte a possibles factors de risc per a la DPP en un moment precoç del postpart, i és per això que es va considerar la determinació dels paràmetres hormonals i bioquímics a les 48 hores. Una altre aspecte que no hem considerat és l'avaluació bioquímica prenatal ni la recollida específica de trastorns tiroïdals o autoimmunitaris previs a la gestació.

Probablement el resultat contrari a la nostra hipòtesi inicial es pot veure influenciat pel fet que moltes de les alteracions tant hormonals com dels anticossos antitiroïdals poden tardar setmanes a aparèixer; de fet, es considera que en la tiroïditis postpart, per exemple, s'aconsegueix el pic màxim d'Ac anti-TPO entre la setmana 5 i 6 i que algunes de les alteracions descrites poden presentar-se al cap d'un any del part (AMINO 1992).

Ja per acabar la discussió del primer treball de tesi, ens agradaria comentar que tot i que no trobem cap associació entre la PCR i la DPP, els valors elevats d'aquesta proteïna a les 48 hores del part són completament concordants amb la resposta inflamatòria pròpia del part i les hores successives (MATEOS GONZÁLEZ [et al.] 2009).

## **6.2. Resultats i discussió del treball II**

### **Resultats**

Els valors dels paràmetres del metabolisme fèrric en la mostra total de dones estaven dins de la normalitat excepte la concentració de ferro i la saturació de transferrina, discretament per sota del límit de valor baix. Tot i haver exclòs els casos d'inflamació severa, la concentració de la PCR va resultar >3 mg/l. Del total de la mostra, un 24,7% de les dones

acompleixen criteris de depleció de ferro i un 14% compleixen criteris de deficiència de ferro. El grup de dones deprimides presenta un percentatge estadísticament superior respecte al grup control (38,5% contra 23,3%;  $p=0,007$ ) de depleció en ferro.

Els dos grups (DPP i control) presentaven mitjanes de ferritina en el rang normal, però el grup de dones deprimides presentava concentracions més baixes respecte al grup de no DPP de manera estadísticament significativa ( $15,4 \pm 12,7 \mu\text{g/l}$  contra  $21,6 \pm 13,5 \mu\text{g/l}$ ;  $p=0,002$ ). Després de realitzar l'anàlisi de regressió multivariada considerant les variables que diferien entre els dos grups en una primera anàlisi estadística (estar en actiu durant l'embaràs) i els paràmetres del metabolisme del ferro, es va trobar que la ferritina era l'únic marcador associat a la DPP i que el fet d'estar desocupada durant la gestació s'associava amb la DPP (OR=2,11, 95% IC=1,22-3,64); tant si el punt de tall en la concentració de la ferritina era  $<12 \mu\text{g/l}$  (OMS, 2001) (OR=2,30, 95% IC=1,29-4,10) com si era  $<7,26 \mu\text{g/l}$  (percentil  $<10$  dels valors de la nostra mostra) (OR=3,73, 95% IC=1,84-7,56). Atenent que la ferritina era l'únic paràmetre del metabolisme fèrric que mostrava una associació amb la DPP, es va avaluar si les concentracions de ferritina en el postpart immediat eren predictores de la DPP. Considerant els nivells de ferritina  $<12 \mu\text{g/l}$ , la sensibilitat (és a dir, la probabilitat de classificar de manera correcta una pacient) era del 38,5% (95% CI:26,9-51,4) i l'especificitat (probabilitat de classificar els controls de manera correcta) era de 76,7% (95% CI:73,2-79,8). En canvi, si es considerava que els nivells de ferritina eren  $<7,26 \mu\text{g/l}$ , la sensibilitat disminuïa a 21,9% (95% CI:12,9-34,3) i l'especificitat a 91,2% (95% CI:88,7-93,2).

## **Discussió**

La nostra hipòtesi inicial era que estadis precoços de deficiència de ferro (previs a l'anèmia) estarien associats a la DPP i que, per tant, el cribatge de l'estat fèrric en el postpart podria tenir utilitat quant a detecció de dones en risc de DPP i també valorar mesures preventives.

El ferro és un micronutrient essencial per a diverses funcions de l'organisme (BEARD [et al.] 1990). Intervé en el procés de mielinització del sistema nerviós i és, per tant, indispensable en les etapes del neurodesenvolupament (LOZOFF [et al.] 2000). D'altra banda, està implicat en la síntesi de les monoamines que intervenen en la regulació de l'estat anímic; se sap que és cofactor de l'enzim triptòfan hidroxilasa (síntesi de la serotonina), tirosina hidroxilasa (síntesi de dopamina i

noradrenalina) i de la monoamino-oxidasa. Per tant, el sistema de la dopamina, serotonina i noradrenalina són altament sensibles al dèficit del ferro (BEARD i HAN 2009; BEARD 2003). La deficiència nutricional més comuna en la dona en l'àmbit mundial és la del ferro. En concret, la dona és particularment vulnerable durant l'etapa fèrtil, a causa de la menstruació, però també durant l'embaràs i el postpart immediat. Cap al final del segon trimestre de l'embaràs la demanda de ferro s'incrementa per diverses raons; en primer lloc, augmenta la massa eritrocitària en la mare i el ferro és necessari per a l'organogènesi fetal i la formació de placenta. A més, existeix una pèrdua hemàtica associada al mateix procés del part i derivada també dels loquis durant les primeres setmanes que segueixen el part (SCHOLL 2005; BOTHWELL [et al.] 2000). Precisament per la importància del ferro en el sistema nerviós central, la seva implicació en la síntesi i el metabolisme de les amines reguladores de l'estat anímic i la vulnerabilitat que té la dona al final de l'embaràs a presentar dèficit d'aquest oligoelement, hem proposat l'associació entre DPP i estadiatges deficitaris de ferro que no impliquin el grau més sever, el de l'anèmia ferropènica. Hi ha estudis en població general que troben implicacions clíniques derivades d'estadis molt incipients de dèficit de ferro (VERDON [et al.] 2003; BROWNLIE [et al.] 2002; RANGAN [et al.] 1998).

Els resultats del nostre treball corroboren la hipòtesi inicial i que l'únic paràmetre fèrric associat amb DPP és la ferritina, però amb una matisació: l'efecte de la resposta inflamatòria del postpart. Tal com hem comentat, la concentració mitjana de ferritina està dins de la normalitat tant en la mostra total de les dones, com en cada un dels dos grups; però el grup de les dones deprimides presenta concentracions menors de ferritina respecte al de dones no deprimides i també un percentatge més gran de dones que aconsegueixen criteris de depleció de les reserves de ferro respecte al grup de no deprimides. La ferritina i el ferro són dos paràmetres que s'alteren en la resposta inflamatòria. En concret, presenta un descens i la ferritina un increment de valors. Aquest fet és completament concordant amb les troballes del nostre treball. També concorda amb els valors elevats de PCR i la correlació entre ferritina i PCR. El mecanisme del part implica manipulació i distensió de teixits, que són els responsables d'engegar una resposta inflamatòria que pot tardar 2o 3 dies a normalitzar-se (MATEOS GONZALEZ [et al.] 2009; KRAFFT [et al.] 2003). Per tot això, per aquesta resposta inflamatòria derivada del procés del part, pensem que la ferritina presenta valors falsament elevats i que, per tant, la nostra hipòtesi inicial resulta verificada. La ferritina és un dels paràmetres més fiables i més

econòmics per determinar el dèficit de ferro en estadis incipients, en concret dels dipòsits en població general (BERMEJO i GARCIA-LÓPEZ 2009). Dissortadament, no existeix encara un paràmetre específic que avaluï l'estat fèrric en el context de resposta inflamatòria i, encara així, la ferritina és un dels marcadors més usats i relativament fiables (BEARD [*et al.*] 2006). Tampoc existeix un paràmetre específic i de fàcil aplicació clínica que salvi totes les particularitats de l'embaràs ni del postpart (KRAFFT [*et al.*] 2003). Hi ha autors que proposen la mesura del receptor sèric de la transferrina com a paràmetre bioquímic avaluador de l'estat del ferro durant l'embaràs, tot i que és un mètode d'alt cost econòmic (AKESSON [*et al.*] 1998); En el nostre estudi, trobem que la determinació de ferritina és un mètode amb alta especificitat relativa.

Existeixen treballs en què s'ha intentat estudiar la possible associació entre el dèficit de ferro i la depressió en la població general. Els resultats són contradictoris i hi ha diverses causes que expliquen la disparitat en el resultat: no tots fan servir els mateixos marcadors de dèficit fèrric i, a més, la població és heterogènia quant a edat i sexe, i severitat del quadre depressiu. Hi ha autors que troben concentracions de ferritina elevades en pacients ingressats per depressió amb trets melancòlics i expliquen aquest resultat com a efecte de processos inflamatoris associats a la depressió (MAES [*et al.*] 1996) i altres que troben l'associació entre nivells de ferritina baixos i depressió en una mostra de dones joves estudiants (VAHDAT SHARIATPANAHI [*et al.*] 2007). En canvi, altres no han trobat associació entre depressió i dèficit de ferro en dones premenopaúsiques (HUNT i PENLAND 1999) o en pacients sèniors que presentaven simptomatologia depressiva moderada (BAUNE [*et al.*] 2005). Hi ha estudis que troben associació entre la DPP i determinats dèficits nutricionals, entre els quals, el ferro, però amb molta heterogeneïtat metodològica (LEUNG i KAPLAN 2009). En canvi, pocs estudis se centren en l'avaluació del dèficit de ferro i la depressió postpart. Hi ha un estudi realitzat per Beard [*et al.*] (2005) que presenta un disseny prospectiu i a doble cec realitzat en una mostra de dones de Sud-àfrica que reben teràpia suplementària amb ferro durant el postpart i que troba associació entre la presència d'anèmia ferropènica, ansietat, símptomes depressius i disfunció cognitiva. Partint del mateix treball que hem esmentat anteriorment, trobem que les dones que presenten anèmia ferropènica evidencien una interrelació mare-nadó pobra, la qual millora en administrar teràpia d'implementació fèrrica (MURRAY-KOLB i BEARD 2009; PÉREZ [*et al.*] 2005).

El nostre treball aporta diversos aspectes particulars i nous; primer de tot i fins on sabem, és el primer treball que avalua l'associació de dèficit de ferro en estadiatges inicials i la DPP en una mostra relativament gran de dones en el postpart i amb homogeneïtat racial. Un altre punt destacat del treball és que la mostra prové d'un país en què, afortunadament, existeix un control obstètric de l'estat fèrric durant l'embaràs i en què l'accés a una alimentació sana i adequada no és difícil. Existeixen, emperò, unes quantes limitacions gens menyspreables: només consta una única determinació sanguínia a les 48 hores del naixement, l'estat nutricional i fèrric matern durant l'embaràs no s'ha registrat i tampoc coneixem quines han estat les dones que han rebut suplementos de ferro durant l'embaràs. Tot i que es tracta d'un estudi associatiu i observacional, ens sembla molt interessant la implicació clínica que podria tenir aquest treball, ja que, si es confirma en estudis posteriors i amb una metodologia més afinada, la ferritina resultaria un mètode de fàcil aplicació i econòmic per determinar les dones amb risc incrementat de DPP. A més, el nostre estudi reforça la implicació de la nutrició i de certs oligoelements en l'aparició de simptomatologia afectiva que evidencien la necessitat d'intervencions educatives i preventives en la població gestant i fins i tot preconcepcional.

### **6.3. Discussió i resultats globals**

La prevalença de la DPP en els treballs I i II està al voltant del 8% o 9% a les 8 i 32 setmanes del naixement. Aquests resultats són similars als realitzats prèviament per Sanjuan [et al.] (2008) i al d'O'Hara (2009); tots dos estudis provenen de països desenvolupats i consideren un període de temps similar en el postpart. La nostra incidència difereix d'altres estudis (CRAIG i HOWARD 2004; BECK 2001). Tal com hem comentat anteriorment (MARCUS 2009), no existeix un consens en la definició temporal de la DPP i, per això, la seva prevalença resulta variable. Tant en el treball I com en el II, no hem trobat associació entre l'edat materna, la convivència amb parella, i el nivell educatiu. Els nostres resultats difereixen d'altres estudis en què apareix una associació entre DPP i nivell educatiu baix en la mare (KHEIRABADI [et al.] 2009; INANDI [et al.] 2002), tot i que aquests dos estudis esmentats estan realitzats en països en vies de desenvolupament, i, per tant, poden existir altres factors confusibles tals com la pobresa. En canvi, hem trobat associació entre el fet d'estar de baixa laboral durant la gestació i la DPP. Existeixen treballs

previs en què la DPP apareix associada al fet d'estar de baixa laboral durant el postpart (CHEN 2001; POSMONTIER 2008) però fins on sabem, cap de previ en què s' hagi replicat el nostre resultat. Una possible explicació a aquesta observació podria ser que les dones que estan en actiu, per definició, no tenen cap dolença que interfereixi amb la funcionalitat habitual, i parteixen, per tant, d'una sensació millor d'estat general i més autoestima; a més, el fet d'estar de baixa té, molts cops, repercussions econòmiques adverses. Però, cal més estudis i amb un disseny més acurat, estès a l'embaràs per corroborar els nostres resultats.

Tant el treball I com el II estudien l'associació de marcadors biològics (fT4, TSH, Ac anti-TPO, ferro, ferritina, transferrina) i la DPP en postpart immediat (48 hores del naixement). Tal com hem comentat anteriorment, a les 48 hores del naixement, persisteix encara la resposta inflamatòria pròpia del procés del part que pot alterar els resultats dels marcadors relacionats amb la resposta inflamatòria i, a més, és encara un moment que molts dels processos de normalització de les múltiples adaptacions fisiològiques, entre les quals, la immunològica, no s'han activat. Per això, pensem que en futurs estudis seria interessant incloure la determinació dels marcadors biològics en moments més avançats del postpart, en què la resposta inflamatòria es presenti més atenuada i en què molts dels mecanismes activats durant l'embaràs s'hagin normalitzat. Tot i això, trobem que la determinació de la ferritina en el postpart immediat podria ser un bon marcador de risc per a la DPP. Si aquesta troballa es corroborés, podria ser considerada com una eina de fàcil aplicació (innòcua i durant l'ingrés a l'hospital) en la detecció de dones amb una susceptibilitat incrementada per a DPP.

Les aportacions del segon treball de tesi ens semblen particularment interessants en molts aspectes, a més del que s'ha comentat anteriorment, ja que corroboren les implicacions clíniques del dèficit de ferro en estadis incipients, en el qual encara no apareix anèmia, i, en definitiva, la importància de factors nutricionals en l'aparició de DPP. Pensem que cal més treballs que confirmin la nostra troballa i especialment que vagin adreçats a la detecció i al tractament precoços durant l'embaràs. A partir del segon trimestre de gestació, i per moltes causes que ja hem esmentat, la dona és susceptible a presentar dèficit de ferro, i en el moment del postpart immediat aquesta susceptibilitat s'incrementa per les pèrdues sanguínies associades. En el nostre medi, i fins on sabem, durant l'embaràs, es determinen de manera rutinària



paràmetres hematològics entre els quals no sol constar la ferritina. Si els nostres resultats es confirmessin en estudis successius, podria ser interessant incloure aquest paràmetre en el protocol general de determinacions hematològiques durant l'embaràs.



*Conclusions globals del  
treball de tesi*

## **7. CONCLUSIONS GLOBALES DEL TREBALL DE TESI**

### **7.1. Conclusions del treball I**

- \* Contràriament a la hipòtesi inicial plantejada, no existeix associació entre els valors de la TSH, la T4 i els Ac anti-TPO a les 48 hores i la presència de depressió postpart; i, per tant, aquests paràmetres no resulten bons marcadors biològics de risc per a la DPP mesurats en el postpart immediat.
- \* No apareix tampoc una relació entre DPP i resposta inflamatòria mesurada per la PCR, tot i que els valors d'aquesta proteïna es presenten elevats per la pròpia resposta inflamatòria del part.

### **7.2. Conclusions del treball II**

- \* Existeix una interferència de la resposta inflamatòria originada pel procés del part en els valors dels paràmetres del metabolisme fèrric, i això explica els valors mitjans de la ferritina en el rang de la normalitat i els de ferro per sota del rang normal. Però, malgrat això, es corrobora la nostra hipòtesi inicial segons la qual proposàvem que la deficiència de ferro perinatal s'associa a DPP i és, per tant, un factor de risc.
- \* La ferritina és l'únic paràmetre que presenta associació amb la DPP, i en el nostre treball té un bon valor predictiu com a factor de risc per a DPP.
- \* Tot i que el nostre treball és de caire descriptiu i, per tant, només parlem d'associacions, la determinació de ferritina a les 48 hores del part podria ser un mètode relativament econòmic i incruent per detectar les dones amb increment de risc per a DPP.

### **7.3. Conclusions generals de la tesi**

Les troballes del nostre estudi són concordants amb la teoria actual respecte a l'etiologia de la DPP, segons la qual no existeix una única causa que expliqui la DPP i en la qual estan implicades tant causes

d'origen biològic com psicosocial; tant en el treball I com en el II, existeix associació entre la DPP i l'estat ocupacional de la mare durant l'embaràs (variable psicosocial), però també en el segon treball apareix una associació entre els nivells de ferritina a les 48 hores del naixement (variable biològica) i la DPP. Tot i que cal més estudis per confirmar aquestes troballes, si així fos, són dos variables fàcils de determinar i que, un cop conegudes, ens podrien aplicar estratègies preventives.



*Bibliografia*

## 8. BIBLIOGRAFIA

Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M (1998): Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 68:1241-1246.

Amino N (1982): Autoimmune thyroid diseases]. *Horumon To Rinsho* 30:529-543.

Areias ME, Kumar R, Barros H, Figueiredo E (1996): Correlates of postnatal depression in mothers and fathers. *Br J Psychiatry* 169:36-41.

American psychiatry association (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorder (DSM- IV). APA

Bahls SC, de Carvalho GA (2004): The relation between thyroid function and depression: a review]. *Rev Bras Psiquiatr* 26:41-49.

