



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER -

Efecto de la disfunción tiroidea sobre la respuesta de sobresalto: estudio piloto

Iván Díaz García

Laboratorio 12.

Trastornos audiomotores, INCYL

Directores:

Dra. M.^a Dolores E. López García

Dr. Ricardo Gómez Nieto

Salamanca, junio de 2017

Iván Díaz García, con DNI 52412125R, y estudiante del Máster en Trastornos de la Comunicación: Neurociencia de la Audición y el Lenguaje de la Universidad de Salamanca, en relación con el Trabajo de Fin de Máster presentado para su evaluación en el curso 2016-2017:

Declaro y asumo la originalidad del TFM titulado " Efecto de la disfunción tiroidea sobre la respuesta de sobresalto: estudio piloto ", el cual he redactado de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes y la literatura citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes y de la literatura indicada, textualmente o conforme a su sentido.

Salamanca, a 19 de junio de 2017

Título: Efecto de la disfunción tiroidea sobre la respuesta de sobresalto: estudio piloto

The effect of thyroid dysfunction on the startle response: a pilot study

RESUMEN

En este trabajo se pretende poner a prueba la hipótesis de que la disfunción tiroidea produce cambios en el reflejo auditivo de sobresalto (RAS). Varios estudios muestran el hipotiroidismo se asocia con una disminución de este reflejo mientras en el hipertiroidismo está aumentado. Existe una sintomatología que se asocia a cada tipo de disfunción tiroidea y puede crear variaciones en la capacidad sensoriomotora. Sin embargo, esos síntomas pueden variar también en función del tratamiento recibido. Para llevar a cabo este estudio hemos utilizado un grupo experimental con pacientes con disfunción tiroidea y un grupo control. Hemos registrado los cambios producidos en el RAS, en la inhibición mediante prepulso (PPI) y del porcentaje de habituación y hemos comparado los resultados entre los dos grupos. Al no haber podido contar con pacientes con hipertiroidismo no se han podido comparar los dos grupos de disfunción tiroidea. Los resultados muestran una disminución en el grupo experimental tanto del RAS como de la PPI y en la habituación. Por último, hemos comparado estos resultados con los de otros estudios y los hemos cuestionado debido a los problemas surgidos a la hora de conseguir voluntarios para participar en el estudio.

Palabras clave: Reflejo auditivo de sobresalto; PPI; Capacidad sensoriomotora; Hormonas tiroideas; Hipotiroidismo;

SUMMARY

We try to prove the hypothesis that the thyroid dysfunction produces changes on the auditory startle reflex (ASR). Several research papers note that hypothyroidism is related to a decrease in this reflex while hyperthyroidism is enhanced. There is a symptomatology associated to each kind of thyroid dysfunction which could lead alterations in sensorimotor gating. However, those symptoms could be modulated depending on the treatment received. We established an experimental group in which there were thyroid dysfunction patients and a control group. We registered changes produced on the ASR, on the prepulse inhibition (PPI) and the habituation to compare the results between the groups. We weren't able to get hyperthyroidism patients so we couldn't compare the two types of thyroid dysfunction. Our results show a decrease in the ASR, the PPI and the habituation on the experimental group. Finally we compared these results with other studies and we called in question them due to problems to obtain volunteers to join the experiment.

Key words: Acoustic startle reflex; PPI; Sensorimotor gating; Thyroid hormones; Hypothyroidism;

ABREVIATURAS

dB SPL: decibelios del nivel de presión sonora

GABA: Ácido Gamma amino butírico

ISI: Intervalo entre estímulos

PPI: inhibición por prepulso (de sus siglas en inglés *pre-pulse- inhibition*)

PnC: núcleo pontino caudal

RAS: reflejo auditivo de sobresalto

RS: reflejo de sobresalto

T₃: triyodotironina

T₄: tetrayodotironina o tiroxina

TBG: globulina fijadora de la tiroxina

TBPA: prealbúmina fijadora de tiroxina

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Tg: tiroglobulina

TRH: hormona liberadora de tirotropina

TSH: tirotropina u hormona estimulante de la tiroides

ÍNDICE	PÁGINA
1. Introducción	5
1.1 Hormonas tiroideas.....	5
1.2 Disfunciones tiroideas.....	6
1.3 Tratamiento.....	7
1.3 Reflejo de sobresalto y su inhibición por un estímulo previo.....	8
1.4 Evaluación del reflejo de sobresalto como herramienta diagnóstica.....	12
2. Justificación	13
3. Hipótesis y objetivos.....	14
3.1. Diseño experimental.....	14
4. Metodología	15
4.1 Revisión bibliográfica	15
4.2 Grupos Experimentales	15
4.3 Valoración reflejo de sobresalto.....	16
4.3.1 Aparataje.....	16
4.3.2 Mediciones	16
4.6 Análisis estadístico	17
5. Resultados	
5.1. Búsqueda bibliográfica.....	18
5.2. Variación del RAS/IPP en hipotiroideos.....	18
6. Discusión	21
6.1. Discusión metodológica	21
6.2. Discusión de los resultados	23
7. Conclusiones	26
8. Bibliografía	27
ANEXOS	
ANEXO 1 -Esquema metodología	33
ANEXO 2 -Consentimiento informado	34

1. Introducción

1.1. Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se producen y secretan en la glándula tiroides, acción controlada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. El hipotálamo sintetiza la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que actúa sobre la hipófisis para producir la hormona tirotrópica (TSH), que actúa como estimulante de la tiroides, donde se segregan las hormonas tiroideas con actividad biológica. Su síntesis se produce en unas células organizadas en folículos dentro de la glándula tiroides. Esta estructura folicular rodea una cavidad que contiene coloide, cuyo principal constituyente es la tiroglobulina (Tg), una glicoproteína precursora de las hormonas tiroideas triyodotironina (T_3) y tiroxina o tetrayodotironina (T_4). La formación de estas hormonas se llevan a cabo mediante seis pasos (Dorantes, Guzmán y Martínez, 2008):

1. Captación del yodo: se realiza por gradiente químico o eléctrico. El yodo entra en el coloide utilizando el cotransportador sodio y yodo.
2. Oxidación del yodo: se produce en presencia del peróxido de hidrógeno por la enzima peroxidasa tiroidea.
3. Organificación: el yodo se une a los residuos de tirosina de la tiroglobulina para formar la T_3 y la T_4 .
4. Acoplamiento: la tiroglobulina, con las hormonas acopladas, se une a las células foliculares por pinocitosis.
5. Proteólisis: la tiroglobulina se degrada por acción de enzimas lisosomales y de las desyodasas liberando las hormonas T_3 y la T_4 y el yodo para su reutilización.
6. Desyodación: se lleva a cabo por las desyodasas, quitando un yodo a la tiroxina dando origen a T_3 .

Su regulación se debe a un proceso de retroalimentación en el que, cuando hay concentraciones elevadas de T_3 y de T_4 , inhiben la producción de TRH en el hipotálamo y de TSH en la hipófisis, mientras que si disminuyen las concentraciones favorecen la liberación y producción de TRH y TSH.

Las hormonas tiroideas circulan por la sangre en una pequeña fracción (menos del 1%) y el resto lo hacen unidas a proteínas transportadoras sintetizadas en el hígado: la globulina fijadora de tiroxina (TBG), prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA), albúmina y lipoproteínas.

Actúan en casi todos los tejidos y sistemas. Sus funciones se centran en el crecimiento y en la diferenciación tisular; intervienen en el desarrollo y crecimiento de numerosos tejidos y el aumento de consumo de oxígeno en la mayoría de ellos (Silverthorn, 2008a). También contribuyen a la regulación de numerosos procesos metabólicos como la síntesis y degradación de proteínas.

1.2. Disfunciones tiroideas

Existen varias patologías relacionadas con la glándula tiroides que afectan a su funcionamiento normal. Según Dorantes et al., (2008), las enfermedades tiroideas se dividen en dos tipos: estructurales y funcionales.

Las **estructurales** se refieren a algún tipo de alteración morfológica debido al desarrollo de un tumor, tanto maligno como benigno, o algún otro tipo de malformación o inflamación en la glándula tiroidea. Estas alteraciones también son conocidas como bocio (aumento de tamaño de la tiroides) y es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea. Cuando existe una patología de tipo estructural, va a afectar a la efectividad de la función que cumple esta glándula y a la síntesis y secreción de las hormonas.

Las enfermedades **funcionales** se caracterizan por una alteración en la actividad llevada a cabo por las hormonas tiroideas o un mal funcionamiento de la glándula. Como consecuencia, se pueden producir un exceso de secreción hormonal (hipertiroidismo) o un descenso (hipotiroidismo). Como se ha dicho antes, estas alteraciones pueden tener su causa en las patologías estructurales como adenomas, carcinomas, neoplasias, tumores, tiroiditis (inflamación de la glándula tiroides), o en el consumo de determinadas drogas.

En el **hipertiroidismo** se produce un incremento de niveles de las hormonas tiroideas aumentando el catabolismo proteico, el consumo de oxígeno y una alta actividad en los nervios simpáticos (Pawlina y Ross, 2007). Las causas que pueden producir esta patología pueden ser inflamación de la glándula, tumores o nódulos. Algunas de las manifestaciones clínicas son aumento del ritmo cardíaco, ansiedad, pérdida de peso, hipersensibilidad al calor (Rey, 2012), o hiperexcitabilidad del sistema nervioso (Arce, Catalina y Mallo, 2006). En ocasiones se habla de hipertiroidismo y tiroxicosis como sinónimos ya que esta también se refiere a una concentración elevada de hormonas tiroideas. Hay que señalar que esta puede surgir habiendo o no hipertiroidismo; es decir, causada por la hipersecreción de hormonas o por una inflamación o destrucción de la glándula que produce la

liberación excesiva de de T_3 y T_4 . La mayoría de los casos de tiroxicosis se produce por lo que se llama hipertiroidismo autoinmunitario, donde se producen unos anticuerpos que estimulan los receptores de TSH haciendo que produzcan más cantidad de hormonas de lo normal (Dorantes et al., 2008).

En el **hipotiroidismo**, los niveles de hormonas tiroideas son más bajos de lo normal. Esto se debe a un mal funcionamiento de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Una de las causas de esta patología puede ser la insuficiencia de yodo en el organismo debido a una dieta baja en esta molécula. Los síntomas más frecuentes del hipotiroidismo son aumento de peso, hipertensión, disminución del ritmo cardíaco y de reflejos osteotendinosos (Rey, 2012), lenguaje lento, depresión, sensación de fatiga y mixedema (formación de edemas en algunos tejidos). Durante las etapas de desarrollo en los niños, esta enfermedad produce crecimiento óseo lento y cretinismo. Se pueden distinguir cuatro tipos de hipotiroidismo (Villanueva, 2001):

- Primario: es el que se produce cuando existe algún tipo de daño en la glándula tiroides y no produce la cantidad hormonas que indica la hipófisis. Puede deberse a un déficit de yodo en la dieta. Es el tipo de hipotiroidismo más frecuente.
- Secundario: cuando el daño está en la hipófisis y no secreta la cantidad suficiente de TSH. Puede ser debido a la formación de tumores.
- Terciario: la zona dañada está en el hipotálamo disminuyendo la secreción de TRH. Puede ser debido a un tumor o inflamación en esa región.
- Periférico: se produce por la resistencia de determinados tejidos a la acción de las hormonas tiroideas (Godoy, 2014). Se trata de una enfermedad rara que puede producir algunas patologías neurológicas.

1.3. Tratamiento

Como se vio en el apartado anterior, la disfunción tiroidea se debe a un aumento o una disminución de los niveles de hormonas tiroideas establecidos como normales. Para tratar estas alteraciones se debe tener cuenta cual es el factor que determina la patología.