Ballard CG, Davis R, Cullen PC, Mohan RN, Dean C (1994): Prevalence of postnatal psychiatric morbidity in mothers and fathers. *Br J Psychiatry* 164:782-788.

Baune BT, Eckardstein A, Berger K (2006): Lack of association between iron metabolism and depressive mood in an elderly general population. *Int Psychogeriatr* 18:437-444.

Beard J (2003): Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 133:1468S-72S.

Beard J, Han O (2009): Systemic iron status. *Biochim Biophys Acta* 1790:584-588.

Beard JL, Borel MJ, Derr J (1990): Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 52:813-819.

Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L [et al.] (2005): Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr* 135:267-272.

Beard JL, Murray-Kolb LE, Rosales FJ, Solomons NW, Angelilli ML (2006): Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am J Clin Nutr* 84:1498-1505.

Beck CT (2001): Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res* 50:275-285.

Bermejo F, Garcia-Lopez S (2009): A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 15:4638-4643.

Bina R (2008): The impact of cultural factors upon postpartum depression: a literature review. *Health Care Women Int* 29:568-592.

Bloch M, Daly RC, Rubinow DR (2003): Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry* 44:234-246.

Bloch M, Rubinow DR, Schmidt PJ, Lotsikas A, Chrousos GP, Cizza G (2005): Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. *J Clin Endocrinol Metab* 90:695-699.

Bodnar LM, Wisner KL (2005): Nutrition and depression: implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol Psychiatry* 58:679-685.

Bothwell TH (2000): Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 72:257S-264S.

Boyce P, Hickie I, Parker G (1991): Parents, partners or personality? Risk factors for post-natal depression. *J Affect Disord* 21:245-255.

Boyce P, Parker G, Barnett B, Cooney M, Smith F (1991): Personality as a vulnerability factor to depression. *Br J Psychiatry* 159:106-114.

Brockington I (2004): Diagnosis and management of post-partum disorders: a review. *World Psychiatry* 3:89-95.

Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD (2002): Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 75:734-742.

Brummelte S, Galea LA (2009): Depression during pregnancy and postpartum: Contribution of stress and ovarian hormones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.

Buist A, Barnett B (1995): Childhood sexual abuse: a risk factor for postpartum depression? *Aust N Z J Psychiatry* 29:604-608.

Burt VK, Quezada V (2009): Mood disorders in women: focus on reproductive psychiatry in the 21st century--Motherisk update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 16:e6-e14.

Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C [et al.] (2004): The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 4:25.

Carter CS, Altemus M, Chrousos GP (2001): Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Prog Brain Res* 133:241-249.

Choi Y, Bishai D, Minkovitz CS (2009): Multiple births are a risk factor for postpartum maternal depressive symptoms. *Pediatrics* 123:1147-1154.

Cook J (1999): The nutritional assessment of iron status. *Arch Latinoam Nutr* 49:11S-14S.

Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL (2003): Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 133:4139-4142.

Costas J, Carrera N, Dominguez E, Vilella E, Martorell L, Valero J [et al.] (2009): A common haplotype of DRD3 affected by recent positive selection is associated with protection from schizophrenia. *Hum Genet* 124:607-613.

Cox JL, Holden JM, Sagovsky R (1987): Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 150:782-786.

Craig M, Howard L (2009): Postnatal depression. *Clin Evid (Online)* 2009:1407.

De Meeus JB, Pourrat O, Gombert J, Magnin G (1998): C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 25:9-11.

Dennis CL, McQueen K (2009): The relationship between infant-feeding outcomes and postpartum depression: a qualitative systematic review. *Pediatrics* 123:e736-51.

Dimitrovsky L, Levy-Shiff R, Schattner-Zanany I (2002): Dimensions of depression and perfectionism in pregnant and nonpregnant women: their levels and interrelationships and their relationship to marital satisfaction. *J Psychol* 136:631-646.

Eberhard-Gran M, Eskild A, Tambs K, Samuelsen SO, Opjordsmoen S (2002): Depression in postpartum and non-postpartum women: prevalence and risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 106:426-433.

Eftekhari MH, Keshavarz SA, Jalali M, Elguero E, Eshraghian MR, Simondon KB (2006): The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Asia Pac J Clin Nutr* 15:50-55.

Fairbanks, V, Klee G (1999): Biochemical aspects of haematology. A: Burtis C, Aswood E (ed.), *Tierz Textbook of clinical Chemistry*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1698-1705.



Faisal-Cury A, Tedesco JJ, Kahhale S, Menezes PR, Zugaib M (2004): *Womens Ment Health* 7:123-131.

Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ [et al.] (1986): Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 145:657-663.

Freeman MP (2006): Omega-3 fatty acids and perinatal depression: a review of the literature and recommendations for future research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75:291-297.

Friedman SH, Resnick PJ (2009): Postpartum depression: an update. *Womens Health (Lond Engl)* 5:287-295.

Garcia-Esteve L, Ascaso C, Ojuel J, Navarro P (2003): Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers. *J Affect Disord* 75:71-76.

Gunlicks ML, Weissman MM (2008): Change in child psychopathology with improvement in parental depression: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:379-389.

Haggerty JJ,Jr, Evans DL, Golden RN, Pedersen CA, Simon JS, Nemeroff CB (1990): The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 27:51-60.

Harris B (1999): Postpartum depression and thyroid antibody status. *Thyroid* 9:699-703.

Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG [et al.] (1992): Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 305:152-156.

Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W (1996): Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry* 30:246-252.

Homish GG, Cornelius JR, Richardson GA, Day NL (2004): Antenatal risk factors associated with postpartum comorbid alcohol use and depressive symptomatology. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1242-1248.

Hosli I, Zanetti-Daellenbach R, Holzgreve W, Lapaire O (2007): Role of omega 3-fatty acids and multivitamins in gestation. *J Perinat Med* 35 Suppl 1:S19-24.

Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 71:171-186.

Hunt JR, Penland JG (1999): Iron status and depression in premenopausal women: an MMPI study. Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Behav Med* 25:62-68.

Inandi T, Elci OC, Ozturk A, Egri M, Polat A, Sahin TK (2002): Risk factors for depression in postnatal first year, in eastern Turkey. *Int J Epidemiol* 31:1201-1207.

Jackson AP (1999): The effects of nonresident father involvement on single black mothers and their young children. *Soc Work* 44:156-166.

Jameson, J ,Weetman A (2002): Trastornos de la glándula tiroides. A: *Harrison T. R. Principios de Medicina interna*,15a ed. (2410-2438), Madrid, Mc Grawhill.

Jolley SN, Elmore S, Barnard KE, Carr DB (2007): Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. *Biol Res Nurs* 8:210-222.

Jones I, Hamshere M, Nangle JM, Bennett P, Green E, Heron J [et al.] (2007): Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *Am J Psychiatry* 164:1099-1104.

Jones I, Middle F, McCandless F, Coyle N, Robertson E, Brockington I [et al.] (2000): Molecular genetic studies of bipolar disorder and puerperal psychosis at two polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene (ESR 1). *Am J Med Genet* 96:850-853.

Jones L, Scott J, Cooper C, Forty L, Smith KG, Sham P [et al.] (2010): Cognitive style, personality and vulnerability to postnatal depression. *Br J Psychiatry* 196:200-205.

Karteris E, Vatish M, Hillhouse EW, Grammatopoulos DK (2005): Preeclampsia is associated with impaired regulation of the placental nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway by corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3680-3687.

Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL (2006): Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 63:1113-1120.

Kent GN, Stuckey BG, Allen JR, Lambert T, Gee V (1999): Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:429-438.

Khedr E, Hamed SA, Elbeih E, El-Shereef H, Ahmad Y, Ahmed S (2008): Iron states and cognitive abilities in young adults: neuropsychological and neurophysiological assessment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:489-496.

Kheirabadi GR, Maracy MR, Barekatin M, Salehi M, Sadri GH, Kelishadi M [et al.] (2009): Risk factors of postpartum depression in rural areas of Isfahan Province, Iran. *Arch Iran Med* 12:461-467.

Kiernan K, Pickett KE (2006): Marital status disparities in maternal smoking during pregnancy, breastfeeding and maternal depression. *Soc Sci Med* 63:335-346.

Krafft A, Huch R, Breymann C (2003): Impact of parturition on iron status in nonanaemic iron deficiency. *Eur J Clin Invest* 33:919-923.

Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ (2001): Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 145:579-584.

Kumar HB, Purushottam M, Kubendran S, Gayathri P, Mukherjee O, Murthy AR [et al.] (2007): Serotonergic candidate genes and puerperal psychosis: an association study. *Psychiatr Genet* 17:253-260.

Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B (1997): Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 47:305-308.

Leigh B, Milgrom J (2008): Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC Psychiatry* 8:24.

Leung BM, Kaplan BJ (2009): Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link--a review of the literature. *J Am Diet Assoc* 109:1566-1575.

Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW (2000): Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 105:E51.

Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Sanmarti A (2001): Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:809-814.

Maes M, Van de Vyvere J, Vandoolaeghe E, Bril T, Demedts P, Wauters A [et al.] (1996): Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: further evidence for a chronic inflammatory process. *J Affect Disord* 40:23-33.

Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E, Scharpe S (2002): Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 71:1837-1848

Mahon PB, Payne JL, MacKinnon DF, Mondimore FM, Goes FS, Schweizer B [et al.] (2009): Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry* 166:1229-1237.

Marcus SM (2009): Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 16:e15-22.

Mateos Gonzalez ME, de la Cruz Bertolo J, Lopez Laso E, Valdes Sanchez MD, Nogales Espert A (2009): Review of haematology and biochemistry parameters to identify iron deficiency. *An Pediatr (Barc)* 71:95-102.

McCoy SJ, Beal JM, Payton ME, Stewart AL, DeMers AM, Watson GH (2008): Postpartum thyroid measures and depressive symptomology: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc* 108:503-507.

McCoy SJ, Beal JM, Watson GH (2003): Endocrine factors and postpartum depression. A selected review. *J Reprod Med* 48:402-408.

McGarry J, Kim H, Sheng X, Egger M, Baksh L (2009): Postpartum depression and help-seeking behavior. *J Midwifery Womens Health* 54:50-56.

Mezzacappa ES, Katlin ES (2002): Breast-feeding is associated with reduced perceived stress and negative mood in mothers. *Health Psychol* 21:187-193.

Mezzacappa ES, Kelsey RM, Katkin ES (2005): Breast feeding, bottle feeding, and maternal autonomic responses to stress. *J Psychosom Res* 58:351-365.

Muller AF, Drexhage HA, Berghout A (2001): Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 22:605-630.

Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA (2009): An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 15:4617-4626.

Murray L (1992): The impact of postnatal depression on infant development. *J Child Psychol Psychiatry* 33:543-561.

Murray-Kolb LE, Beard JL (2009): Iron deficiency and child and maternal health. *Am J Clin Nutr* 89:946S-950S.

Navarro P, Ascaso C, Garcia-Esteve L, Aguado J, Torres A, Martin-Santos R (2007): Postnatal psychiatric morbidity: a validation study of the GHQ-12 and the EPDS as screening tools. *Gen Hosp Psychiatry* 29:1-7.

Oates M (2003): Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull* 67:219-229.

O'Hara MW (2009): Postpartum depression: what we know. *J Clin Psychol* 65:1258-1269.

O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ (1991): Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry* 48:801-806.

Okano T, Nomura J (1992): Endocrine study of the maternity blues. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16:921-932.

Oppo A, Mauri M, Ramacciotti D, Camilleri V, Banti S, Borri C [et al.] (2009): Risk factors for postpartum depression: the role of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDPI-R). Results from the Perinatal Depression-Research & Screening Unit (PNDRScU) study. *Arch Womens Ment Health* 12:239-249.

Oretti RG, Harris B, Lazarus JH, Parkes AB, Crownshaw T (2003): Is there an association between life events, postnatal depression and thyroid dysfunction in thyroid antibody positive women? *Int J Soc Psychiatry* 49:70-76.

Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G [et al.] (2003): The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 13:643-648.

Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C (2009): Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol* 200:357-364.

Pena-Rosas JP, Viteri FE (2006): Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004736.

Pepys MB, Hirschfield GM (2003): C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111:1805-1812.

Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M [et al.] (2005): Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr* 135:850-855.

Petrou S, Cooper P, Murray L, Davidson LL (2002): Economic costs of postnatal depression in a high-risk British cohort. *Br J Psychiatry* 181:505-512.

Phillips J, Sharpe L, Matthey S, Charles M (2010): Subtypes of postnatal depression? A comparison of women with recurrent and de novo postnatal depression. *J Affect Disord* 120:67-75.

Plaza A, Garcia-Esteve L, Ascaso C, Navarro P, Gelabert E, Halperin I [et al.] (2010): Childhood sexual abuse and hypothalamus-pituitary-thyroid axis in postpartum major depression. *J Affect Disord* 122:159-163.

Phillips KA, Gunderson JG (1999): Depressive personality disorder: fact or fiction? *J Pers Disord* 13:128-134.

Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproe IH [et al.] (1991): Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *N Engl J Med* 324:1815-1816.

Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M [et al.] (1995): Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 80:3561-3566.

Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM [et al.] (1998): Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 83:3194-3197.

Pope S, Raphael B, Scanlon K (2000): Prevention interventions for child and adolescent mental health: New South Wales resource document. *N S W Public Health Bull* 11:183-186.

Posmontier B (2008): Functional status outcomes in mothers with and without postpartum depression. *J Midwifery Womens Health* 53:310-318.

Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH (2004): Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 14:610-615.

Rangan AM, Blight GD, Binns CW (1998): Iron status and non-specific symptoms of female students. *J Am Coll Nutr* 17:351-355.

Rees AM, Austin MP, Parker G (2005): Role of omega-3 fatty acids as a treatment for depression in the perinatal period. *Aust N Z J Psychiatry* 39:274-280.

Ritter C, Hobfoll SE, Lavin J, Cameron RP, Hulsizer MR (2000): Stress, psychosocial resources, and depressive symptomatology during pregnancy in low-income, inner-city women. *Health Psychol* 19:576-585.

Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE (2004): Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry* 26:289-295.

Roca M, Martin-Santos R, Saiz J, Obiols J, Serrano MJ, Torrens M [et al.] (2007): Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability and validity in a Spanish population. *Eur Psychiatry* 22:44-48.

Ross LE, McLean LM (2006): Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 67:1285-1298.

Rubertsson C, Wickberg B, Gustavsson P, Radestad I (2005): Depressive symptoms in early pregnancy, two months and one year postpartum-

prevalence and psychosocial risk factors in a national Swedish sample. *Arch Womens Ment Health* 8:97-104.

Sackett DL, Strauss SE, Richardson WE (2001): *Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y Enseñar La MBE*, Barcelona, Churchill Livingstone.

Sanjuan J, Martin-Santos R, Garcia-Esteve L, Carot JM, Guillamat R, Gutierrez-Zotes A [et al.] (2008): Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 193:383-388.

Scholl TO (2005): Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 81:1218S-1222S.

Sibolboro Mezzacappa E, Endicott J (2007): Parity mediates the association between infant feeding method and maternal depressive symptoms in the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 10:259-266.

Sinclair D (2006): Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem* 43:173-183.

Sit DK, Wisner KL (2009): Identification of postpartum depression. *Clin Obstet Gynecol* 52:456-468.

Smith LE, Howard KS (2008): Continuity of paternal social support and depressive symptoms among new mothers. *J Fam Psychol* 22:763-773.

Soares CN, Zitek B (2008): Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 33:331-343.

Teixeira JM, Fisk NM, Glover V (1999): Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ* 318:153-157.

The World Health Organization, 2001. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers

Toth SL, Rogosch FA, Sturge-Apple M, Cicchetti D (2009): Maternal depression, children's attachment security, and representational development: an organizational perspective. *Child Dev* 80:192-208.

Vahdat Shariatpanaahi M, Vahdat Shariatpanaahi Z, Moshtaaghi M, Shahbaazi SH, Abadi A (2007): The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur J Clin Nutr* 61:532-535.

Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A [et al.] (2003): Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 326:1124.

Verkerk GJ, Denollet J, Van Heck GL, Van Son MJ, Pop VJ (2005): Personality factors as determinants of depression in postpartum women: a prospective 1-year follow-up study. *Psychosom Med* 67:632-637.

Vesga-Lopez O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS (2008): Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 65:805-815.

Wieck A (1989): Endocrine aspects of postnatal mental disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 3:857-877.

Wiklund I, Edman G, Larsson C, Andolf E (2006): Personality and mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:1225-1230.

Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Sandman CA (2009): Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 66:162-169.

Zonana J, Gorman JM (2005): The neurobiology of postpartum depression. *CNS Spectr* 10:792-9, 805.