El hipotiroidismo puede ser causado por una deficiencia de yodo en la dieta, por lo que para contrarrestarla el tratamiento a seguir es tomar alimentos yodados. Cuando la causa de disfunción se debe a un mal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y la concentración de hormonas tiroideas no alcanza los niveles adecuados, el tratamiento apropiado es mediante L-tiroxina o Levotiroxina. Este

medicamento funciona como reemplazo de la T₄ pero es creado sintéticamente en un laboratorio. Aunque la T₃ es la hormona tiroidea bioactiva, la tetrayodotiroxina se convertirá en triyodotiroxina en los tejidos donde actúa (Dorantes et al., 2008). Por este motivo y porque la L-tiroxina tiene una vida de aproximadamente 7 días, se administra este tipo de sustancia preferiblemente. El tratamiento con hormonas tiroideas puede ser también útil para los pacientes con depresión e incluso con trastorno bipolar (Schatzberg y Nemeroff, 2006).

En el caso de hipertiroidismo, el tratamiento a seguir depende del origen y las complicaciones que se puedan generar de la patología. Cuando existe una inflamación de la glándula tiroidea que llega a oprimir la tráquea, se requiere de intervención quirúrgica. Los fármacos utilizados para tratar el exceso de producción hormonal actúan sobre los diferentes pasos de su síntesis (Patiño, 2008).

Algunos de los medicamentos más comunes para tratar el hipertiroidismo son el **propiltiouracilo**, que actúa bloqueando las desyodasas (Dorantes et al., 2008); el **metimazol** es otro medicamento que actúa inhibiendo la peroxidasa tiroidea; el **yodo de lugol**, que contiene un 5% de yodo y un 10% de yoduro de potasio, actúa inhibiendo la yoduración de la tiroglobulina bloqueando la liberación de hormonas T₃ y T₄ (Patiño, 2008).

En caso de complicación de la enfermedad el tratamiento que se lleva a cabo es mediante lo conocido como **terapia de yodo radiactivo**. Este fármaco destruye el tejido tiroideo por lo que el paciente debería ser tratado posteriormente con un método de reemplazo de hormonas tiroideas.

Existen también tratamientos para disminuir los síntomas debidos a esta enfermedad, como los **β-bloqueadores**, que funcionan igual que el propiltiouracilo pero mejora los síntomas de ansiedad, hipersensibilidad al calor y disminuye el ritmo cardiaco.

1.4. Reflejo de sobresalto y su inhibición por un estímulo previo

El reflejo de sobresalto (RS) es una respuesta espontánea e involuntaria que se produce ante la presencia de un estímulo repentino e intenso que puede ser de naturaleza auditiva, táctil, visual o incluso vestibular (Vrana y Witvliet, 2000), provocando una contracción de determinados músculos faciales, cervicales y de las extremidades y un cierre palpebral repentino (Jurado-Barba, Marín, Martínez-Grass, Ponce, y Rubio, 2014), por lo que las estructuras implicadas en estos movimientos

se encuentran en el tronco encefálico. Se produce en la mayoría de vertebrados y en primates, las contracciones musculares son especialmente de cara y cuello. Esta respuesta prepara al organismo para afrontar situaciones de alerta mediante mecanismos de defensa, de escape o de ataque, por lo que conlleva una también una reacción a nivel del sistema nervioso autónomo, produciendo un aumento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea.

Este reflejo tiene su origen en los primeros meses de vida, en el denominado reflejo de Moro. Su ausencia indica que existe una patología en el sistema nervioso o una hipoacusia (Zafeiriou, 2004). Este tipo de respuesta brusca desaparece a los 6 meses de edad y su persistencia indicaría una alteración neurológica.

El reflejo auditivo de sobresalto (RAS) se desencadena al presentar sonidos intensos de más de 80 dB SPL e inesperados. Las investigaciones utilizadas en laboratorios sobre este acto motor involuntario se centran en medir la magnitud de los movimientos de los músculos implicados y la latencia de respuesta mediante señales electromiográficas, traduciendo los registros en parámetros numéricos que son interpretados por el investigador, tanto en ratas como en humanos. El ruido blanco (que abarca un amplio espectro de frecuencia) es el estímulo más efectivo para desencadenar el reflejo, en lugar de tonos puros, ya que el oído no realiza un procesamiento fino de información.

Existen diferencias en cuanto al género y la edad en el RAS; por ejemplo, en el hombre la amplitud que se registra es mayor que en las mujeres (Feldon, Lehmann y Pryce, 1999; Ludewig et al., 2003). Las investigaciones realizadas en sujetos control y sin patología, indican que la magnitud del sobresalto disminuye a medida que aumenta la edad (Ludewig et al., 2003).

Hay sustancias que pueden modificar el RAS, como por ejemplo el etanol (Marín et al., 2014), los ansiolíticos, los antidepresivos o los antagonistas de receptores de glicina (Andrew y Owen, 1997). Para entender cómo se modula la magnitud del sobresalto es necesario conocer cuáles son las vías nerviosas y la neurofisiología implicadas. Numerosas investigaciones han dado lugar a establecer el circuito neuronal que desencadena el RAS, habiéndose descrito únicamente en ratas (Davis, Lee, López y Meloni, 1996). Debido a la corta latencia de respuesta, parece ser que el sobresalto está mediado por una ruta nerviosa simple de transmisión sináptica. Según Lee et al. (1996), el nervio auditivo sinapta con las neuronas de la raíz coclear que inervan las neuronas del núcleo reticular pontino

caudal a través de la estría acústica ventral, quienes a su vez establecen sinapsis con las neuronas motoras de la médula espinal. Los estudios de Lee et al. (1996) muestran que, lesionando las neuronas de la raíz coclear, la estría acústica ventral o el núcleo pontino caudal, desaparece el RAS (**Figura 1**).

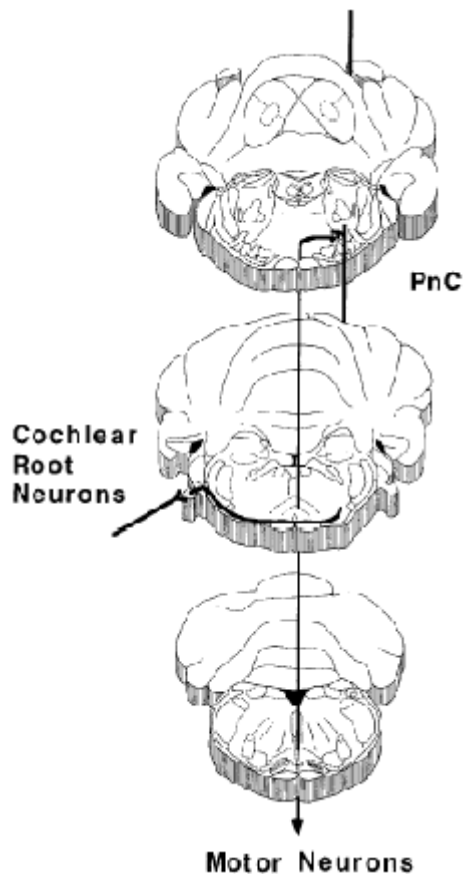


Figura 1. Circuito del reflejo auditivo del sobresalto, que viaja desde la raíz coclear hasta la parte ventrolateral del núcleo pontino caudal (PnC) y de ahí se proyectan axones hacia las motoneuronas de la médula espinal (extraído de Lee et al., 1996).

La respuesta refleja de sobresalto puede ser modificada cuantitativa o cualitativamente por diversas condiciones naturales o experimentales, lo que refleja la capacidad del organismo para ajustar su respuesta a unas determinadas circunstancias internas (Castellano y López, 2004) o externas. En el contexto experimental puede verse alterada por procesos básicos de aprendizaje o intervenciones farmacológicas, así como por diferentes patologías neurológicas o psiquiátricas. Entre las modificaciones más importantes podemos destacar:

Sensibilización. Se produce aumento del RAS a medida que se van presentando los estímulos durante la prueba. En condiciones normales, tiende a desaparecer. En casos en los que los pacientes tengan ansiedad o esquizofrénicos con síntomas positivos, la sensibilización se ve aumentada mientras que en esquizofrénicos con síntomas negativos disminuye.

Potenciación por el miedo. El RAS aumenta cuando se presentan señales que previamente se han asociado a estímulos nocivos, como puede ser una pequeña descarga eléctrica, a la vez que se presenta el desencadenante del sobresalto. Esto se explica como una forma de aprendizaje. Las personas fumadoras presentan incremento en esta potenciación comparado con personas no fumadoras, debido a la ansiedad generada por la abstinencia y a la dependencia de la nicotina

Por otra parte, la respuesta refleja puede verse disminuida por fenómenos de *habitación* (la amplitud disminuye por la repetición del estímulo), por la presentación de un estímulo previo, fenómeno denominado inhibición por estímulo previo, o por el empleo de drogas y/o fármacos.

En el caso de la *Inhibición por un estímulo previo* PPI (de sus siglas en inglés *prepulse inhibition*), la inhibición se explica por la filtración de información irrelevante que interrumpe el procesamiento de un estímulo inesperado que se presenta posteriormente. Un aspecto particularmente relevante es la evidencia de que la PPI se encuentra alterada en determinadas patologías neuropsicológicas, mostrándose reducida tanto en pacientes esquizofrénicos como en sus familiares. Este déficit se puede revertir mediante el tratamiento con antipsicóticos, por lo que esta medición sirve de ayuda para comprobar la eficacia de algunas terapias (Braff, Geyer y Swerdlow, 2016).

Otras patologías en las que se presenta una PPI reducida son estrés post-traumático (con incremento de RAS), déficit de atención, trastornos obsesivo-compulsivo y del movimiento (Parkinson, síndrome de Tourette y enfermedad de Huntington) (Valls-Solé, 2004)

La PPI varía en relación al sexo; en mujeres, se produce una menor inhibición que en hombres (Swerdlow et al., 1993) y hay investigaciones que muestran variabilidad en la PPI durante el ciclo menstrual que podría ser explicado por el flujo hormonal (Braff, Geyer y Swerdlow, 2001) u otros factores cognitivos durante ese periodo. Hay estudios que demuestran que no existen diferencias significativas en la PPI entre personas jóvenes, adultas y de edad avanzada (Ludewig et al., 2003), aunque sí se produce un efecto de U invertida, donde en los grupos de edad adulta tienden a tener más porcentaje de inhibición que los otros dos grupos (Braff, Ellwanger y Geyer, 2003).

Se han realizado numerosas investigaciones para construir un mapa esquemático del circuito neural que interviene en la inhibición del sobresalto utilizando métodos farmacológicos y anatómicos en ratas. Los estudios muestran que la dopamina juega un papel importante en este circuito, ya que el incremento de la actividad dopaminérgica produce una reducción en la PPI, al igual que ocurre en animales y humanos sanos tratados con antagonistas de receptores glutamatérgicos, como la ketamina (Abel, Allin, Geyer y Hemsley, 2003).

Los estudios neuroanatómicos muestran que la PPI está mediada por vías que van desde áreas corticales hasta las regiones más basales del cerebro (Bohmelt, Dawson y Schell, 2008b, p. 117). Junto con los métodos farmacológicos y las técnicas de neuroimagen, las investigaciones indican que la regulación colinérgica en el hipocampo está implicada en esta inhibición (Caine, Geyer, y Swerdlow, 1991). El tratamiento con agonistas colinérgicos y dopaminérgicos en esta región disminuyen o eliminan la PPI (Braff, Geyer y Swerdlow, 2016). Cuando disminuye la transmisión de dopamina en la corteza prefrontal medial, implicada en el control del comportamiento y la respuesta de alerta, se produce un decremento en la PPI. Al lesionar la amígdala, que regula el sobresalto potenciado por el miedo, se reduce la PPI (Bohmelt et al, 2008b), al igual que ocurre al lesionar la corteza entorrinal (Goto, Iso, Morita y Ueki, 2004), que envía proyecciones al núcleo accumbens. En esta región lesionada, el decremento de la inhibición se puede contrarrestar con la administración de agonistas del GABA. Otras regiones implicadas en la regulación de la PPI son el estriado anteromedial, el pálido ventral, el colículo superior y el núcleo pedunculopontino (Bohmelt et al., 2008b).