*Annexes*

## 9. Annexes

### 9.1. EPDS



63753



## ESTUDIO SOBRE LOS FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A LA SALUD MENTAL EN EL POSPARTO

### CUESTIONARIO DE DEPRESIÓN POSNATAL DE EDIMBURGO

1. IDENTIFICACIÓN       Inicial       A las 8 semanas       A las 32 semanas

Número de inclusión:         Centro:        Iniciales:

Como usted ha tenido un bebé recientemente, nos gustaría conocer cómo se siente ahora. Por favor, señale la respuesta que encuentre más adecuada a cómo se ha sentido durante la semana pasada. No deje ninguna frase sin respuesta. EN LOS PASADOS 7 DÍAS:

1. He sido capaz de reírme y ver el lado divertido de las cosas:

- Igual que siempre
- Ahora no tanto como siempre
- Ahora, mucho menos
- No, nada en absoluto

2. He mirado las cosas con ilusión:

- Igual que siempre
- Algo menos de lo que es habitual
- Bastante menos de lo que es habitual en mí
- Mucho menos que antes

3. Me he culpado innecesariamente cuando las cosas han salido mal:

- Sí, la mayor parte del tiempo
- Sí, a veces
- No muy a menudo
- No, en ningún momento

4. Me he sentido nerviosa o preocupada sin tener motivo:

- No, en ningún momento
- Casi nunca
- Sí, a veces
- Sí, con mucha frecuencia

5. He sentido miedo o he estado asustada sin motivo:

- Sí, bastante
- Sí, a veces
- No, no mucho
- No, en absoluto

6. Las cosas me han agobiado:

- Sí, la mayoría de las veces no he sido capaz de afrontarlas
- Sí, a veces no he sido capaz de afrontarlas tan bien como siempre
- No, la mayor parte de las veces las he afrontado bastante bien
- No, he afrontado las cosas tan bien como siempre

7. Me he sentido tan infeliz que he tenido dificultades para dormir:

- Sí, la mayor parte del tiempo
- Sí, a veces
- No muy a menudo
- No, en ningún momento

8. Me he sentido triste o desgraciada:

- Sí, la mayor parte del tiempo
- Sí, a veces
- No muy a menudo
- En ningún momento

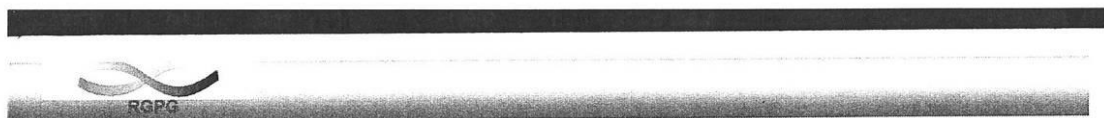
9. Me he sentido tan infeliz que he estado llorando:

- Sí, la mayor parte del tiempo
- Sí, bastante a menudo
- No con mucha frecuencia
- No, en ningún momento

10. He tenido pensamientos de hacerme daño:

- Sí, bastante a menudo
- A veces
- Casi nunca
- En ningún momento

## 9.2. DIGS



F. DEPRESSIÓ MAYOR

Página 44

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>DESCONOCIDO</u>					
65. ¿Este episodio se produjo durante o poco después de una enfermedad?	0	1	9					
<p><b>ENTREVISTADOR/A:</b> Pueden resultar relevantes las siguientes enfermedades entre otras: Hipotiroidismo, AVC, Esclerosis múltiple, Mononucleosis, hepatitis, cáncer, Parkinson, VIH, Cushing u otras enfermedades endocrinas.</p> <p>(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____</p> <p>_____</p>								
66. ¿Este episodio empezó poco después de que comenzara a tomar alguna medicación que le recetaron?	0	1	9					
<p><b>ENTREVISTADOR/A:</b> Pueden resultar relevantes los siguientes medicamentos, entre otros: Medicamentos para la tensión arterial, Sedantes/Hipnóticos, Tranquilizantes, Medicamentos para enfermedades cardíacas, Esteroides.</p> <p>(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique el medicamento: _____</p>								
67. Este episodio, ¿empezó mientras tomaba drogas?	0	1	9					
<p><b>ENTREVISTADOR/A:</b> Pueden resultar relevantes las siguientes drogas: Anfetaminas, barbitúricos, cocaína, tranquilizantes.</p> <p>(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique la droga/s, la cantidad/es y si ha ocurrido durante intoxicación crónica, el consumo en atracones o la abstinencia:</p> <p>_____ droga _____ dosis _____ situación _____</p> <p>Se diagnóstica <b>depresión mayor inducida</b> en las siguientes situaciones:                      1) El periodo depresivo completo ocurrió durante la intoxicación crónica, el consumo en atracones, o la abstinencia.                      2) La intoxicación crónica/consumo en atracones comenzó antes de las 2 semanas posteriores al inicio de la depresión y la depresión remitió durante la intoxicación crónica, el consumo en atracones, o la abstinencia (dentro de las 4 sem. tras interrumpir consumo de la sustancia).</p>								
68. Este episodio, ¿sobrevino después de un aumento en el consumo de alcohol?	0	1	9					
<p>(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____</p> <p>_____</p>								
68.a) Este episodio, ¿siguió a una disminución en el consumo de alcohol?	0	1	9					
<p>(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____</p> <p>_____</p>								
69. Este episodio, ¿ocurrió después de la muerte de alguien cercano a Vd.?	0	1	9					
<p>69.a) (EN CASO AFIRMATIVO): Especifique el tipo de relación: _____</p> <p>_____</p>								
69.b) Fecha de la muerte:	<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td> </td></tr> </table>		<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td> </td></tr> </table>		<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td> </td></tr> </table>		<table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"> <tr><td> </td></tr> </table>	
	MES		AÑO					



### C-3-ENTREVISTA DIGS VERSIÓN DEPRESIÓN POSPARTO FOLLOW-UP

DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESIÓN MAYOR

#### DIGS- VERSIÓN POSPARTO FOLLOW-UP

(Adaptación de la versión española, para la depresión posparto  
Estel Gelabert, Purificación Navarro, Luisa García, Rocío Martín-Santos)  
Barcelona, junio de 2005

Nombre y dos apellidos: \_\_\_\_\_ Código del estudio: \_\_\_\_\_

Fecha entrevista:       Fecha del parto:

Código entrevistador:

**ENTREVISTADOR/A:** Administrar la entrevista en caso de EPDS > 9 y/o screening DIGS positivo

1. Antes de empezar repase los datos sociodemográficos, y antecedentes personales médicos, psiquiátricos y consumo de sustancias de abuso.
2. Antes de comenzar explíquelo a la mujer las características de la entrevista estructurada, y la duración prevista de la misma alrededor de 10 minutos.
3. Recuerde que las preguntas hay que leerlas, pero que además en algunas ocasiones tendrá que realizar otras preguntas adicionales para confirmar el criterio que esté explorando. Anote todas las especificaciones que le solicite.
4. La mayoría de las preguntas tienen tres posibles respuestas:  
0= No                    1= Sí                    9= Respuesta desconocida/no información
5. No deje ninguna pregunta sin contestar. Redondee con un círculo con un bolígrafo negro la respuesta que considere adecuada.
6. En ocasiones la entrevista le pide que anote una fecha concreta o que pregunte por un periodo de tiempo específico en semanas: hágalo lo más aproximado posible.
7. La entrevista en esta ocasión se centra sobre lo ocurrido durante estos seis meses desde el parto por lo cual tiene dos secciones: 1) explora la presencia de algún episodio depresivo actual (entendida durante el periodo de seis meses) y 2) algún episodio depresivo en el pasado.
8. En las páginas 29, 32, 37, 38, 40, 42 si la mujer no cumple suficientes criterios la entrevista le indicará lo que tiene que hacer: suspender la entrevista o saltar a otros apartados. Estas indicaciones están resaltadas con un fondo gris.
9. Una vez terminada la entrevista acuérdesese de pasar a limpio las puntuaciones de la misma en la hoja resumen.



F. DEPRESIÓN MAYOR

Página 30

EPISODIO POSPARTO FOLLOW-UP

DIGS 3.0 04-Feb-1999

Ahora voy a efectuarle unas preguntas acerca de su estado de ánimo durante los últimos seis meses desde que ha tenido al niño,

Alguna vez durante estos seis meses...

4. ¿Ha presentado un periodo de semanas en el que se ha sentido deprimida e incapaz de disfrutar de las cosas? ¿Cuándo empezó?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DD	MES	AÑO	

4.a) ¿Cuánto tiempo ha durado este período?

SEMANAS

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

4.b) ¿Se ha sentido con ánimo depresivo, triste, bajo o enlentecida?

NO SI DESCONOCIDO

0	1	9
0	1	9
0	1	9

4.c) ¿Se ha sentido irritable?

4.d) ¿Se ha sentido ansiosa?

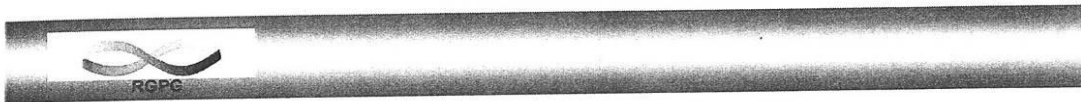
5. ¿Ha estado menos interesada o menos capaz de disfrutar de actividades placenteras, como por ejemplo: atender las visitas de familiares o amigos, arreglarse, dar un paseo o salir de compras?

0	1	9
0	1	9

5.a) ¿Ha perdido el interés por casi todas sus actividades habituales? ¿incluso por el niño o por el contrario solo ha disfrutado con el niño?

TOTAL CUADROS

<input type="text"/>
----------------------



DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESIÓN MAYOR

EPISODIO POSPARTO FOLLOW-UP

Página 31

Durante este periodo:

6. ¿Ha perdido o ha aumentado mucho su apetito?

- 9
- 0= No
- 1= Si, pérdida
- 2= Si, aumento
- 3= Si, ambos
- 9= Desconocido/No información

Código			
0	1	2	3

7. ¿Ha tenido problemas para dormir o ha dormido más de lo habitual?, incluso cuándo el niño le dejaba, ¿ha dormido mal?

(EN CASO AFIRMATIVO):

- 7.a) ¿Ha tenido dificultades para dormirse?
- 7.b) ¿Ha tardado como mínimo una hora?
- 7.c) Le ha resultado imposible poder dormir entre toma y toma?
- 7.d) ¿Se ha despertado demasiado pronto por la mañana, a pesar de que el niño durmiera?
- 7.e) ¿Se despertado desvelada como mínimo una hora antes de lo que pensaba?

NO	SI	DESCONOCIDO
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9

8. ¿Ha estado tan nerviosa o inquieta que los demás podían apreciarlo? (Por ejemplo, ¿no podía estar quieta en un lugar, pensando en cosas que tenía que hacer o que le preocupaban?)

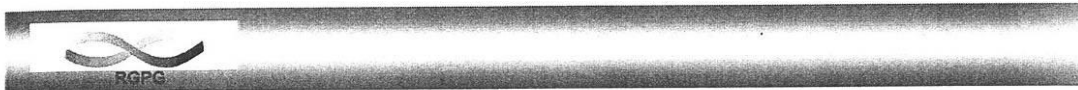
0	1	9
0	1	9

9. ¿Se movía o hablaba tan lentamente que los demás se daban cuenta de ello, como si fuera a cámara lenta?

0	1	9
0	1	9

10. ¿Se ha sentido falta de energía o ha estado más cansada de lo habitual? Se levanta ya cansada? (teniendo en cuenta su situación de recién parida)

- 10.a) ¿Se ha sentido sin fuerzas y ha tenido que pedir ayuda para ocuparse del niño?

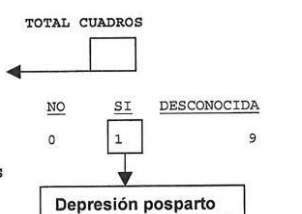


F. DEPRESSIÓ MAYOR

	NO	SI	DESCONOCIDA
11. ¿Ha tenido sentimientos de culpa o ha pensado que era una mala persona? ¿Una mala esposa? ¿qué es una mala madre? ¿que no se ocupa del niño adecuadamente? ¿o de sus otros hijos?	0	1	9
12. ¿Se ha sentido fracasada o inútil con la sensación de que no sirve para nada?	0	1	9
13. ¿Ha tenido dificultades para pensar, concentrarse o tomar decisiones sobre cosas sencillas? Como por ejemplo, decidir que ropa poner al niño, decidir el menú,...	0	1	9
14. A veces cuando uno está tan triste piensa en la muerte. ¿Ha pensado frecuentemente sobre la muerte, o en desaparecer o ha deseado estar muerta o ha pensado en quitarse la vida? Si afirmativo:	0	1	9
15. ¿Ha intentado hacerse daño?¿cómo? _____	0	1	9
16. A veces cuando una está triste o muy inquieta puede tener miedo de hacer daño al niño ¿Le ha ocurrido?	0	1	9
16.BIS: ¿Ha tenido sentimientos de rechazo hacia el niño, le molesta estar pendiente de él, le cuesta relacionarse o se siente alejada de él?	0	1	9

17. ENTREVISTADOR/A: Introduzca el número de cuadros con una respuesta SI como mínimo en la preguntas 6-16 BIS

**ENTREVISTADOR/A: Si puntúa menos de 3 pase a G. Manía/hipomanía (página 37)**



18. (Entrevistador/a: Revise los síntomas en las preguntas 6-16 más humor depresivo o anhedonia (preguntas 4-5): Durante éste episodio, ¿Los síntomas estuvieron presentes CASI CADA DÍA DURANTE UN PERÍODO DE DOS SEMANAS (como mínimo 4 síntomas más estado de ánimo depresivo)?)

Código

	NO	SI	DESCONOCIDA
19. ¿Cuándo se ha encontrado peor, por la mañana o por la tarde?	0	1	2
0. Mañanas			
1. Tardes			
2. No diferencias			
20. Durante este episodio, a veces cuando las personas están muy tristes, muy deprimidas pueden tener ideas no habituales ¿ha tenido creencias o ideas que más tarde se ha dado cuenta de que no eran ciertas?	0	1	9

Preguntas sonda: Como creer que había cometido un crimen o pecado, o que Dios le estaba castigando, o que algo terrible iba a suceder, o que alguien trataba de hacerle daño, o que hablaba mal de usted? o que algo no iba bien en su cuerpo? está muy convencida de estas ideas?

ENTREVISTADOR/A: Si sospecha la existencia de alucinaciones, intente determinar el contenido y el grado de convicción de las creencias. Codifique en base a esta información y describa a continuación: \_\_\_\_\_



DIGS 30 04-Feb-1999

F. DEPRESSIÓ MAYOR

EPISODIO POSPARTO FOLLOW-UP

Página 33

Si respuesta afirmativa a la pregunta 20:	NO	SI	DESCONOCIDO
20.a) Estas creencias, ¿Han aparecido inmediatamente antes o después de esta depresión? (es decir: fuera del episodio depresivo actual)	0	1	9
20.b) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo antes de la depresión aparecieron estas ideas?			DIAS [ ][ ][ ]
20.c) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo han durado después de que su estado de ánimo volviera a la normalidad?			[ ][ ][ ]
20.d) ENTREVISTADOR/A: ¿Han durado más de 14 días en total?	0	1	9
21. ¿Veía o escuchaba cosas que los demás no podían ver o escuchar? Pregunta sonda: ¿Por ejemplo voces hablando entre ellas?, ¿O tener sabores, olores o sensaciones físicas inusuales? (es decir: alucinaciones fuera del episodio depresivo actual)	0	1	9
(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____ _____			
EN CASO AFIRMATIVO:			
21. a) ¿Estas (refiera las experiencias citadas) han aparecido inmediatamente antes o después de esta depresión?	0	1	9
21. b) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo antes de la depresión han aparecido estas ideas?			DIAS [ ][ ][ ]
21. c) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo le han durado después de que su estado de ánimo volviera a la normalidad?			[ ][ ][ ]
21. d) ENTREVISTADOR: ¿Le han durado más de 14 días en total?	0	1	9
22. EN CASO AFIRMATIVO a las preguntas 20 o 21: ENTREVISTADOR: ¿Los síntomas psicóticos son de contenido incongruente con los temas depresivos (es decir: NO son temas de pobreza, culpa, enfermedad, incapacidad personal o catástrofe)?	0	1	9
22.a) (EN CASO AFIRMATIVO) ENTREVISTADOR/A: ¿La mujer estaba preocupada por los síntomas psicóticos aparte de otros síntomas o preocupaciones?	0	1	9
23. ¿Ha buscado o recibido ayuda de un médico o de otro profesional durante esta depresión desde que ha tenido el niño?	0	1	9
24. ¿Le han recetado medicación para la depresión? (EN CASO AFIRMATIVO): Especifique: _____ _____	0	1	9





DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESSIÓ MAYOR

Página 34

EPISODIO POSPARTO FOLLOW-UP

	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>DESCONOCIDO</u>			
25. ¿Desde el parto hasta ahora ha tenido que ingresar en el hospital a causa de su depresión?	0	1	9			
25.a) (EN CASO AFIRMATIVO: ¿Durante cuánto tiempo? (ingresada)	0	1	9			
			DIAS <table border="1" style="width: 50px; height: 20px; margin-left: 100px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> </table>			
25. b) (EN CASO AFIRMATIVO: ¿Durante cuánto tiempo? (hospital de día)	0	1	9			
			DIAS <table border="1" style="width: 50px; height: 20px; margin-left: 100px;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> </table>			
26. ¿Ha recibido Terapia Electroconvulsiva (TEC)?	0	1	9			

ENTREVISTADOR/A: en caso de que la paciente fuera hospitalizada dos días o más; recibiera TEC; o presentará síntomas psicóticos; pase a la pregunta 29 y codifique el nivel de incapacitación.

	Código			
27. ¿Su principal responsabilidad durante este episodio ha sido el trabajo, la casa, escuela o algo más?	1	2	3	4
1=Trabajo				
2=Casa				
3=Escuela				
4=Otros				

(EN OTROS CASOS): Especifique: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>DESCONOCIDO</u>
28. Su funcionamiento (en esta actividad) ¿se ha visto afectado?	0	1	9
(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____ _____ _____			
28.a) ¿Ha tenido problemas a consecuencia de ello? (Como discusiones de pareja, problemas importantes para ocuparse del funcionamiento habitual de la casa, etc.)	0	1	9
(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____ _____ _____			
28.b) ¿Las personas más cercanas a usted han notado un cambio, que no funciona igual que antes?	0	1	9
28.c) ¿Ha precisado ayuda de otras personas para ocuparse del cuidado del niño y de la casa?	0	1	9



DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESIÓN MAYOR

Página 35

EPISODIO POSPARTO FOLLOW-UP

Código

29. ENTREVISTADOR/A: Codifique basándose en las respuestas a las preguntas 20, 21 Y 25-28 el nivel de funcionamiento. 0 1 2

9

0=Sin cambios  
1=Deterioro  
2=Incapacitación  
9=Desconocido

1=DETERIORO RDC Modificado: Disminución en la calidad de su funcionamiento en el rol más importante (detectable por otros). Habitualmente esto requiere una reducción de la cantidad de funciones; puede manifestarse por ejemplo en que una persona que tarda 10 horas en hacer lo que normalmente hace en 5 horas.