1.5. Evaluación del reflejo de sobresalto como herramienta diagnóstica

Tanto la evaluación del RAS como de la PPI se utilizan en clínica como una herramienta de diagnóstico que no sustituye a otras pruebas de evaluación más completas. Se puede aplicar en el diagnóstico perinatal para detectar alteraciones auditivas o un síndrome de alcoholismo fetal.

Para medir el reflejo en humanos, se utilizan pruebas que registran la actividad electromiográfica de los músculos. Para ello, se colocan dos electrodos en la región palpebral, más concretamente en el músculo orbicular del ojo, ya que es el que tiene menor latencia de respuesta al presentar el estímulo auditivo (Bohmelt et al, 2008a), produciéndose un parpadeo espontáneo aproximadamente a los 50 milisegundos, y un electrodo de tierra que se puede colocar en el antebrazo

(Malmierca & Lago, 2004). Mediante un software informático, se convierten los registros eléctricos de amplitud y latencia en parámetros numéricos que son interpretados por un evaluador. Estudiar este reflejo puede ser una herramienta útil tanto en la investigación básica como en la clínica. Se trata de una técnica barata, rápida, sencilla e inocua para evaluar la normofuncionalidad auditiva y ayudar a detectar y seguir diferentes trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. También puede ser empleado para evaluar la eficacia de las terapias que se emplean para tratar algunas patologías en las que este parámetro está afectado.

A parte de comprobar las modificaciones que sufre el RAS y la PPI utilizadas en el diagnóstico, en el laboratorio se estudian las alteraciones que se producen en determinados estados y patologías en modelos animales, comparándolos con sujetos controles. De esta manera, los conocimientos básicos adquiridos son aplicados en el ámbito clínico.

2. Justificación

Este trabajo que lleva por título “Efecto de la disfunción tiroidea sobre la respuesta de sobresalto: estudio piloto” se trata el tema de las patologías generadas por un incorrecto funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, debido a malformaciones que puedan afectar a la secreción y flujo de hormonas tiroideas en el organismo, y cómo éstas pueden alterar la respuesta de sobresalto. La medición del RAS es una herramienta que puede ayudar a realizar un diagnóstico clínico. Estas mediciones, al tener su explicación neurobiológica y neurofisiológica, cada vez interesa más a psicólogos y psiquiatras que recurren a ellas para obtener datos empíricos en los que apoyarse para estudiar diferentes trastornos y enfermedades neuropsiquiátricas. La técnica se ha ido extendiendo hasta alcanzar el interés de otras especialidades clínicas, utilizándola para los mismos fines. En el caso del presente trabajo, el estudio que se realiza puede ser útil para seguir investigando sobre el tema y así poder aplicar esta técnica al campo de la endocrinología.

La disfunción tiroidea está presente en un porcentaje relativamente alto, con mayor prevalencia en las mujeres y en personas de avanzada edad. Muchas de esas personas no pueden llevar a cabo una vida con total normalidad, y requieren de tratamientos para establecer los niveles hormonales normales y para contrarrestar los síntomas y signos que presenta la patología. Para ello, la medición del RAS

puede ayudar a hacer un seguimiento de la enfermedad con los criterios establecidos en otros estudios.

Las investigaciones realizadas anteriormente sobre este tema se trasladan al ámbito clínico para comprobar la eficacia de la técnica en este campo. Así pues, este trabajo puede servir como base para otros estudios posteriores sobre el efecto que ejerce la disfunción tiroidea en el sobresalto, ya que aquí se recogerán datos de este tipo de pacientes para analizarlos.

3. Hipótesis y objetivos

El **objetivo principal** de este trabajo es **conocer la influencia del estado tiroideo en el reflejo de sobresalto**, es decir, en qué medida afecta al RAS dependiendo de la disfunción que haya adquirido el paciente. El grado de alerta de los pacientes viene determinado por los síntomas que presenta a raíz de la patología tiroidea, por lo que otro de los objetivos es encontrar una correlación entre el tipo de disfunción tiroidea y la sintomatología que presenten los pacientes.

Para llevar a cabo esta investigación se parte de la base de que las personas con hipotiroidismo presentan letargo y relajación muscular, mientras que en hipertiroideos presentan más irritabilidad y tensión muscular, por lo que como **objetivos específicos**, nos planteamos

- 1- establecer una correlación entre la función tiroidea y el sobresalto.
- 2- encontrar una correlación entre el tipo de disfunción tiroidea y la sintomatología que presenten los pacientes
- 3- realizar una revisión bibliográfica sobre las disfunciones tiroideas y el reflejo auditivo de sobresalto
- 4- aprender los protocolos de evaluación del reflejo auditivo de sobresalto

3.1. Diseño experimental

Para este estudio se van a comparar dos grupos, uno experimental, formado pacientes con disfunción tiroidea y un grupo control que será seleccionado de manera aleatoria. En el primero, se esperaba la participación de personas con hipotiroidismo e hipertiroidismo, sin embargo solo se presentaron voluntariamente los del primer tipo de patología tiroidea. Las comparaciones estadísticas que se van a realizar van a ser entre ambos grupos mediante el registro del sobresalto.

Para ello se va a aplicar a cada grupo una serie de estímulos que desencadenan el sobresalto de manera individual, registrando el movimiento del músculo orbicularis

oculi. Posteriormente se compararán los resultados obtenidos del grupo control con el grupo experimental.