2=INCAPACITACIÓN RDC Modificado: Incapacidad total para rendir en su actividad principal durante dos días u hospitalizado durante dos días o más, TEC o delirio o alucinaciones presentes; por ejemplo, un ama de casa es incapaz de mantener sus tareas domésticas o cuidar del bebé, una persona se queda en casa sin ir a trabajar o a la escuela.

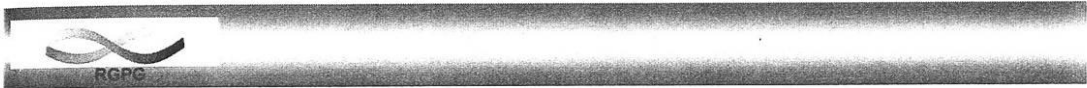
EN CASO DE DETERIORO O INCAPACITACIÓN: Especifique: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

30. RDC, disfunción en otros roles (EN CASO DE NINGÚN CAMBIO EN P.29): ¿Su funcionamiento se ha visto afectado en algún otro aspecto? En las relaciones personales de pareja u con otras personas cercanas o en el cuidado de otros hijos? NO SI DESCONOCIDO  
0 1

9

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

30.a) ENTREVISTADOR: Si respondió NO a las preguntas 25-30, hay alguna otra evidencia de distrés significativo? (EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



F. DEPRESSIÓ MAYOR

Página 36

EPISODIO POSPARTO FOLLOW-UP

DIGS 3.0 04-Feb-1999

Entrevistador/a: repasar antecedentes médicos y de consumo de sustancias de abuso durante los 6 meses posparto

	NO	SI	DESCONOCIDO
--	----	----	-------------

32. ¿Desde el parto ha sufrido alguna enfermedad?  
¿Le ocurrió antes de empezar a estar triste?

	0	1	9
--	---	---	---

ENTREVISTADOR/A: Pueden resultar relevantes las siguientes enfermedades entre otras: Hipotiroidismo, AVC, Esclerosis múltiple, Mononucleosis, hepatitis, cáncer, Parkinson, VIH, Enfermedad de Cushing u otras enfermedades endocrinas

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_

33. ¿Este episodio empezó poco después de que comenzara a tomar alguna medicación que le recetaron?

	0	1	9
--	---	---	---

ENTREVISTADOR/A: Pueden resultar relevantes los siguientes medicamentos, entre otros: Medicamentos para la tensión arterial, Sedantes/Hipnóticos, Tranquilizantes, Medicamentos para enfermedades cardíacas, Esteroides.

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_

34. Este episodio, ¿ha empezado mientras tomaba drogas?

	0	1	9
--	---	---	---

ENTREVISTADOR: Pueden resultar relevantes las siguientes drogas: Anfetaminas, barbitúricos, cocaína, tranquilizantes

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique la droga/s, la cantidad/es y si ha ocurrido durante intoxicación crónica, el consumo en atracones o la abstinencia:

drogas: \_\_\_\_\_ dosis: \_\_\_\_\_ situación: \_\_\_\_\_

Se diagnóstica depresión mayor inducida en las siguientes situaciones:

- 1) El periodo depresivo completo ocurrió durante la intoxicación crónica, el consumo en atracones, o la abstinencia.
- 2) La intoxicación crónica/consumo en atracones comenzó antes de las 2 semanas posteriores al inicio de la depresión y la depresión remitió durante la intoxicación crónica, el consumo en atracones, o la abstinencia (dentro de las 4 sem. tras interrumpir consumo de la sustancia).

35. Este episodio, ¿sobrevino después de un aumento en el consumo de alcohol?

	0	1	9
--	---	---	---

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_

35.a) Este episodio, ¿ha ocurrido tras disminuir el consumo habitual de alcohol?

	0	1	9
--	---	---	---

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_

36. Este episodio, ¿ha ocurrido después de la muerte de alguien cercano a Vd.?

	0	1	9
--	---	---	---

36.a) (EN CASO AFIRMATIVO): Especifique el tipo de relación: \_\_\_\_\_

36.b) Fecha de la muerte: 

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--



DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESIÓN MAYOR

EPISODIO POSPARTO ACTUAL

Página 37

Preguntas para descartar hipomanía/manía	NO	SI	DESCONOCIDO
37. ¿Durante este episodio de depresión ha tenido una semana o más en que su estado cambiaba frecuentemente entre tristeza e irritabilidad o incluso euforia?	0	1	9
¿Pensaban los demás que algo raro le estaba sucediendo?	0	1	9
37.a) ¿Durante este episodio, experimentó también cualquiera de estos síntomas?	0	1	9
37.a.1) Hiperactiva, corriendo de un lado a otro, con muchos proyectos o agitada?	0	1	9
37.a.2) Más habladora/verborreica?	0	1	9
37.a.3) Rapidez de pensamiento/conversación difícil de seguir?	0	1	9
37.a.4) Sentimientos de grandeza: ser más importante, especial, más poderosa?	0	1	9
37.a.5) Disminución de la necesidad de dormir sentirse energética después de dormir poco o nada? de una manera que los demás pensarán que era exagerada?	0	1	9
37.a.6) Distracción fácil por cosas sin importancia?	0	1	9
37.a.7) Conducta arriesgada o indiscreta: gastos, sexo, conducción peligrosa, etc?	0	1	9
37.a.8) ENTREVISTADOR/A: Anote el número de respuestas afirmativas en 37.a.1-7:			
Si el total en 37.a.8 es inferior a 3 termine la entrevista			
37.a.9) ¿Cuánto tiempo estuvieron presentes estos síntomas?	DIAS <input type="text"/> <input type="text"/>		SEMANAS <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
37.a.10) ¿Ocurrieron estos síntomas durante las 6-8 primeras semanas de recibir tratamiento con antidepresivos?	0	<input type="text"/> 1	9
Hipomanía farmacológica			



F. DEPRESSIÓ MAYOR

Página 38

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

DIGS 3.0 04-Feb-1999

Entrevistador/a: repasar los antecedentes psiquiátricos de la mujer  
 Preguntas sobre episodios depresivos previos al periodo de posparto actual

	NO	SI	DESCONOCIDO
38. ¿Ha tenido algún (OTRO, en el caso de depresión posparto actual) episodio depresivo en el pasado, como mínimo durante dos semanas, con varios de los síntomas que le acabo de preguntar?	0	<input type="checkbox"/> 1	9

Fase a la pregunta 71, página 46

En caso afirmativo: ¿Cuántos?

38.a ¿Le ocurrió este otro episodio después del parto de otro de sus hijos?	0	1	9
SI RESPUESTA AFIRMATIVA: ¿cuándo nació ese hijo?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	DIA	MES	AÑO

38.a. bis. ¿Le ocurrió este episodio después de sufrir un aborto? SI RESPUESTA AFIRMATIVA: AÑO

¿fue espontáneo o voluntario? \_\_\_\_\_ 0 1 9

38.a. bis/bis. ¿Le ocurrió este episodio después tener algún problema importante a nivel: 1. conyugal 2. interpersonal 3. laboral (ENTREVISTADOR: redondear con un círculo) 4. situacional 5. salud 6. otros: \_\_\_\_\_

ENTREVISTADOR/A: Basándose en estas preguntas identifique el episodio depresivo más grave en el pasado que el sujeto recuerde correctamente. Evite episodios con un probable precipitante orgánico y los episodios que tuvieron lugar menos de 2 meses antes del episodio depresivo actual.

Durante ese episodio depresivo...

38.b) ¿Cuándo empezó? MES   AÑO

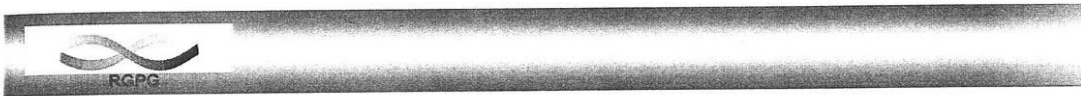
38.c) ENTREVISTADOR/A: Escriba la edad. EDAD

38.d) ¿Cuánto tiempo duró ese periodo? SEMANAS

38.e) ¿Se sentía con ánimo depresivo, triste, baja o enlentecida?	0	1	9
38.f) ¿Se sentía irritable?	0	1	9
38.g) ¿Se sentía ansiosa?	0	1	9

39. ¿Estaba menos interesada o se sentía menos capaz de disfrutar de actividades placenteras como salir con amigos, ir de compras, arreglarse, el sexo, ...?	0	1	9
--	---	---	---

39.a) ¿Perdió el interés por casi todas sus actividades habituales? SI DEPRESION POSPARTO: incluso la capacidad de disfrutar con el bebe? o por el contrario solo disfrutaba con el bebe?	0	1	9
---	---	---	---



DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESSIÓ MAYOR

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

Página 39

Durante ese episodio...

Código

40. ¿Perdió o aumentó mucho su apetito?

- 9
- 0= No
- 1= Si, pérdida
- 2= Si, aumento
- 3= Si, ambos
- 9= Desconocido/No información

0	1	2	3
0	1	2	3

SI DEPRESION POSPARTO: obviar la pregunta 40.a,b,c,d

40.a) ¿Perdió/ganó peso sin quererlo?

- 9
- 0= No
- 1= Pérdida
- 2= Aumento
- 9= Desconocido

(EN CASO AFIRMATIVO):

40.b) ¿Cuál era su peso antes de la pérdida/ganancia?

KILOS

--	--	--

40.c) ¿Cuál era su peso después de la pérdida/ganancia?

KILOS

--	--	--

40.d) ¿En cuánto tiempo perdió/ganó este peso?

SEMANAS

--	--	--

41. ¿Tenía problemas para dormir o dormía más de lo habitual?

SI DEPRESION POSPARTO:

¿incluso cuándo el niño le dejaba?

(EN CASO AFIRMATIVO):

40.a) ¿Tenía dificultades para dormirse?

40.b) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Tardaba como mínimo una hora?

41.c) ¿Se despertaba en mitad de la noche y era incapaz de volverse a dormir?

SI DEPRESION POSPARTO:

¿era incapaz de dormir entre toma y toma?

41.d) ¿Se despertaba demasiado pronto por la mañana?

41.e) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Se despertaba como mínimo una hora antes de lo habitual?

41.f) ¿Dormía mucho más de lo habitual?

NO SI DESCONOCIDO

0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9

42. ¿Estaba tan nerviosa o inquieta que los demás podían apreciarlo? (Por ej: caminaba de un lado a otro?..)

43. ¿Se movía o hablaba tan lentamente que los demás se daban cuenta de ello?



F. DEPRESSIÓ MAYOR

Página 40

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

DIGS 3.0 04-Feb-1999

	NO	SI	DESCONOCIDO
44. ¿Estaba menos interesada o se sentía menos capaz de disfrutar de actividades placenteras como salir con amigos, ir de compras, arreglarse, el sexo,...?	0	1	9
44.a) ¿Perdió el interés por casi todas sus actividades habituales? SI DEPRESION POSPARTO: incluso la capacidad de disfrutar con el bebé? o por el contrario solo disfrutaba con el bebé?	0	1	9
45. ¿Sentía una falta de energía o estaba más cansada de lo habitual? SI DEPRESION POSPARTO: ¿se levantaba ya cansada?	0	1	9
46. ¿Tenía sentimientos de culpa o pensaba que era una mala persona? SI DEPRESION POSPARTO: o una mala madre?	0	1	9
47. ¿Se sentía fracasada o inútil?	0	1	9
48. ¿Tenía dificultades para pensar, concentrarse o tomar decisiones?	0	1	9
49. ¿Pensaba frecuentemente sobre la muerte o deseaba desaparecer o estar muerta o pensaba en quitarse la vida?	0	1	9
50. ¿Intentó hacerse daño?	0	1	9
50BIS. SI DEPRESION POSPARTO: ¿Tenía miedo de poder hacer daño al niño?	0	1	9

ENTREVISTADOR/A: Introduzca el número de cuadros con una respuesta SI como mínimo en las preguntas 40-50.

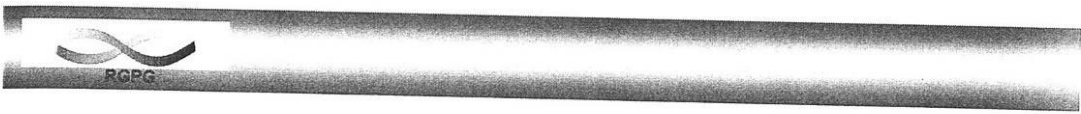
TOTAL CUADROS

ENTREVISTADOR/A: Si es inferior a 3, pregunte acerca de otros posibles episodios graves. Si es necesario recodifique las preguntas 40-50. Si continúa puntuando menos de 3, pase a la pregunta 71 (página 46)

	NO	SI	DESCONOCIDO
51. (Entrevistador/a: Revise los síntomas en las preguntas 40-50 MÁS la presencia de humor depresivo (ítem 38) o anhedonia (ítem 39): Durante este episodio, ¿Los síntomas estuvieron presentes casi cada día durante un período de dos semanas (como mínimo 4 síntomas más estado de ánimo depresivo)?	0	1	9
52. ¿Tendía a encontrarse peor por la mañana o por la tarde? 0. Mañanas 1. Tardes 2. No diferencias	0	1	9
53. Durante este episodio, ¿tenía creencias o ideas que más tarde se dió cuenta de que no eran ciertas?	0	1	9

Preguntas sonda: ¿Como creer que había cometido un crimen o pecado?, o ¿que Dios le estaba castigando?, o ¿que algo terrible iba a suceder?, o que alguien trataba de hacerle daño, o hablaba de usted? o ¿que algo no iba bien en su cuerpo?, ¿estaba convencida de lo que pensaba?

ENTREVISTADOR: Si sospecha la existencia de alucinaciones, intente determinar el contenido y el grado de convicción de las creencias. Codifique en base a esta información y describa a continuación: \_\_\_\_\_



DIGS 3.0 04-Feb-1999

F. DEPRESSIÓ MAYOR

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

Página 41

Si respuesta afirmativa a la pregunta 53:	NO	SI	DESCONOCIDO			
53.a) Estas creencias, ¿aparecieron inmediatamente antes o después de esta depresión?	0	1	9			
53.b) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo antes de la depresión aparecieron estas ideas? _____			DIAS <table border="1" style="width: 60px; height: 15px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>			
53.c) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo duraron después de que su estado de ánimo volviera a la normalidad? _____			DIAS <table border="1" style="width: 60px; height: 15px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>			
53.d) ENTREVISTADOR/A: ¿Duraron más de 14 días en total?	0	1	9			
54. ¿Veía o escuchaba cosas que los demás no podían ver o escuchar? Pregunta sonda: ¿Por ejemplo voces hablando entre ellas?, ¿O tener sabores, olores o sensaciones físicas inusuales?	0	1	9			
(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____						
_____						
_____						
<b>EN CASO AFIRMATIVO:</b>						
54.a) ¿Éstas (refiera las experiencias citadas) aparecían inmediatamente antes o después de esta depresión?	0	1	9			
54. b) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo antes de la depresión aparecieron estas ideas?			DIAS <table border="1" style="width: 60px; height: 15px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>			
54. c) (EN CASO AFIRMATIVO): ¿Cuánto tiempo duraron después de que su estado de ánimo volviera a la normalidad?			<table border="1" style="width: 60px; height: 15px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>			
54.d) ENTREVISTADOR: ¿Duraron más de 14 días en total?	0	1	9			
<b>55. EN CASO AFIRMATIVO a las preguntas 53 o 54:</b>						
<b>ENTREVISTADOR/A:</b> ¿Los síntomas psicóticos contenido incongruente con los temas depresivos pobreza, culpa, enfermedad, incapacidad personal o catástrofe?						
55.a) (EN CASO AFIRMATIVO) ENTREVISTADOR/A: ¿La mujer estaba preocupada por los síntomas psicóticos aparte de otros síntomas o preocupaciones?	0	1	9			
56. ¿Buscó o recibió ayuda de un médico o de otro profesional durante este período depresivo?	0	1	9			
57. ¿Le prescribieron medicación para la depresión? (EN CASO AFIRMATIVO): Especifique: _____	0	1	9			
_____						
_____						





F. DEPRESIÓN MAYOR

Página 42

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

DIGS 3.0 04-Feb-1999

	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>DESCONOCIDO</u>			
58. ¿Durante este episodio fue hospitalizada a causa de su depresión?	0	1	9			
58. a) (EN CASO AFIRMATIVO: ¿Durante cuanto tiempo? (ingresada)			DIAS <table border="1" style="width: 60px; height: 20px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>			
58. b) (EN CASO AFIRMATIVO: ¿Durante cuanto tiempo? (hospital de día)			<table border="1" style="width: 60px; height: 20px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>			
59. ¿Recibió TEC (electroshocks)?	0	1	9			

ENTREVISTADOR/A: En caso de que la paciente fuera hospitalizada dos días o más, recibiera TEC, o presentara síntomas psicóticos, pase a la pregunta 62 y codifique incapacidad

Código

60. ¿Su principal responsabilidad durante este episodio era el trabajo, la casa, escuela o algo más?	1	2	3	4	9
1=Trabajo 2=Casa 3=Escuela 4=Otros (EN OTROS CASOS): Especifique: _____ _____					

	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>DESCONOCIDO</u>
61. Su funcionamiento (en esta actividad) ¿se vio afectado? (EN CASO AFIRMATIVO) Especifique:	0	1	9
61. a) ¿Tuvo problemas a consecuencia de ello? (Como separación matrimonial, absentismo laboral o escolar, pérdida de un empleo o notas más bajas) (EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: _____ _____	0	1	9
61. b) ¿Otras personas notaron cambios en su funcionamiento?	0	1	9

RGPG

F. DEPRESSIÓ MAYOR

EPISODIO DEPRESIVO PASADO

Página 43

Código

62. ENTREVISTADOR/A: Codifique basándose en las respuestas a las preguntas 53, 54 Y 58-61.

0	1	2	9
---	---	---	---

0=Sin cambios  
1=Deterioro  
2=Incapacitación  
9=Desconocido

1=DETERIORO RDC Modificado: Disminución en la calidad de su funcionamiento en el rol más importante (detectable por otros). Habitualmente esto requiere una reducción de la cantidad de funciones; puede manifestarse por ejemplo en que una persona que tarda 10 horas en hacer lo que normalmente hace en 5 horas.

2=INCAPACITACIÓN RDC Modificado: Incapacidad total para rendir en su actividad principal durante dos días u hospitalizada durante dos días o más, TEC o delirio o alucinaciones presentes, por ejemplo, un ama de casa es incapaz de mantener sus tareas domésticas o una persona se queda en casa sin ir a trabajar o a la escuela.

EN CASO DE DETERIORO O INCAPACITACIÓN: Especifique: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

	<u>NO</u>	<u>SI</u>	<u>DESCONOCIDO</u>
63. RDC, disfunción en otros roles (EN CASO DE NINGÚN CAMBIO EN LA PREGUNTA 62): ¿Su funcionamiento se vio afectado en algún otro aspecto?	0	1	9

(EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

63.a) ENTREVISTADOR/A: Si respondió no a las preguntas 58-63, hay alguna otra evidencia de distrés significativo? (EN CASO AFIRMATIVO) Especifique: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





2652311774

### 3. ANTECEDENTES PERSONALES

#### Situación laboral durante el embarazo:

Activa  Paro sin subsidio  Paro con subsidio  Invalidez  Estudiante/Labores hogar  Baja laboral

#### Situación laboral previa al embarazo en los últimos 12 meses:

Activa  Paro sin subsidio  Paro con subsidio  Invalidez  Estudiante/Labores hogar  Baja laboral

#### Profesión:

#### Código:

#### Nº de hijos:

Niñas

Niños

#### Convivencia:

Sola

Familia origen

Familia propia (pareja con/sin hijos)



Tiempo de convivencia:  
(con la pareja, en años)

Hijos sin pareja

Institución

Sin domicilio

Otros:

Nº de personas que conviven:

#### Enfermedades Médicas Asociadas (Recoger de la histórica obstétrica de la madre):

Ninguna

Hematológicas-oncológicas

Respiratorias

Neurológicas

Infecciosas

Endocrino-metabólicas

Digestivas

Cardiovasculares

Inmunológicas

Otras:

#### Complicaciones médicas durante el embarazo:

No

Sí



1.

Con ingreso  Sin ingreso

2.

Con ingreso  Sin ingreso

3.

Con ingreso  Sin ingreso

4.

Con ingreso  Sin ingreso

#### Fármacos durante el embarazo:

No

Sí



1.

2.

3.

4.

#### Alteración del estado emocional con consulta durante el embarazo:

Sí  No

Ha tenido algún embarazo previo:  No  Sí → ¿Cuántos?

Alteración del estado emocional con consulta en:

Embarazos previos:

1.  No  Sí → ¿Cuál?:

2.  No  Sí → ¿Cuál?:

3.  No  Sí → ¿Cuál?:

4.  No  Sí → ¿Cuál?:

Postpartos previos:

1.  No  Sí → ¿Cuál?:

2.  No  Sí → ¿Cuál?:

3.  No  Sí → ¿Cuál?:

4.  No  Sí → ¿Cuál?:

Consumo de drogas durante el embarazo  Sí  No

	<input type="radio"/> Diario	<input type="radio"/> Semanal	<input type="radio"/> Mensual	<input type="radio"/> <Mensual	<input type="radio"/> Nunca	Dosis (último mes)
Tabaco						<input type="text"/> <input type="text"/> no cigarrillos
Alcohol						<input type="text"/> <input type="text"/> gr/alcohol
Cannabis						<input type="text"/> <input type="text"/> no porros
Cocaína						<input type="text"/> <input type="text"/> gr
Anfetaminas						<input type="text"/> <input type="text"/> no dosis
Heroína						<input type="text"/> <input type="text"/> gr
Alucinógenos						<input type="text"/> <input type="text"/> no pastillas
Cafeína						<input type="text"/> <input type="text"/> no cafés
GHB						<input type="text"/> <input type="text"/> no dosis
Ketamina						<input type="text"/> <input type="text"/> no dosis
MDMA (éxtasis)						<input type="text"/> <input type="text"/> no pastillas
Otros:						<input type="text"/> <input type="text"/>

Especificar:

4376311779

#### 4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Antecedentes psiquiátricos en familiares de 1º Grado:  
 (Preguntar específicamente sobre antecedentes de depresión y en particular depresión posparto)

##### PADRE

Fecha de nacimiento:    ¿Trastorno psiquiátrico?:  
 No  Probable  Seguro  No valorable

Diagnóstico:   
 CIE-10:

##### MADRE

Fecha de nacimiento:    ¿Trastorno psiquiátrico?:  
 No  Probable  Seguro  No valorable  
 ¿Depresión posparto?  Sí  No

Diagnóstico:   
 CIE-10:

##### HERMANOS/AS

Sexo:  Hombre  Mujer  
 Fecha de nacimiento:    ¿Trastorno psiquiátrico?:  
 No  Probable  Seguro  No valorable  
 ¿Depresión posparto?  Sí  No

Diagnóstico:   
 CIE-10:

Hombre  Mujer  
 Fecha de nacimiento:    ¿Trastorno psiquiátrico?:  
 No  Probable  Seguro  No valorable  
 ¿Depresión posparto?  Sí  No

Diagnóstico:   
 CIE-10:

Hombre  Mujer  
 Fecha de nacimiento:    ¿Trastorno psiquiátrico?:  
 No  Probable  Seguro  No valorable  
 ¿Depresión posparto?  Sí  No

Diagnóstico:   
 CIE-10:

Hombre  Mujer  
 Fecha de nacimiento:    ¿Trastorno psiquiátrico?:  
 No  Probable  Seguro  No valorable  
 ¿Depresión posparto?  Sí  No

Diagnóstico:   
 CIE-10:

#### 5. CARACTERÍSTICAS DE LA MADRE Y DEL HIJO EN EL POSTPARTO

##### PARTO ACTUAL:

Eutócico  
 Cesárea urgente  
 Cesárea programada  
 Vaginal intervenido

¿La madre ha tenido complicaciones médicas en el postparto?

No

Sí →

Especificar:   
 ¿Ha precisado alargar el ingreso?  Sí  No

Con anestesia:  No  Sí →  General  Epidural

##### RECIÉN NACIDO:

Sexo:  Niño  Niña

No

Sí →

Especificar:   
 ¿Ha precisado ingreso?  Sí  No

Peso al nacer:     
 (en gramos)

Semanas de gestación:

Apgar:

Nº días de estancia:

Lactancia:  Materna  Artificial  Mixta

Fecha alta niño:     
 Día Mes Año

## 9.4. Treball I

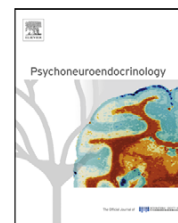
Psychoneuroendocrinology (2010) 35, 738–742



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/psyneuen](http://www.elsevier.com/locate/psyneuen)



# Thyroid function 48 h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression

Glòria Albacar<sup>a</sup>, Teresa Sans<sup>b</sup>, Rocío Martín-Santos<sup>c</sup>, Lluïsa García-Esteve<sup>c</sup>, Roser Guillaumat<sup>d</sup>, Julio Sanjuan<sup>e</sup>, Francesca Cañellas<sup>f</sup>, José Miguel Carot<sup>g</sup>, Mònica Gratacòs<sup>h</sup>, Joan Bosch<sup>b</sup>, Ana Gaviria<sup>a</sup>, Antonio Labad<sup>a</sup>, Alfonso Gutiérrez Zotes<sup>a</sup>, Elisabet Vilella<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> University Psychiatric Hospital Institut Pere Mata, IISPV, University Rovira i Virgili, Reus, Spain

<sup>b</sup> Mora d'Ebre and Sant Joan de Reus Hospitals, SAGESA Group, Spain

<sup>c</sup> IMIM-Hospital del Mar and Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain

<sup>e</sup> Faculty of Medicine, University of Valencia, CIBERSAM, Valencia, Spain

<sup>f</sup> Son Dureta University Hospital, Mallorca, Spain

<sup>g</sup> Statistics and Operative Research Department, UPV, Valencia, Spain

<sup>h</sup> Epidemiology and Public Health CIBER (CIBERESP), Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain

Received 6 July 2009; received in revised form 26 October 2009; accepted 29 October 2009

### KEYWORDS

C-reactive protein (CRP);  
Free thyroxin (fT4);  
Postpartum depression (PPD);  
Thyroid dysfunction;  
Thyroid peroxidase antibodies (TPOAbs);  
Thyroid-stimulating hormone (TSH)

**Summary** Physiological changes during gestation and after delivery are associated with postpartum thyroid dysfunction, which is due to thyroid autoimmunity in some cases. Postpartum thyroid dysfunction, in turn, has been associated with postpartum depression (PPD). The aim of the present study was to evaluate whether thyroid function immediately after delivery can predict postpartum depression at 8 weeks and 32 weeks after delivery. This study examined 1053 postpartum Spanish women without a previous history of depression. We evaluated depressive symptoms at 48 h, 8 weeks and 32 weeks postpartum and used a diagnostic interview to confirm major depression for all probable cases. Free thyroxin (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) and C-reactive protein (CRP) were assayed at 48 h postpartum. Binary and multivariate logistic regression analyses were performed to determine independent risk factors for PPD.

Although 152 women (14.4%) had high TPOAb (>27 IU/mL) and slightly elevated TSH concentrations with normal fT4, we did not find any association between thyroid function and PPD. This thyroid dysfunction was not associated with CRP concentrations that were outside of the normal range (>3 mg/L). We conclude that thyroid function at 48 h after delivery does not predict PPD susceptibility.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author at: Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: +34 977 75 93 38.

E-mail address: [elisabet.vilella@urv.cat](mailto:elisabet.vilella@urv.cat) (E. Vilella).

0306-4530/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.psyneuen.2009.10.015



## 1. Introduction

Postpartum depression (PPD) affects approximately 13% of women (O'Hara, 1995; Garcia-Esteve et al., 2003), begins within the 6 months after childbirth and has a high economic impact on the family and on public health (Petrou et al., 2002).

The etiology of PPD is probably multifactorial, but thyroid dysfunction has been proposed as an etiologic factor for PPD (Harris, 1999). Postpartum changes in the immune system may be accompanied by increases in autoantibodies such as those against thyroid antigens. Postpartum thyroiditis (PPT), with a 5–7% prevalence (Muller et al., 2001), is a syndrome of transient or permanent thyroid dysfunction occurring in the first year after delivery due to autoimmune inflammation of the thyroid. Antibodies against thyroid peroxidase (TPOAb) are easy to measure and are used extensively as a marker for autoimmune thyroiditis (Sinclair, 2006). The presence of elevated concentrations of TPOAb concomitant with either thyroid dysfunction or euthyroid status has been associated with PPD (Harris et al., 1992; Kuijpers et al., 2001; McCoy et al., 2008). Other authors, however, have failed to find any relationship between PPD and PPT (Lazarus et al., 1997; Kent et al., 1999; Lucas et al., 2001; Oretti et al., 2003). On the other hand, immediate postpartum immune system activation has been demonstrated, for instance, by increased concentrations of IL-6 (Maes et al., 2002) and C-reactive protein (CRP) (De Meeus et al., 1998). Moreover, a meta-analysis by Howren et al. (2009) concluded that increased IL-1, IL-6 and CRP were positively associated with depression in clinical and community samples.

The aim of the present study was to evaluate whether thyroid function, TPOAb and CRP immediately after delivery (i.e., when the mother is at the maternity hospital) can predict postpartum depression at 8 weeks and 32 weeks after delivery.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

Our sample was obtained from a larger multicenter study of postpartum depression conducted between December 2003 and October 2004 in Spain (Sanjuan et al., 2008). In the present study, we included 1053 of the 1804 postpartum women in the larger study, based on the additional requirement of available plasma and serum samples.

All participants were of Spanish family origin. Being under psychiatric care during pregnancy was an exclusion criterion. The ethics committees of the participating hospitals approved the study. Participants gave written consent after a full explanation and understanding of the study protocols. Participation consisted of a visit in an obstetric unit at 24–48 h postpartum for a semi-structured interview and tests (including a blood sample), at 8 weeks (coinciding with a standard postpartum obstetric clinic visit) and at 32 weeks (by phone and home visit) after delivery.

### 2.2. Assessment of depression

Depressive symptoms were assessed using the total score of the Spanish validated version of the Edinburgh Postpartum

Depression Scale (EPDS) (Garcia-Esteve et al., 2003). EPDS was administered at baseline (24–48 h postpartum), 8 weeks and 32 weeks postpartum. All women who scored 9/10 in the EPDS at 8 weeks and 32 weeks postpartum were defined as probable cases of major depression. The cut-off of 9/10 for major depression maximizes the sensitivity to 100% and achieves a specificity of 89% (Navarro et al., 2007). All probable cases of major depression were evaluated using the Spanish version of the Diagnostic Interview for Genetics Studies (DIGS) for DSM-IV criteria (Roca et al., 2007) that we adapted for PPD. Trained clinical psychologists conducted all of the interviews. A high level of reliability ( $K > 0.8$ ) was obtained among interviewers (Sanjuan et al., 2008). We used a case–control design to compare depressed women to non-depressed controls.

### 2.3. Blood sample and biochemical measurements

In the 48-h period after delivery, fasting blood samples were collected in 10 mL EDTA tubes and 5 mL anticoagulant-free tubes between 08:00 h and 09:00 h. The specimens were quickly centrifuged to separate out plasma and serum and were immediately frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. The entire batch of plasma and serum samples was analyzed simultaneously. Concentrations of free thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH) and TPOAb were measured in serum using a microparticle enzyme immunoassay in an AxSYM system (Abbott, Madrid, Spain). CRP was measured in plasma using an ultrasensitive turbidimetric immunoassay (CRP extended range) in a Dimension AR (Dade Behring, Barcelona, Spain). The sensitivity of the fT4 assay is 5.1 pmol/L, with a normal range of 9.13–23.80 pmol/L. TSH assay sensitivity is 0.03  $\mu\text{IU/mL}$ , with a normal range of 0.49–4.67  $\mu\text{IU/mL}$ . TPOAb assay sensitivity is 1 IU/mL, with a normal range of <12 IU/mL. The sensitivity of the CRP extended range assay is 0.5 mg/L, with expected values for healthy individuals of <3 mg/L.

We defined TPOAb as positive at or above a cut-off point of 27 IU/mL (the value of the third quartile in our entire sample). Thyroid dysfunction was identified if there was current hyperthyroidism (TSH < 0.49  $\mu\text{IU/mL}$  and fT4 > 23.80 pmol/L), subclinical hyperthyroidism (TSH < 0.49  $\mu\text{IU/mL}$  and normal fT4), hypothyroidism (TSH > 4.67  $\mu\text{IU/mL}$  and fT4 < 9.13 pmol/L) or subclinical hypothyroidism (TSH > 4.67  $\mu\text{IU/mL}$  with normal fT4). C-reactive protein was previously used as an inflammation marker (Pepys and Hirschfield, 2003) and has been related to depression (Howren et al., 2009) and thyroiditis (Pearce et al., 2003).

### 2.4. Statistical methods

Frequencies, which are provided as percentages, were used to describe qualitative variables (e.g., education level, marital and employment status, parity and thyroid dysfunction). We used mean and standard deviation (SD) to describe quantitative variables (e.g., age, TPOAb, fT4, TSH and CRP). TPOAb was categorized as positive (+) when the concentration of TPOAb was  $\geq 27$  IU/mL (representing the cut-off for the third quartile) and negative (–) when the concentration was <27 IU/mL. The non-parametric Mann–Whit-

**Table 1** Sociodemographic characteristics, thyroid function and inflammatory markers in depressed and non-depressed participants.

	Depressed	Non-depressed	<i>p</i>	Post hoc analysis	OR (95% CI)
Number of participants	87	966	na		
Age (years)	31.3 ± 5.0	31.9 ± 4.6	0.127 <sup>a</sup>		
Educative level (%)					
Primary school	39.1	30.4	0.160 <sup>b</sup>		
Secondary school	41.4	42.4			
College degree	19.5	27.1			
Employment status (%)					
Employed	59.8	72.8	0.012 <sup>b</sup>	0.010 <sup>b</sup>	0.556 (0.354–0.873)
Unemployed	16.1	13.5		0.493 <sup>b</sup>	1.233 (0.676–2.249)
Student/homemaker	4.6	4.7		0.979 <sup>b</sup>	0.986 (0.346–2.810)
Sick leave	19.5	9.1		0.002 <sup>b</sup>	2.436 (1.366–4.300)
Marital status (%)					
Single	2.3	1.9	0.008 <sup>b</sup>	0.776 <sup>b</sup>	1.239 (0.283–5.431)
Married/partner	96.6	97.3		0.680 <sup>b</sup>	0.774 (0.230–2.612)
Separated	0.0	0.8		0.394 <sup>b</sup>	na
Widow	1.1	0.0		0.083 <sup>c</sup>	na
Parity (%)					
0	52.9	45.6	0.610		
1	31.0	37.1			
2–4	14.9	16.3			
5–9	1.1	1.0			
>9	0.0	0.0			
Hyperthyroidism (%)	0.0	0.0	na		
Subclinical hyperthyroidism (%)	3.4	1.8	0.244 <sup>b</sup>		
Hypothyroidism (%)	1.1	2.3	0.700 <sup>b</sup>		
Subclinical hypothyroidism (%)	3.4	2.8	0.737 <sup>b</sup>		
TPOAb (IU/mL)	18.48 ± 96.12	12.64 ± 53.15	0.428 <sup>a</sup>		
TPOAb+ <sup>d</sup> (%)	11.5	14.7	0.415 <sup>b</sup>		
Free T4 (pmol/L)	9.75 ± 1.40	9.94 ± 1.60	0.311 <sup>a</sup>		
TSH (μIU/mL)	2.36 ± 1.06	2.34 ± 1.34	0.399 <sup>a</sup>		
CRP (mg/L)	51.26 ± 33.90	51.19 ± 36.97	0.613 <sup>a</sup>		

Results are represented as mean ± SD unless otherwise specified. na: non-applicable.