4. Metodología

4.1. Revisión bibliográfica

He realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes repositorios de artículos científicos, bases de datos, motores de búsqueda, revistas, libros, tanto en formato papel como digitales, y otros buscadores en internet como “Scholar Google” o Sci-Hub. Para encontrar artículos originales y estudios científicos u otras revisiones he utilizado como palabras clave “thyroid”, “startle”, “dopamine”, “hypothyroidism”, “hyperthyroidism”, “thyrotoxicosis”, “thyroid dysfunction”, “prepulse inhibition”, “acoustic startle”, “thyrosine startle” y “hearing loss”. Para el manejo de los artículos obtenidos, he utilizado el gestor bibliográfico “Zotero”. De los resultados obtenidos, he extraído varios en lengua inglesa, ya que son los más accesibles y fáciles de encontrar. He mezclado diferentes palabras clave para recabar información más específica relacionada con el tema del trabajo y, con ayuda de las sugerencias que me proporcionaban los repositorios al realizar la búsqueda, he recopilado numerosos artículos y estudios científicos. Para artículos en castellano he utilizado las mismas palabras claves traducidas al idioma, tanto en repositorios internacionales como en revistas de lengua española.

4.2. Grupos experimentales

El estudio se realizó con una muestra de 19 voluntarios, a los que se les explicó detalladamente en qué consistía la prueba y firmaron el consentimiento informado (anexo 2). Se establecieron los siguientes grupos experimentales:

Grupo 1 (control): Individuos sin ninguna patología asociada, historial familiar o tratamiento, reclutados en el entorno laboral o familiar, de edades de 31 a 61 años (n = 14). La media de edad de los participantes en el estudio fue de 42.14 años.

Grupo 2 (experimental): Individuos con disfunción tiroidea, evaluados en la consulta de atención primaria de Alaejos, de edades de 40 a 68 años (n = 5). La media de edad de los participantes en el estudio fue de 50.2 años.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del IBSAL, y se llevó a cabo de acuerdo a los estándares de la Declaración de Helsinki de 2013.

4.3 Valoración del reflejo del sobresalto

4.3.1 Aparataje

La medición del RAS se realiza mediante un sistema electromiográfico especial SRLAB (SR-HLAB™, San Diego Instruments, CA, USA) que registra los movimientos musculares transformándolos en parámetros numéricos.

El estímulo auditivo se presenta de manera biaural por unos auriculares (SONY MRV-6) conectados al aparato. Se colocan tres electrodos: uno en el músculo *orbicularis oculi* que registran su actividad, otro de superficie en el *frontalis* y uno de tierra.



Figura 2. Equipo de medición del RAS y colocación de los electrodos

4.3.2 Mediciones

Se pretende registrar las variaciones del RAS y la PPI. Para ello, los participantes permanecen sentados en una silla dentro de una cámara aislada de ruido externo. Posteriormente se les presenta una serie de estímulos auditivos. La intensidad de estos estímulos capaces de desencadenar el RAS es de 105dB SPL. La intensidad del prepulso para la PPI es de 85 dB SPL. Los intervalos entre el pulso y el prepulso (ISI) empleados fueron de 30, 60 y 120 milisegundos. Durante el registro, se realizan 3 bloques; en el primero, se presentan estímulos desencadenantes del RAS (105 dB SPL), seguido de otro en el que se presentan de manera alterna prepulsos más pulsos con los diferentes ISI de la PPI, y por último otra serie de estímulos únicos de 105dB del RAS (figura 3). El sistema registra la latencia y la magnitud del sobresalto en cada una de las presentaciones de estímulos que se realicen.

Trval n°	Trval tipo
1,00	na
2,00	na
3,00	na
4,00	na
5,00	PPI120
6,00	PPI60
7,00	PPI30
8,00	na
9,00	na
10,00	PPI30
11,00	PPI60
12,00	ccsilencioso
13,00	PPI120
14,00	PPI120
15,00	PPI30
16,00	PPI60
17,00	na
18,00	PPI30
19,00	na
20,00	PPI60
21,00	PPI120
22,00	PPI120
23,00	PPI60
24,00	PPI30
25,00	na
26,00	PPI30
27,00	PPI120
28,00	PPI60
29,00	ccsilencioso
30,00	na
31,00	PPI30
32,00	PPI120
33,00	PPI60
34,00	ccsilencioso
35,00	na
36,00	PPI60
37,00	PPI30
38,00	na
39,00	ccsilencioso
40,00	PPI120
41,00	PPI60
42,00	PPI60
43,00	na
44,00	PPI30
45,00	PPI120
46,00	na
47,00	na
48,00	na
49,00	pa

Copyright San Diego Instruments 2002

Figura 3. Sesión de medición del reflejo de sobresalto, con pulsos de 105dB (pa), y prepulsos de 85 dB más pulsos de 105dB con IS de 30, (PPI₃₀), 60 (PPI₆₀) o 120 (PPI₁₂₀) ms respectivamente.

4.4 Análisis estadístico

Al extraer los registros del programa, se llevan a una hoja de Excel donde se realizan una serie de cálculos. Se halla la media, tanto de la amplitud como de la latencia, del RAS y la PPI de cada participante en el experimento. La media hallada en el bloque 3 corresponde con la habituación. Para la PPI, se calcula el porcentaje de inhibición en cada una de las series con diferentes intervalos. Posteriormente, se trasladan los resultados obtenidos al programa SPSS donde se realiza un análisis de medidas repetidas y se comparan los resultados entre sexo y edad y entre los diferentes grupos experimentales. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS (versión 15.0 para Windows; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). La descripción de los datos se efectuó mediante media \pm error estándar de la media (EEM), tanto para variables continuas como para frecuencias absolutas y relativas de variables categóricas. Los resultados se compararon entre los diferentes

grupos haciendo uso del módulo ANOVA (contrastes entre e intra sujetos) y en los casos apropiados, se realizaron comparaciones múltiples post-hoc (correlaciones de Pearson y su correspondiente modelo de regresión y Spearman) y el test t de Student o pruebas de Mann Witney, para contrastar las diferencias en variables cuantitativas y cualitativas entre grupos.