<sup>a</sup> Mann–Whitney *U*-test.

<sup>b</sup>  $\chi^2$ -test.

<sup>c</sup> Fisher's Exact test.

<sup>d</sup> TPOAb+ is defined as a concentration >27 IU/mL.

ney *U* statistic test was used to compare quantitative variables between depressed and non-depressed groups because dependent variables (e.g., TSH, TPOAb and CRP) did not fit normal distributions. The  $\chi^2$ -test was used to compare categorical qualitative variables between depressed and non-depressed groups and a post hoc analysis was conducted as necessary to determine the category that was associated with the independent variable.

A binary logistic regression model was created for each of the predictive variables (e.g., CRP, fT4, TSH, TPOAb, TPOAb+ and thyroid dysfunction) and for the demographic data that were associated with PPD in the single variable analysis (employed and sick leave under employment status) to assess their association with PPD. Moreover, a multivariate regression model (enter method) was created to assess the relationship between thyroid function (fT4, TSH and TPOAb), inflammation (CRP) and employment status with PPD. The Hosmer and Lemeshow  $\chi^2$ -test was used to check the goodness of fit. The Wald statistic and its odds ratio (OR) with a

95% confidence interval are given. Two-sided statistical significance was set at  $p < 0.05$ . SPSS version 15.0 was used for statistical analysis.

### 3. Results

Among the 1053 women, 87 (8.3%) were depressed and 966 were non-depressed (Table 1). Sociodemographic characteristics were similar in both groups. Participants were 31 ± 5 years old, married or living with a partner, had low to median education levels and were employed (Table 1). The distributions of marital status for depressed and non-depressed women were significantly different ( $p = 0.008$ ); however, post hoc analysis did not reveal any statistically significant category associated with depression. The distributions of employment status for depressed and non-depressed women were significantly different ( $p = 0.012$ ), and the post hoc analysis revealed that employment has a protective effect (OR 0.56, 95% CI 0.35–0.87,  $p = 0.010$ ) and sick leave confers

**Table 2** Regression models to assess the relationship between thyroid function and PPD.

Regression model	Variables in the equation	B	Wald statistic	p	OR (95% CI)
Binary logistic	CRP	0.000	0.000	0.987	1.000 (0.994–1.006)
	ft4	-0.075	1.020	0.312	0.928 (0.803–1.073)
	TSH	0.011	0.016	0.899	1.011 (0.854–1.197)
	TPOAb	0.001	0.708	0.400	1.001 (0.998–1.004)
	TPOAb+ <sup>a</sup>	-0.283	0.660	0.417	0.754 (0.381–1.491)
	Employed	-0.587	6.505	0.011	0.556 (0.354–0.873)
	Sick leave	0.885	9.149	0.002	2.423 (1.366–4.300)
Multivariate logistic <sup>b,c</sup>	CRP	-0.001	0.028	0.868	0.999 (0.993–1.006)
	ft4	-0.108	2.00	0.157	0.898 (0.773–1.043)
	TSH	0.022	0.060	0.807	1.022 (0.858–1.218)
	TPOAb	0.002	1.086	0.297	1.002 (0.998–1.006)
	TPOAb+ <sup>a</sup>	-0.496	0.478	0.489	0.609 (0.149–2.486)
	Employed	-0.403	1.819	0.177	0.668 (0.372–1.201)
	Sick leave	0.630	2.830	0.093	1.877 (0.901–3.911)

<sup>a</sup> TPOAb+ is defined as a concentration >27 IU/mL.

<sup>b</sup> Method "enter".

<sup>c</sup> Hosmer and Lemeshow  $\chi^2$  2.790,  $p = 0.947$ .

a risk (OR 2.44, 95% CI 1.37–4.30,  $p = 0.002$ ) for depression (Table 1).

Thyroid function as indicated by TPOAb, TSH and ft4 was similar in both groups (Table 1). According to our definition of thyroid dysfunction, the study sample had no hyperthyroidism, but 2.1% had subclinical hyperthyroidism, 2.4% had hypothyroidism and 3.2% had subclinical hypothyroidism. The distribution of participants with thyroid dysfunction between depressed and non-depressed groups was similar (Table 1). The CRP level in the study participants was higher than the normal reference values (>3 mg/L), but was similar in depressed and non-depressed participants (Table 1) and was not related to thyroid function parameters, the presence of TPOAb or PPD. The percentage of participants that were TPOAb+ (>27 IU/mL) was similar in both groups, and no relationship was found between TPOAb+ and PPD according to a binary logistic regression analysis (Table 2). No association was found between PPD and thyroid function (TSH, ft4, TPOAb) by a multivariate logistic regression analysis (Table 2).

Although thyroid function was not associated with PPD when the entire study population was considered, we observed that TSH concentrations were significantly increased in the sub-group of participants with TPOAb+ ( $3.37 \pm 2.0 \mu\text{IU/mL}$  vs.  $2.28 \pm 1.24 \mu\text{IU/mL}$ , Mann–Whitney  $U$  average rank 658.72 vs. 465.98,  $p < 0.0001$ ). In other words, women with TPOAb+ had an increased risk for hypothyroidism (OR 5.54, 95% CI 2.26–13.5,  $p < 0.0001$ ).

#### 4. Discussion

The incidences of thyroid dysfunction and PPD in our sample ( $N = 1053$ ) were 7.7% and 8.3%, respectively. Major PPD at 8 weeks and 32 weeks after delivery in our study was not associated with thyroid function measured 48 h postpartum (according to TPOAb, ft4 and TSH levels). Although a group of women had an elevated TPOAb concentration and subclinical hypothyroidism, these factors were not associated with subsequent PPD. In addition, although we found CRP concentrations above the normal range, we did not find any association

between the CRP concentration and ft4, TSH or TPOAb concentration or PPD.

Changes in thyroid function markers have been found to be associated with PPD in some studies (Harris et al., 1992; Kuijpers et al., 2001; McCoy et al., 2008; Plaza et al., 2009), but our results are in agreement with several other reports that failed to find an association between the presence of thyroid autoantibodies or changes in thyroid hormone concentration and PPD (Lazarus et al., 1997; Kent et al., 1999; Lucas et al., 2001; Oretti et al., 2003). A number of factors and methodological differences may explain the discrepancies between these studies. First, different outcome measures were used across studies. Some studies used EPDS or similar scores (Harris et al., 1992; Kuijpers et al., 2001; Oretti et al., 2003; McCoy et al., 2008), while others used a clinical diagnosis of major depression (Kent et al., 1999; Lucas et al., 2001; Plaza et al., 2009). Second, sample size and participant homogeneity differed between the studies. We followed a large cohort sample of young white Spanish women. Importantly, some studies did not consider ethnicity as an exclusion criterion (Harris et al., 1992; Kuijpers et al., 2001; Oretti et al., 2003; McCoy et al., 2008). In addition, being under psychiatric treatment during pregnancy was an exclusion criterion in our study but not in some others (Harris et al., 1992; Kent et al., 1999; Lucas et al., 2001; Oretti et al., 2003). Some studies compared women with previous thyroiditis to women without (Oretti et al., 2003). Lastly, other variables, such as life events or lack of social support, which may predispose a person to PPD, were not included in some studies and may substantially differ between samples.

Data in the literature suggest that the presence of thyroid autoantibodies early in pregnancy is a useful predictor of postpartum thyroid dysfunction (Premawardhana et al., 2004) and that the presence of thyroid autoantibodies during pregnancy correlates with the presence of autoantibodies in the postpartum period (Kuijpers et al., 2001). Therefore, we hypothesized that measurement of thyroid autoantibodies and thyroid function at 48 h postpartum (this is a convenient time to obtain a blood sample since the women are still in the hospital) would help predict the development of PPD.

Despite our large sample size, the fact that thyroid function was only assessed at one time point represents an important limitation. We can conclude that thyroid function measurements at 48 h after delivery cannot be used as a predictor of PPD risk. It could be, however, that the TPOAb positivity we observed, together with other hormonal, socio-psychological and molecular risk factors, worsens thyroid function weeks later and that TPOAb positivity is then associated with PDD. Further investigations with large study groups and data collection at multiple postpartum intervals are warranted.

Increased concentrations of plasma cytokines (Maes et al., 2002) and CRP (De Meeus et al., 1998) in the early puerperium have been observed and may be associated with PPT and, in turn, with PPD. Along this line, it is important to note that although we found increased CRP concentrations, we did not find any association between the TPOAb concentration and CRP level.

Finally, the finding that being "employed" protects and being on "sick leave" confers a risk to PPD in our study deserves future research regarding socio-cultural risk factors for PPD.

### Role of the funding sources

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Health) grant numbers PI042007, PI041635, PI041783, PI041779, PI041758, PI041761, PI041791, PI041766, PI041257 and PI041762. The Instituto de Salud Carlos III had no further role in study design; in the collection, analysis or interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

### Conflicts of interest

None declared.

### Acknowledgments

The authors thank Lidia Figuera, Carme Arbós and Jordina Saladie from the IISPV Biobanc of Reus for their assistance in preparing the plasma samples.

### References

De Meeus, J.B., Pourrat, O., Gombert, J., Magnin, G., 1998. C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 25, 9–11.

García-Esteve, L., Ascaso, C., Ojuel, J., Navarro, P., 2003. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in Spanish mothers. *J. Affect. Disord.* 75, 71–76.

Harris, B., 1999. Postpartum depression and thyroid antibody status. *Thyroid* 9, 699–703.

Harris, B., Othman, S., Davies, J.A., Weppner, G.J., Richards, C.J., Newcombe, R.G., Lazarus, J.H., Parkes, A.B., Hall, R., Phillips, D.I., 1992. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 305, 152–156.

Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J., 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 71, 171–186.

Kent, G.N., Stuckey, B.G., Allen, J.R., Lambert, T., Gee, V., 1999. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relation-

ship to psychiatric affective morbidity. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 51, 429–438.

Kuijpers, J.L., Vader, H.L., Drexhage, H.A., Wiersinga, W.M., van Son, M.J., Pop, V.J., 2001. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur. J. Endocrinol.* 145, 579–584.

Lazarus, J.H., Ammari, F., Oretti, R., Parkes, A.B., Richards, C.J., Harris, B., 1997. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br. J. Gen. Pract.* 47, 305–308.

Lucas, A., Pizarro, E., Granada, M.L., Salinas, I., Sanmarti, A., 2001. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: Are they two linked disorders? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 55, 809–814.

Maes, M., Verkerk, R., Bonaccorso, S., Ombelet, W., Bosmans, E., Scharpe, S., 2002. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci.* 71, 1837–1848.

McCoy, S.J., Beal, J.M., Payton, M.E., Stewart, A.L., DeMers, A.M., Watson, G.H., 2008. Postpartum thyroid measures and depressive symptomatology: a pilot study. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 108, 503–507.

Muller, A.F., Drexhage, H.A., Berghout, A., 2001. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr. Rev.* 22, 605–630.

Navarro, P., Ascaso, C., Garcia-Esteve, L., Aguado, J., Torres, A., Martin-Santos, R., 2007. Postnatal psychiatric morbidity: a validation study of the GHQ-12 and the EPDS as screening tools. *Gen. Hosp. Psychiatry* 29, 1–7.

O'Hara, M.W., 1995. *Postpartum Depression: Causes and Consequences*. Springer-Verlag, New York, NY.

Oretti, R.G., Harris, B., Lazarus, J.H., Parkes, A.B., Crownshaw, T., 2003. Is there an association between life events, postnatal depression and thyroid dysfunction in thyroid antibody positive women? *Int. J. Soc. Psychiatry* 49, 70–76.

Pearce, E.N., Bogazzi, F., Martino, E., Brogioni, S., Pardini, E., Pellegrini, G., Parkes, A.B., Lazarus, J.H., Pinchera, A., Braverman, L.E., 2003. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 13, 643–648.

Pepys, M.B., Hirschfield, G.M., 2003. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 111, 1805–1812.

Petrou, S., Cooper, P., Murray, L., Davidson, L.L., 2002. Economic costs of post-natal depression in a high-risk British cohort. *Br. J. Psychiatry* 181, 505–512.

Plaza, A., Garcia-Esteve, L., Ascaso, C., Navarro, P., Gelabert, E., Halperin, I., Valdes, M., Martin-Santos, R., 2009. Childhood sexual abuse and hypothalamus–pituitary–thyroid axis in postpartum major depression. *J. Affect. Disord.* Sep 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19740549.

Premawardhana, L.D., Parkes, A.B., John, R., Harris, B., Lazarus, J.H., 2004. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 14, 610–615.

Roca, M., Martin-Santos, R., Saiz, J., Obiols, J., Serrano, M.J., Torrens, M., Subira, S., Gili, M., Navines, R., Ibanez, A., Nadal, M., Barrantes, N., Canellas, F., 2007. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test–retest reliability and validity in a Spanish population. *Eur. Psychiatry* 22, 44–48.

Sanjuan, J., Martin-Santos, R., Garcia-Esteve, L., Carot, J.M., Guillelmat, R., Gutierrez-Zotes, A., Gomecman, I., Canellas, F., Baca-Garcia, E., Jover, M., Navines, R., Valles, V., Vilella, E., de Diego, Y., Castro, J.A., Ivorra, J.L., Gelabert, E., Guitart, M., Labad, A., Mayoral, F., Roca, M., Gratacos, M., Costas, J., van Os, J., de Frutos, R., 2008. Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. *Br. J. Psychiatry* 193, 383–388.

Sinclair, D., 2006. Clinical and laboratory aspects of thyroid auto-antibodies. *Ann. Clin. Biochem.* 43, 173–183.

## 9.5. Treball II

Journal of Affective Disorders xxx (2010) xxx–xxx



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

# Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)



### Research report

## An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression

Glòria Albacar<sup>a</sup>, Teresa Sans<sup>b</sup>, Rocío Martín-Santos<sup>c</sup>, Lluïsa García-Esteve<sup>c</sup>, Roser Guillamat<sup>d</sup>, Julio Sanjuan<sup>e</sup>, Francesca Cañellas<sup>f</sup>, Mònica Gratacòs<sup>g</sup>, Pere Cavalle<sup>h</sup>, Victoria Arija<sup>i</sup>, Ana Gaviria<sup>a</sup>, Alfonso Gutiérrez-Zotes<sup>a</sup>, Elisabet Vilella<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

<sup>b</sup> Clinical laboratories, Hospital Verge de la Cinta, IISPV, Tortosa, Spain

<sup>c</sup> Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Parc de Salut Mar and Department of Psychiatry, Institute of Neuroscience, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain

<sup>e</sup> Faculty of Medicine, CIBERSAM, Universitat de València, València, Spain

<sup>f</sup> Hospital Universitari Son Dureta, UNICS, Palma de Mallorca, Spain

<sup>g</sup> Center for Genomic Regulation (CRG-UPF), Barcelona, Spain

<sup>h</sup> Gynecology and Obstetrics Unit, Hospital Universitari de Sant Joan. Grup SAGESSA, Reus, Spain

<sup>i</sup> Faculty of Medicine, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 August 2010

Received in revised form 5 November 2010

Accepted 5 November 2010

Available online xxx

#### Keywords:

C-reactive protein

Ferritin

Iron

Postpartum depression

Transferrin

Transferrin saturation

### ABSTRACT

**Context:** Iron deficiency is the most common nutritional problem experienced by childbearing women, and postpartum depression (PPD) is the most common psychiatric disorder seen during the first year after delivery. The possible link between iron deficiency and PPD is not clear.

**Objective:** To evaluate whether iron status 48 h after delivery was associated with PPD. Our hypothesis was that iron deficiency would be associated with PPD.

**Design:** This was a prospective cohort study of depression-free women studied in the postpartum period.

**Setting:** Women who give birth at obstetric units in several general hospitals in Spain.

**Participants:** A subsample of 729 women was included in the present study after exclusion of women with high C-reactive protein (CRP) and other diseases known to interfere with iron metabolism.

**Main outcome measures:** We evaluated depressive symptoms at 48 h, 8 weeks and 32 weeks postpartum and used a diagnostic interview to confirm the diagnosis of major depression. A blood sample obtained 48 h after delivery was used to measure the following iron storage parameters: ferritin, transferrin (Tf), free iron and transferrin saturation (TfS) and the inflammatory marker CCRP.

**Results:** Overall, the women in the study had low iron concentrations ( $8.8 \pm 6.9 \mu\text{mol/L}$ ) and low TfS ( $12.6 \pm 9.6\%$ ) but normal ferritin and Tf concentrations. A total of 65 women (9%) developed PPD during the 32 week postpartum period; these women also had a lower ferritin concentration ( $15.4 \pm 12.7 \mu\text{g/L}$  vs.  $21.6 \pm 13.5 \mu\text{g/L}$ ,  $P=0.002$ ). A strong association between ferritin and PPD was observed (odds ratio = 3.73, 95% CI: 1.84–7.56;  $P=0.0001$  for ferritin cutoff value of  $7.26 \mu\text{g/L}$ ). In our study, ferritin concentrations have a high specificity but low sensitivity in predicting PPD.

**Conclusions:** These findings support the role of iron in the etiology of PPD and the use of ferritin as a marker of iron deficiency in the postpartum period. We believe that this topic deserves further investigation.

© 2010 Published by Elsevier B.V.

\* Corresponding author. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: +34 977 75 93 38. E-mail address: [elisabet.vilella@urv.cat](mailto:elisabet.vilella@urv.cat) (E. Vilella).

## 1. Introduction

Postpartum depression (PPD) is the most common psychiatric disorder experienced by women after childbirth (McGarry et al., 2009) with a prevalence of approximately 7% during the first three months postpartum (Garcia-Esteve et al., 2003; O'Hara, 2009); (Sanjuan et al., 2008). According to the DSM-IV criteria, PPD is indistinguishable from major depression with the exception that the symptoms must occur within weeks after delivery and that the symptoms cannot be better accounted for by the diagnoses of postpartum blues or postpartum psychosis (American Psychiatry Association, 1994). The condition can last from a few weeks to six months or more (Burt and Quezada, 2009) and, if untreated, can have a large economic impact on the patient's family as well as the public health infrastructure (Petrou et al., 2002), in addition to influencing mother–infant interactions and child development (Pearlstein et al., 2009). Genetic, hormonal, psychosocial, obstetric and biological factors have been associated with PPD (Brummelte and Galea, 2010; Garcia-Esteve et al., 2008; Leung and Kaplan, 2009; Sanjuan et al., 2008; Sibolboro Mezzacappa and Endicott, 2007).

Most authors have identified a history of a depressive episode and anxiety during pregnancy as the principal risk factors for PPD (O'Hara, 2009; Oppo et al., 2009). Some reports have demonstrated a link between PPD and deficiencies in micronutrients such as omega-3 fatty acids, zinc and iron (Bodnar and Wisner, 2005; Leung and Kaplan, 2009). Iron deficiency is the most common nutrient deficiency in the world, and it is especially prevalent in childbearing women (The World Health Organization, 2001). During the second trimester of pregnancy, iron requirements increase, and as a consequence, iron stores become depleted (Bothwell, 2000). The prevalence of iron deficiency during pregnancy ranges from 18 to 40% in developed countries (The World Health Organization, 2001) where iron supplementation is often offered to pregnant women (Pena-Rosas and Viteri, 2006); however, data on iron deficiency after delivery is scarce.

Iron is required by all tissues but is stored in the liver in a ferritin-bound state (60%) and also in muscle and the reticuloendothelial system (40%). In the plasma, circulating iron is primarily bound to transferrin (Tf). The hematological parameter “percent transferrin saturation” (TfS) (Fairbanks and Klee, 1999) is used as a marker of the amount of bioavailable iron in the plasma. The transferrin receptor-1 (TfR1) is produced in all types of cells and binds to the Fe–Tf complex. Thus, TfR1, ferritin and TfS are all markers of plasma iron stores and metabolism (The World Health Organization, 2001).

In the general population, iron deficiency has been classified into three stages according to severity; they are the following: (1) the depletion of iron stores, (2) marginal iron deficiency, and (3) iron deficiency anemia. Depletion of iron stores is characterized by ferritin < 12 µg/L in the presence of normal circulating iron and hemoglobin concentrations. Marginal iron deficiency is characterized by depleted iron stores and reduced circulating iron concentration (TfS < 16–20%) in the presence of normal hemoglobin levels. Iron deficiency anemia is characterized by reduced hemoglobin concentration (Brownlie et al., 2002). The clinical manifestations of iron deficiency anemia are well known in

the general population; however, iron deficiency without anemia can also cause health problems (Khedr et al., 2008; Verdon et al., 2003). Iron is an essential micronutrient and plays important roles in oxidative metabolism, immunity and red blood cell synthesis (Munoz et al., 2009). In the brain, iron is involved in the synthesis of monoamine neurotransmitters and the myelination of axons (Beard, 2003; Beard and Han, 2009). There have been several studies published on the relationship between iron status and depression in the general population; however, the results are controversial (Baune et al., 2006; Hunt and Penland, 1999; Maes et al., 1996). Maternal iron deficiency anemia is associated with alterations in the mother's emotions and cognition as well as delayed infant development during the postpartum period (Beard et al., 2005; Murray-Kolb and Beard, 2009; Perez et al., 2005). There is a paucity of data, however, regarding the relationship between the depletion of iron stores (with or without anemia) and PPD. We hypothesized that depletion of iron stores would be associated with PPD. The purpose of the present study was to assess the possible relationship between iron status and PPD using iron deficiency markers collected 48 h after delivery when the mother and newborn child were still in the hospital.

## 2. Subjects and methods

### 2.1. Participants

Our study population was obtained from a larger multicenter prospective study of 1804 women that examined genetic and environmental factors associated with PPD; this study was conducted in Spain between December 2003 and October 2004 (Sanjuan et al., 2008).

The ethics committees at each of the participating hospitals approved the study. All participants volunteered, were of Spanish origin (Caucasian) and were > 18 years old. Participants who were under psychiatric care during pregnancy were excluded from the study. The additional exclusion criteria in the present study were as follows: lack of plasma data (835 participants excluded), history of thyroid dysfunction according our previous study (Albacar et al., 2010) (25 women excluded) and severe systemic inflammation, which was defined as an elevated C-reactive protein (CRP) concentration  $\geq 101.16$  mg/L (90th percentile), and ferritin concentration  $\geq 57.56$  µL (90th percentile; 215 women excluded). In total, 729 women were included in the study. The 1075 excluded participants did not differ significantly from the individuals included in the study population with regard to the variables examined. Women with hemoglobin concentrations < 12 g/L during pregnancy received iron supplementation based on the Spanish Gynecologic and Obstetrics Society guidelines. In the postpartum period, with the exception of the 16 weeks of paid maternity leave and the obstetric visit at 8 weeks postpartum, there are no special maternal support programs that exist for new mothers. Iron status after delivery is not measured unless the mother seeks medical care. Participants were assessed by the research teams (nurses, clinical psychologists and psychiatrists) at three time points: 48 h (obstetric ward), 8 weeks (obstetric unit) and 32 weeks postpartum (research unit, home or telephone visit). A blood sample was obtained 48 h

Please cite this article as: Albacar, G., et al., An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression, *J. Affect. Disord.* (2010), doi:10.1016/j.jad.2010.11.006

after childbirth to avoid the intrinsic physiological changes that occur as a result of delivery but still allow collection before the mother and newborn child left the hospital.

## 2.2. Assessment of depression

Depressive symptoms were assessed 48 h (baseline), 8 weeks and 32 weeks postpartum using the validated Spanish language version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) (García-Esteve et al., 2003). Women with scores higher than 9 on the EPDS at 8 or 32 weeks postpartum were identified as probable depression cases. The cutoff of 9 for major depression increases the sensitivity to 100% and the specificity to 89% (Navarro et al., 2007). Women scoring <9 on the EPDS were further evaluated using the Spanish language version of the Diagnostic Interview for Genetics Studies (DIGS) (Roca et al., 2007), which has been adapted to assess the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV criteria for PPD; this was used to confirm the diagnosis. All interviews were conducted by clinical psychologists or psychiatrists who were previously trained in the DIGS using the same video case records. A reliability of kappa > 0.8 was obtained among interviewers.

## 2.3. Blood samples and biochemical measurements

Fasting blood samples were collected in 10 mL tubes containing EDTA within 48 h postpartum at 8:00–9:00 AM, were quickly centrifuged to separate the plasma and serum from the cells and were then immediately frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. All of the samples were analyzed in one laboratory using the same procedure. Serum ferritin concentration was measured using a microparticle enzyme immunoassay within an AxSYM system (Abbott, Madrid, Spain). The CRP, plasma iron and Tf concentrations were determined using biochemistry procedures from Dimension AR (Dade Behring). According to the manufacturer's instructions for each assay, the sensitivity of the ferritin assay was  $1.0\ \mu\text{g/L}$ , with a normal range of  $6.9\text{--}282.5\ \mu\text{g/L}$  in women; the sensitivity of the CRP assay was  $0.5\ \text{mg/L}$ , with expected values for healthy individuals  $<3.0\ \text{mg/L}$ ; and the normal ranges of iron and Tf were  $9.80\text{--}19.90\ \mu\text{mol/L}$  and  $2.0\text{--}4.0\ \text{g/L}$ , respectively. We calculated TfS according to the method described by Fairbanks (Fairbanks and Klee, 1999).

## 2.4. Assessment of depletion of iron stores and marginal iron deficiency

Iron, Tf, TfS and ferritin were all used as markers of iron deficiency. We considered iron stores to be depleted when the serum ferritin concentration was  $<12\ \mu\text{g/L}$ . Marginal iron deficiency was considered to be present when TfS was  $<16\%$  and serum ferritin was  $<12\ \mu\text{g/L}$ . These classifications were based on previously published descriptions of iron deficiency in the general population (The World Health Organization, 2001), as we excluded women with severe inflammation. Additionally, we used an iron deficiency cutoff for ferritin concentration of  $<7.26\ \mu\text{g/L}$  (10th percentile).

## 2.5. Statistical analysis

Sociodemographic and obstetric variables (Table 1) were recorded. Qualitative variables were presented as percentages, and most quantitative variables (iron, ferritin, Tf, TfS and CRP) were presented as medians and standard deviations. Age was presented as the mean and SD. Because neither the raw quantitative variables nor the log-transformed quantitative variables were normally distributed, the non-parametric Mann–Whitney U test was used to compare these variables between the PPD and non-PPD groups. The chi-square test was used to compare the distribution of categorical qualitative variables across the PPD and non-PPD groups. Potential co-linearity between markers of iron metabolism and markers of inflammation was assessed using Spearman's correlation. A binary logistic regression model (Model 1) was created for each of the predictor variables (CRP, iron, ferritin, Tf, TfS and employment status during pregnancy). Based on the iron deficiency criteria, two multivariate logistic regression models were created (Models 2 and 3) to assess the relationship between PPD and risk factors for iron deficiency (ferritin and TfS), an inflammatory parameter (CRP), and employment status during pregnancy. In Model 2, the World Health Organization (WHO) definition of iron deficiency was used (i.e., ferritin  $<12\ \mu\text{g/L}$ ; The World Health Organization, 2001). In Model 3, a cutoff level for ferritin of  $<7.26\ \mu\text{g/L}$  (10th percentile for the total sample) was used. The Hosmer–Lemeshow chi-square test was used to assess the goodness of fit of these models. The Wald test was performed, and the associated odds ratios (ORs) and 95%

**Table 1**  
Sociodemographic and obstetric characteristics of the total study population and of the PPD and non-PPD subgroups.

	Total sample n = 729	PPD n = 65	Non-PPD n = 664	P-value
<i>Sociodemographic characteristics</i>				
Age (years)	31.7 ± 4.7	31.2 ± 5.1	31.8 ± 4.6	0.32 <sup>a</sup>
Marital status (%)				
Partner	97.8	96.9	97.9	0.64 <sup>b</sup>
Without partner	2.2	3.1	2.1	
Employment status (%)				
Employed	76.7	63.1	78.0	0.009 <sup>b</sup>
Unemployed	23.3	36.9	22.0	
Education level (%)				
Primary school	31.7	40.0	30.9	0.23 <sup>b</sup>
Secondary school	41.3	40.0	41.4	
College degree	27.0	20.0	27.7	
<i>Obstetric characteristics</i>				
Lactation (%)				
Breast milk	87.1	92.3	86.6	0.38 <sup>b</sup>
Formula	11.4	6.2	11.9	
Both	1.5	1.5	1.5	
Caesarean section (%)				
Yes	12.2	12.3	12.2	1.00 <sup>b</sup>
No	87.8	87.7	87.8	
Parity (%)				
0	38.7	33.8	39.2	0.28 <sup>b</sup>
1	38.5	49.2	37.5	
2–4	21.4	15.4	22	
5–9	1.4	1.5	1.4	

Age is shown as the mean ± SD (standard deviation).

<sup>a</sup> Student's t-test.

<sup>b</sup> Chi-square test.

Please cite this article as: Albacar, G., et al., An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression, J. Affect. Disord. (2010), doi:10.1016/j.jad.2010.11.006

confidence intervals were calculated. The predictive value of the ferritin level with regard to PPD risk was calculated according to the methods described by Sackett et al. (2001). All two-tailed P-values <0.05 were considered to be statistically significant. We used SPSS version 15.0 for all statistical analyses.

### 3. Results

Of the 729 depression-free women included in the study, 19.2% scored >9 on the EPDS scale at 48 h postpartum, 12.4% at 8 weeks postpartum and 13.4% at 32 weeks postpartum. Sixty-five women (9%) experienced major depression during the 32-week postpartum period (detected either at the 8-week or 32-week time point evaluations). The sociodemographic and obstetric characteristics of the two groups are shown in Table 1 and were similar, with the exception of employment status during pregnancy. With regard to that parameter, there were more unemployed participants in the PPD group than in the non-PPD group (36.9% vs. 22%, respectively;  $P=0.009$ ).

Overall, the ferritin and transferrin concentrations of the participants were within the normal range, whereas the iron concentration and TfS were slightly below the lower limit of normal (Table 2). On the other hand, although severe inflammation cases ( $CRP \geq 101.16$  mg/L) were excluded, the CRP concentrations of the total study population were >3 mg/L, indicating the presence of moderate inflammation (Table 2).

In the PPD group, 38.5% of the women met the criteria for depleted iron stores, compared to 23.3% of women in the non-PPD group ( $P=0.007$ ). Overall, 24.7% of the women met the

criteria for depleted iron stores. Iron deficiency was present in 14% of the women, and no difference was observed between the PPD and non-PPD groups (Table 2). Interestingly, the PPD group had a lower ferritin concentration than the non-PPD group ( $15.4 \pm 12.7$  µg/L vs.  $21.6 \pm 13.5$  µg/L, respectively;  $P=0.002$ ), although this iron marker can be partially altered in the presence of moderate inflammation. Therefore, we explored the linear relationships between all biochemical variables using Spearman's correlation. The correlations between ferritin and Tf, ferritin and iron, Tf and CRP, iron and CRP, TfS and Tf or TfS and CRP were negative. Positive correlations were observed, however, between ferritin and CRP, Tf and iron and TfS and iron (Table 2). All of the correlation coefficients were less than 0.6, indicating that all of these biochemical variables could be introduced in the multivariate regression models.

The variables that differed in their distribution between the PPD and non-PPD groups (employment status and ferritin concentration) were assessed using a binary logistic regression model. There was an association between being unemployed during pregnancy and PPD (OR=2.07, 95% CI=1.21–3.45;  $P=0.008$ ) and between a low ferritin level and PPD (OR=2.91, 95% CI=1.51–5.58;  $P=0.001$ ) (Table 3).

To explore the relationship between the serum concentration of iron markers and PPD, we used a multivariate logistic regression analysis that took into account other factors (employment status and CRP). Ferritin persisted as the single iron marker associated with PPD in both models (OR=2.30, 95% CI=1.29–4.10 when a ferritin cutoff of <12 µg/L was used and OR=3.73, 95% CI=1.84–7.56 when a ferritin cutoff of <7.26 µg/L was used). Being unemployed during pregnancy was also associated with PPD in both

**Table 2**  
 Distribution of biochemical parameters in the total study population and in the PPD and non-PPD subgroups.

Distribution of ferritin, Tf, iron and CRP in the total sample and in the PPD and non-PPD groups					
	Total sample N=729	PPD N=65	Non-PPD N=664	P-value <sup>1,2</sup>	Reference range <sup>3</sup>
Ferritin (µg/L)	21.3 ± 13.5	15.4 ± 12.7	21.6 ± 13.5	0.002	6.9–282.5
Tf (g/L)	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5	2.8 ± 0.4	0.51	2.0–4.0
Iron (µmol/L)	8.8 ± 6.9	9.3 ± 6.7	8.8 ± 7.0	0.39	9.8–19.90
CRP (mg/L)	32.3 ± 22.4	33.0 ± 22.5	32.2 ± 22.5	0.51	<3.0
TfS (%)	15.0 ± 9.6	16.1 ± 10.6	14.9 ± 9.5	0.323	
Depletion of iron stores (ferritin <12 µg/L) (%)	24.7	38.5	23.3	0.007	
Marginal iron deficiency (ferritin <12 µg/L and TfS <16%) (%)	13.9	15.6	13.7	0.678	
Correlation between biochemical parameters					
	Rho			P-value	
Ferritin-Tf	−0.43			<0.001	
Ferritin-Iron	−0.17			<0.001	
Ferritin-CRP	0.34			<0.001	
Tf-Iron	0.19			<0.001	
Tf-CRP	−0.11			<0.001	
Iron-CRP	−0.25			<0.001	
TfS-Iron	0.95			<0.001	
TfS-Tf	−0.08			0.024	
TfS-CRP	−0.23			<0.001	

Data are presented as the median ± SD.

<sup>1</sup>Mann Whitney U test and <sup>2</sup>Chi-square test: non-PPD versus PPD.

<sup>3</sup>Range provided by the manufacturer in reference to the general population.

Please cite this article as: Albacar, G., et al., An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression, J. Affect. Disord. (2010), doi:10.1016/j.jad.2010.11.006



**Table 3**  
 Regression analyses assessing the possible relationship between iron parameters and other risk variables and PPD.

Regression model	Variables in the equation	Wald statistic	$\beta$	P-value	OR (95% CI)
Model 1. Binary logistic regression <sup>a</sup>	Ferritin	10.34	1.06	0.001	2.91 (1.51–5.58)
	Employment status	7.13	0.73	0.008	2.07 (1.21–3.45)
Model 2. Multivariate logistic regression <sup>b</sup> (ferritin <12 $\mu\text{g/L}$ )	Ferritin	8.05	0.83	0.005	2.30 (1.29–4.10)
	Employment Status	7.23	0.75	0.007	2.11 (1.22–3.63)
	TFS	0.90	-0.26	0.34	0.77 (0.45–1.31)
	CRP	3.30	0.51	0.70	1.67 (0.96–2.91)
Model 3. Multivariate logistic regression <sup>b</sup> (ferritin <7.26 $\mu\text{g/L}$ )	Ferritin	13.28	1.31	<0.001	3.73 (1.84–7.56)
	Employment Status	7.82	0.78	0.005	2.19 (1.26–3.80)
	TFS	1.45	-0.33	0.23	0.72 (0.42–1.23)
	CRP	3.32	0.53	0.07	1.70 (0.96–3.00)

<sup>a</sup> The “enter” method. Only variables with P-values <0.05 are shown.