Se extraen las gráficas y las tablas, realizando una sintaxis y se aplica la corrección de Bonferroni. Al ser una prueba piloto, la probabilidad de error que establece a la hora de realizar el análisis es de 0.05.

5. Resultados

5.1. Búsqueda bibliográfica.

Con la información recabada en esta revisión se puede concluir que la disfunción tiroidea se relaciona con una sintomatología muy variada (Goldberg, Larson y Sherman, 1963) . Algunos estudios contradicen a otros, y no se sacan relaciones claras entre ellos. En los casos en los que existe una correlación directa, como es el caso de la ansiedad o la depresión, tanto en hipotiroidismo como en el hipertiroidismo, puede ser debido a factores ajenos a la patología tiroidea (Yilmazer-Hanke et al., 2004) . Lo que sí está claro es que, como se explicó en apartados anteriores, la hormona tiroidea se sintetiza a partir de la yodación de la tirosina, que participa también en la síntesis de la dopamina (Carlson, 2005). Este neurotransmisor juega un papel importante en el reflejo de sobresalto, por lo que la disfunción de la glándula tiroidea puede producir alteraciones en el circuito y modificar la respuesta. Lo mismo ocurre con la serotonina (Bohmelt et al, 2008b) , otro neurotransmisor implicado en la regulación del sobresalto y que guarda relación con la actividad tiroidea (Tikhonova et al., 2005).

5.2 Variación del RAS/PPI en hipotiroideos

Los resultados obtenidos del análisis no muestran diferencias significativas entre el grupo 1 y el grupo 2 en la amplitud del RAS, la cual es menor en grupo 2. Tampoco en la latencia (menor en el grupo 1) ni en el porcentaje de habituación, que también es mayor en el grupo 1. Sin embargo, se aprecian diferencias significativas en cuanto al género en la latencia, donde las mujeres del grupo 2 tardan más en reaccionar que las mujeres controles ($p = .021$) (**figura 4**). También se observan diferencias significativas en la amplitud en el grupo 1 al comparar por género ($p =$

.036) donde en los hombres es mucho mayor que en mujeres (**figura 5**), mientras que en el grupo 2 la amplitud registrada es mayor en mujeres.

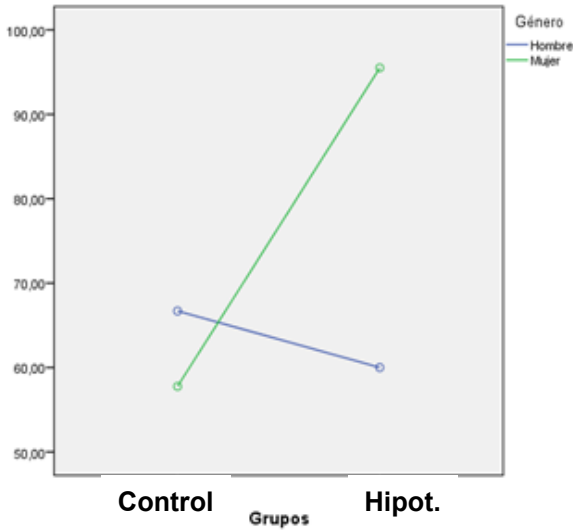


Figura 4. Latencias del RAS de ambos Grupos y géneros.

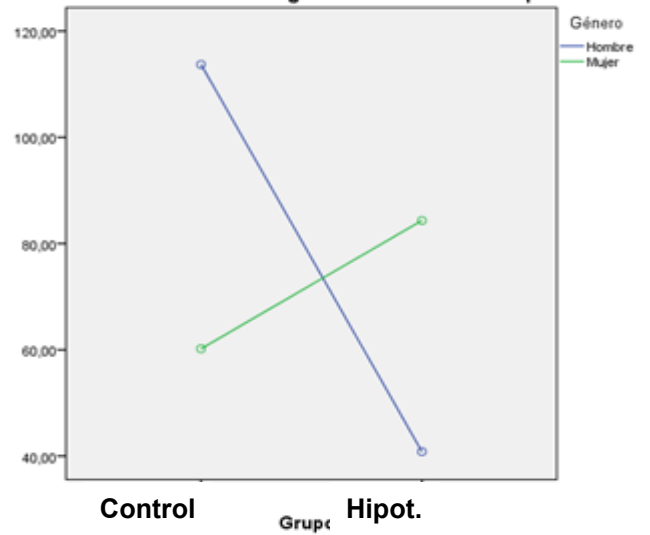


Figura 5. Amplitud del RAS de ambos Grupos y géneros.

En cuanto a la habituación se puede ver que se produce mayor porcentaje en el grupo 1, al compararlo con el grupo 2, siendo mayor en el hombre en ambos casos, aunque no existen diferencias significativas.

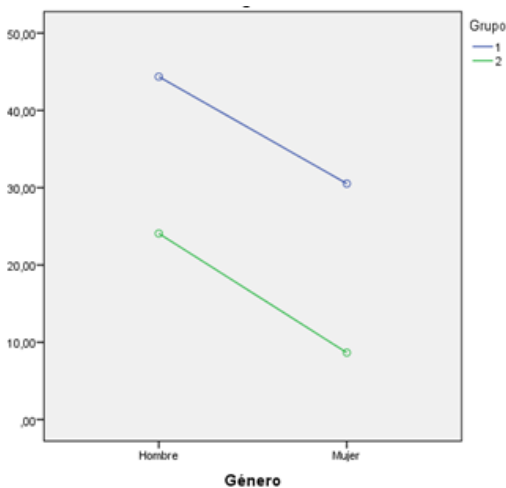


Figura 6. Porcentaje de habituación de ambos géneros sobre los dos grupos.

En relación al porcentaje de la PPI, se pueden observar diferencias significativas entre los tres tipos de presentaciones de diferentes intervalos entre estímulos en el grupo 1 ($F_{2,14} = 15.341$, $p < .05$) pero no en el grupo 2 ($F_{2,14} = 1.833$, $p > .05$). Se

produce mayor inhibición en el grupo 1 mientras que en el grupo 2 está muy reducida (**Figura 7**). Existen diferencias significativas entre los dos grupos en la PPI₆₀ y PPI₁₂₀. En cuanto al género se observan diferencias significativas, en los porcentajes de inhibición indicados anteriormente, dentro del mismo género, en ambos grupos (**Figuras 8 y 9**).