<sup>b</sup> Hosmer–Lemeshow statistic, P = 0.39.

multivariate models (OR = 2.11, 95% CI = 1.22–3.64 for the model using a ferritin cutoff value of <12  $\mu\text{g/L}$  and OR = 2.19, 95% CI = 1.26–3.80 for the model using a ferritin cutoff value of <7.26  $\mu\text{g/L}$ ). Finally, we explored whether or not ferritin concentrations were predictive of PPD in our patient population. When a ferritin cutoff of 12  $\mu\text{g/L}$  was used, we found that it had a sensitivity (correct classification of a patient) of 38.5% (95% CI: 26.9–51.4) and a specificity (correct classification of the controls) of 76.7% (95% CI: 73.2–79.8) (Table 4). When a ferritin cutoff of <7.26  $\mu\text{g/L}$  was used, the sensitivity fell to 21.9% (95% CI: 12.9–34.3), and the specificity rose to 91.2% (95% CI: 88.7–93.2) (Table 4). Moreover, a ferritin concentration <12  $\mu\text{g/L}$  increased a patient's probability of developing PPD by a factor of 1.65, whereas a ferritin concentration <7.26  $\mu\text{g/L}$  increased this probability by a factor of 2.50 (positive likelihood ratio, Table 4).

#### 4. Discussion

The present study identified a strong association between ferritin concentration during the immediate postpartum period and PPD. Our initial hypothesis was that iron deficiency (including depletion of iron stores and marginal iron deficiency) would be associated with PPD. Consistent with this hypothesis, we found lower ferritin concentration and a higher percentage of women with depleted iron stores

in the PPD group than in the non-PPD group. No differences were observed between the PPD and non-PPD groups with regard to TFS or the percentage of women fitting the criteria for marginal iron deficiency. On average, more women in the PPD group than in the non-PPD group had depleted iron stores without marginal iron deficiency. Given the strong association observed between PPD and serum ferritin concentration, a lower mean ferritin level could be expected in the PPD group. Taking into account the decrease in iron stores during pregnancy and delivery (Bothwell, 2000), the ferritin concentration in the postpartum period is expected to be low; however, the mean ferritin level of the total study population was >12  $\mu\text{g/L}$ . This apparent anomaly can be explained by the inflammatory response that occurs after delivery. Even a non-traumatic delivery produces an acute inflammatory response in women (Mateos Gonzalez, et al., 2009), and it is known that ferritin and iron concentrations are altered as a result of this response (Munoz et al., 2009). Therefore, although iron stores can be depleted in the postpartum period, there is an elevation in the plasma ferritin concentration as a result of inflammation (Krafft et al., 2003). Although women with severe inflammatory responses were excluded from the present study, the elevated CRP concentration observed and the positive correlation with ferritin support the presence of a moderate inflammatory process. Similar results have been reported, and it is generally

**Table 4**  
 Predictive value of ferritin concentration in identifying patients with PPD.

Parameter	Ferritin <12 $\mu\text{g/L}$		Ferritin <7.26 $\mu\text{g/L}$	
	Value (%)	95% CI	Value (%)	95% CI
Patients correctly diagnosed	73.2	69.8–76.4	85.1	82.2–87.6
Sensitivity <sup>a</sup>	38.5	26.9–51.4	21.9	12.9–34.3
Specificity <sup>b</sup>	76.7	73.2–79.8	91.2	88.7–93.2
Positive predictive value <sup>c</sup>	18.9	9.4–20.0	19.4	11.4–30.8
Negative predictive value <sup>d</sup>	92.7	90.1–94.7	92.3	90.0–94.2
Positive likelihood ratio <sup>e</sup>	1.6	1.2–2.3	2.5	1.5–4.2
Negative likelihood ratio <sup>f</sup>	0.8	0.7–1.0	0.9	0.7–1.0

<sup>a</sup> Correct classification of patients.

<sup>b</sup> Correct classification of controls.

<sup>c</sup> Proportion of patients with a positive test result (ferritin concentration <12 or <7.26  $\mu\text{g/L}$ ) who were correctly diagnosed.

<sup>d</sup> Proportion of patients with a negative test result (ferritin concentration  $\geq 12$  or  $\geq 7.26$   $\mu\text{g/L}$ ) who were correctly diagnosed.

<sup>e</sup> True positives/false positives.

<sup>f</sup> False negatives/true negatives.

Please cite this article as: Albarca, G., et al., An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression, J. Affect. Disord. (2010), doi:10.1016/j.jad.2010.11.006

accepted that traditional markers of iron deficiency tend to be less reliable during pregnancy and the postpartum period. Still, no marker has been shown to be specific for iron deficiency during the postpartum period; as a result, general population iron deficiency markers are used (Akesson et al., 1998; Krafft et al., 2003). In the present study, ferritin was the only marker of iron deficiency associated with PPD. When we examined the positive predictive value of the ferritin level for diagnosing PPD in our sample, however, we found that it was a poor predictor of PPD. Still, a highly negative predictive value provides confirmation that the subject does not have the disease (i.e., PPD in our study) (Sackett et al., 2001). Low sensitivity with high specificity is a general feature of screening tests. Although there are different parameters that can be used to evaluate iron status, the ferritin level is one of the most sensitive and earliest indicators of iron deficiency (i.e., it can be altered prior to other changes in iron metabolism or anemia) (Beard and Han, 2009; Finch et al., 1986; The World Health Organization, 2001).

Iron deficiency has functional and metabolic consequences as well as clinical implications for affected patients. It is associated with unexplained fatigue (Verdon et al., 2003), and even iron deficiency without anemia can lead to lethargy, apathy, difficulty concentrating and body temperature dysregulation (Beard et al., 1990; Eftekhari et al., 2006). The brain is especially susceptible to iron bioavailability. During development, iron is required for proper myelination, and iron deficiency early in life can have irreversible consequences (Lozoff et al., 2000). Iron also plays an important role in the synthesis of various monoamine neurotransmitters, as it is a cofactor for tryptophan hydroxylase (which plays a role in serotonin synthesis), tyrosine hydroxylase (which plays a role in dopamine and norepinephrine synthesis) and monoamine oxidase. Therefore, the dopamine, serotonin and norepinephrine systems are all very sensitive to iron deficiency in the brain (Beard and Han, 2009).

Several studies have examined the relationship between iron status and depression in the general population; however, the results of these studies are controversial. Several authors have found higher ferritin concentrations in depressed inpatients with melancholic traits (Maes et al., 1996) and in young female students (Vahdat Shariatpanaahi, et al., 2007). On the other hand, others have found no relationship between iron deficiency and depression in premenopausal women (Hunt and Penland, 1999) or elderly patients with mild depression (Baune et al., 2006). These reports included both non-childbearing women and men, and this heterogeneity of study populations likely contributed to the divergent results observed between several of these previous reports and the current study. Moreover, few studies have examined the relationship between iron status and depression in the postpartum period. In a prospective double-blind study of South African mothers receiving iron therapy, Beard et al. (2005) found a relationship between iron deficiency anemia and anxiety, depression and cognitive dysfunction. In the same study population, an association was also found between iron deficiency anemia and a poor mother-infant relationship, which was improved with iron therapy (Murray-Kolb and Beard, 2009; Perez et al., 2005). In addition, we found an association between being unemployed during pregnancy and an increased risk of PPD. Being

unemployed was also identified as a risk factor for PPD in a previous study (Posmontier, 2008).

Our report makes several new contributions to the body of evidence on this topic. First, it is the first study to examine the relationship between iron deficiency and PPD using measurements taken during the immediate postpartum period. All previous studies examined patients with iron deficiency anemia, and most of them evaluated iron status later in the postpartum period. Second, our patient sample was from a developed country, whereas most previous reports used patient samples from developing countries. Third, our sample size and homogeneity were remarkable. All 729 participants were Spanish and of Caucasian origin, which minimized heterogeneity in genetic background.

There are some limitations, however, to the present study. A single blood sample was taken immediately following delivery; however, iron status was not assessed during pregnancy or later in the postpartum period. Furthermore, only routine iron markers were analyzed, and it is possible that more sophisticated and expensive markers such as soluble TFR concentration would add more prognostic information (Akesson et al., 1998; The World Health Organization, 2001). The assessment of iron status peripartum is difficult, as even gold standard markers are not reliable. Different strategies have been used to adjust the iron nutritional status for the presence of inflammation (Beard et al., 2006). Others have proposed testing for iron status parameters that are influenced by inflammation to a lesser degree (Akesson et al., 1998). However, the perfect solution has not yet been found.

In conclusion, the present study identified an association between PPD and a low ferritin concentration after delivery. We propose that the continuous iron demand during pregnancy and the postpartum period (both directly, due to the demands of the developing fetus, and indirectly through breastfeeding) depletes iron stores, thereby altering these neurotransmitter and myelin metabolic pathways and increasing the risk of PPD in susceptible women. These results support both the role that nutrition plays in affective disorders and the importance of iron deficiency in the brain. They also highlight the importance of designing future studies that follow maternal iron status more closely during pregnancy and the postpartum period.

#### Role of funding source

This work was supported in part by the Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Health, grant numbers PI042007, PI041635, PI041780, PI052565, PI04/1766, PI041779, and PI041257) and by the Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (Generalitat de Catalunya, grant number SGR2009/1435). Neither institution had a further role in the study design; the collection, analysis or interpretation of the data; the writing of the report; or the decision to submit the paper for publication.

#### Conflict of interest

None of the authors had potential conflicts of interest related to this manuscript.

#### Acknowledgements

The authors would like to thank Lúdia Figuera, Carme Arbós and Jordina Saladie from the IISPV Biobanc of Reus for their assistance with preparing the plasma samples.

This work was supported in part by the Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Health, grant numbers PI042007, PI041635, PI041780, PI052565, PI04/1766, PI041779, and PI041257) and by the Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (Generalitat de Catalunya, grant number SGR2009/1435). Neither institution had a further role in the study design; the collection, analysis or interpretation of the data; the writing of the report; or the decision to submit the paper for publication.

## References

- Akesson, A., Bjellerup, P., Berglund, M., Bremme, K., Vahter, M., 1998. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 68, 1241-1246.
- Albarcar, G., Sans, T., Martin-Santos, R., Garcia-Esteve, L., Guillamat, R., Sanjuan, J., Canellas, F., Carot, J.M., Gratacos, M., Bosch, J., Gaviria, A., Labad, A., Zotes, A.G., Vilella, E., 2010. Thyroid function 48 h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 35, 738-742.
- American Psychiatry Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV). APA.
- Baune, B.T., Eckardstein, A., Berger, K., 2006. Lack of association between iron metabolism and depressive mood in an elderly general population. *Int. Psychogeriatr.* 18, 437-444.
- Beard, J., 2003. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J. Nutr.* 133, 1468S-1472S.
- Beard, J., Han, O., 2009. Systemic iron status. *Biochim. Biophys. Acta.* 1790, 584-588.
- Beard, J.L., Borel, M.J., Derr, J., 1990. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 813-819.
- Beard, J.L., Hendricks, M.K., Perez, E.M., Murray-Kolb, L.E., Berg, A., Vernon-Feagans, L., Irlam, J., Isaacs, W., Sive, A., Tomlinson, M., 2005. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J. Nutr.* 135, 267-272.
- Beard, J.L., Murray-Kolb, L.E., Rosales, F.J., Solomons, N.W., Angelilli, M.L., 2006. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 1498-1505.
- Bodnar, L.M., Wisner, K.L., 2005. Nutrition and depression: implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol. Psychiatry.* 58, 679-685.
- Bothwell, T.H., 2000. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 257S-264S.
- Brownlie 4th, T., Utermohlen, V., Hinton, P.S., Giordano, C., Haas, J.D., 2002. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am. J. Clin. Nutr.* 75, 734-742.
- Brummelte, S., Galea, L.A., 2010. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 34, 766-776.
- Burt, V.K., Quezada, V., 2009. Mood disorders in women: focus on reproductive psychiatry in the 21st century—Motherisk update 2008. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 16, e6-e14.
- Eftekhari, M.H., Keshavarz, S.A., Jalali, M., Elguero, E., Eshraghian, M.R., Simondon, K.B., 2006. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 15, 50-55.
- Fairbanks, V., Klee, G., 1999. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis, C., Aswood, E. (Eds.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1698-1705.
- Finch, C.A., Bellotti, V., Stray, S., Lipschitz, D.A., Cook, J.D., Pippard, M.J., Huebers, H.A., 1986. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West. J. Med.* 145, 657-663.
- Garcia-Esteve, L., Ascaso, C., Ojuel, J., Navarro, P., 2003. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers. *J. Affect. Disord.* 75, 71-76.
- Garcia-Esteve, L., Navarro, P., Ascaso, C., Torres, A., Aguado, J., Gelabert, E., Martin-Santos, R., 2008. Family caregiver role and premenstrual syndrome as associated factors for postnatal depression. *Arch. Womens Ment. Health.* 11, 193-200.
- Hunt, J.R., Penland, J.G., 1999. Iron status and depression in premenopausal women: an MMPI study. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Behav. Med.* 25, 62-68.
- Khedr, E., Hamed, S.A., Elbeih, E., El-Shereef, H., Ahmad, Y., Ahmed, S., 2008. Iron status and cognitive abilities in young adults: neuropsychological and neurophysiological assessment. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 258, 489-496.
- Krafft, A., Huch, R., Breyman, C., 2003. Impact of parturition on iron status in nonanaemic iron deficiency. *Eur. J. Clin. Invest.* 33, 919-923.
- Leung, B.M., Kaplan, B.J., 2009. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link—a review of the literature. *J. Am. Diet. Assoc.* 109, 1566-1575.
- Lozoff, B., Jimenez, E., Hagen, J., Mollen, E., Wolf, A.W., 2000. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 105, E51.
- Maes, M., Van de Vyvere, J., Vandoolaeghe, E., Bril, T., Demedts, P., Wauters, A., Neels, H., 1996. Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: further evidence for a chronic inflammatory process. *J. Affect. Disord.* 40, 23-33.
- Mateos Gonzalez, M.E., de la Cruz Bertolo, J., Lopez Laso, E., Valdes Sanchez, M.D., Nogales Espert, A., 2009. Review of haematology and biochemistry parameters to identify iron deficiency. *An. Pediatr. (Barc.)* 71, 95-102.
- McGarry, J., Kim, H., Sheng, X., Egger, M., Baksh, L., 2009. Postpartum depression and help-seeking behavior. *J. Midwifery Womens Health.* 54, 50-56.
- Munoz, M., Villar, I., Garcia-Erce, J.A., 2009. An update on iron physiology. *World J. Gastroenterol.* 15, 4617-4626.
- Murray-Kolb, L.E., Beard, J.L., 2009. Iron deficiency and child and maternal health. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 946S-950S.
- Navarro, P., Ascaso, C., Garcia-Esteve, L., Aguado, J., Torres, A., Martin-Santos, R., 2007. Postnatal psychiatric morbidity: a validation study of the GHQ-12 and the EPDS as screening tools. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 29, 1-7.
- O'Hara, M.W., 2009. Postpartum depression: what we know. *J. Clin. Psychol.* 65, 1258-1269.
- Oppo, A., Mauri, M., Ramacciotti, D., Camilleri, V., Banti, S., Borri, C., Rambelli, C., Montagnani, M.S., Cortopassi, S., Bettini, A., Ricciardulli, S., Montaresi, S., Rucci, P., Beck, C.T., Cassano, G.B., 2009. Risk factors for postpartum depression: the role of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDDI-R). Results from the Perinatal Depression-Research & Screening Unit (PNDRScU) study. *Arch. Womens Ment. Health* 12, 239-249.
- Pearlstein, T., Howard, M., Salisbury, A., Zlotnick, C., 2009. Postpartum depression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 200, 357-364.
- Pena-Rosas, J.P., Viteri, F.E., 2006. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD004736.
- Perez, E.M., Hendricks, M.K., Beard, J.L., Murray-Kolb, L.E., Berg, A., Tomlinson, M., Irlam, J., Isaacs, W., Njengele, T., Sive, A., Vernon-Feagans, L., 2005. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J. Nutr.* 135, 850-855.
- Petrou, S., Cooper, P., Murray, L., Davidson, L.L., 2002. Economic costs of post-natal depression in a high-risk British cohort. *Br. J. Psychiatry.* 181, 505-512.
- Posmontier, B., 2008. Functional status outcomes in mothers with and without postpartum depression. *J. Midwifery Womens Health.* 53, 310-318.
- Roca, M., Martin-Santos, R., Saiz, J., Obiols, J., Serrano, M.J., Torrens, M., Subira, S., Gili, M., Navines, R., Ibanez, A., Nadal, M., Barrantes, N., Canellas, F., 2007. Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability and validity in a Spanish population. *Eur. Psychiatry.* 22, 44-48.
- Sackett, D.L., Straus, S.E., Richardson, W.E., 2001. *Medicina Basada En La Evidencia. Cómo Practicar y Enseñar La MBE*. Churchill Livingstone, Barcelona.
- Sanjuan, J., Martin-Santos, R., Garcia-Esteve, L., Carot, J.M., Guillamat, R., Gutierrez-Zotes, A., Gornemann, I., Canellas, F., Baca-Garcia, E., Jover, M., Navines, R., Valles, V., Vilella, E., de Diego, Y., Castro, J.A., Ivorra, J.L., Gelabert, E., Guitart, M., Labad, A., Mayoral, F., Roca, M., Gratacos, M., Costas, J., van Os, J., de Frutos, R., 2008. Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. *Br. J. Psychiatry.* 193, 383-388.
- Sibolboro Mezzacappa, E., Endicott, J., 2007. Parity mediates the association between infant feeding method and maternal depressive symptoms in the postpartum. *Arch. Womens Ment. Health.* 10, 259-266.
- The World Health Organization, 2001. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers.
- Vahdat Shariatpanaahi, M., Vahdat Shariatpanaahi, Z., Moshtaaghi, M., Shahbaazi, S.H., Abadi, A., 2007. The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61, 532-535.
- Verdon, F., Burnand, B., Stubi, C.L., Bonard, C., Graff, M., Michaud, A., Bischoff, T., de Vevey, M., Studer, J.P., Herzog, L., Chapuis, C., Tissot, J., Pecoud, A., Favrat, B., 2003. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 326, 1124.

Please cite this article as: Albarcar, G., et al., An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression, *J. Affect. Disord.* (2010), doi:10.1016/j.jad.2010.11.006