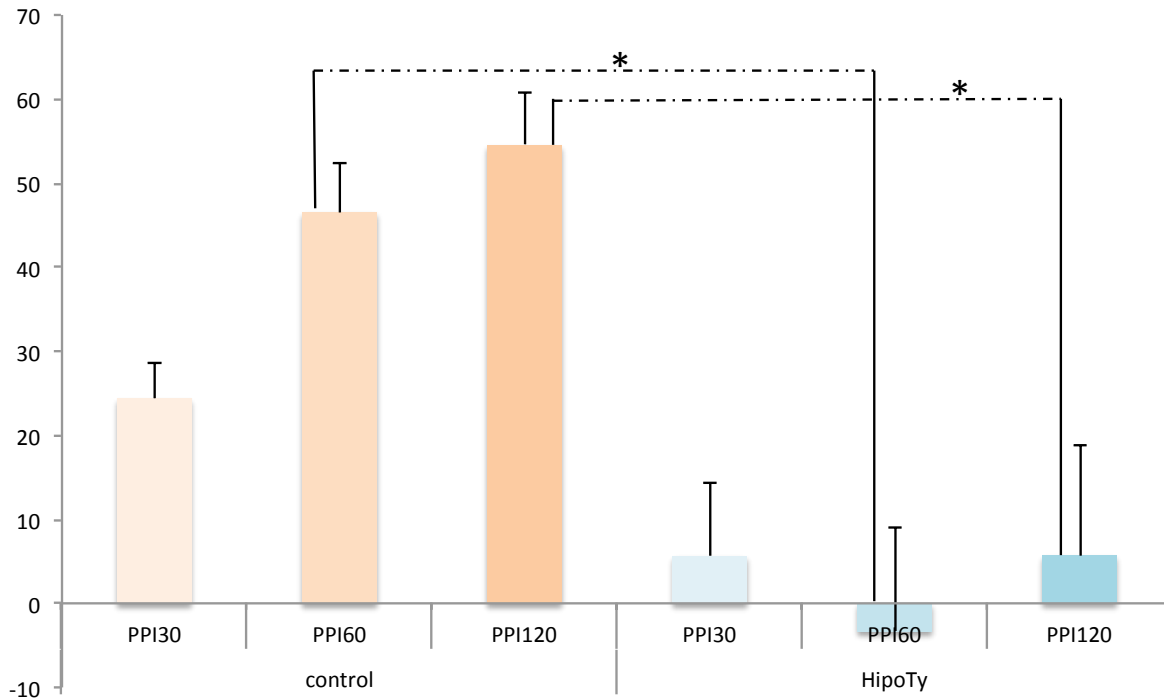
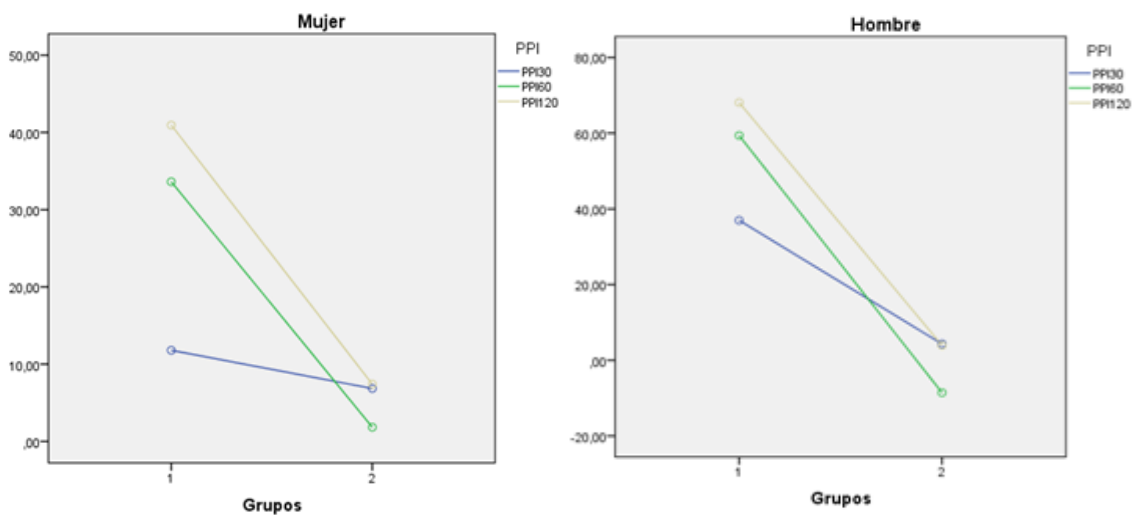


Figura 7. Medias de las tres modalidades de PPI de ambos grupos



Figuras 8 y 9: Diferencias en la PPI en mujeres y hombres de ambos grupos.

DISCUSIÓN

En este trabajo se pretendía observar cuál es el efecto que produce en el RAS la disfunción tiroidea que padecían los voluntarios que se han ofrecido para realizar el estudio. Se esperaba que el grupo experimental estuviese formado por pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo. Sin embargo, debido a la dificultad para encontrar a personas dispuestas a someterse a la prueba, y a la disponibilidad de pacientes en este corto intervalo de tiempo, sólo contamos con pacientes hipotiroideos. Ésta ha sido una de las limitaciones del estudio, ya que sólo comparamos a este tipo de disfunción tiroidea con el grupo control. También, hay que señalar que la muestra del grupo 2 es bastante pequeña y está formada sólo por 5 sujetos, de los que uno es varón y los otros 4 son mujeres, por lo que se hace muy difícil sacar comparaciones con respecto al género.

Otro de los problemas con los que nos hemos encontrado y que haya podido influir en los resultados es que estos pacientes se encuentran medicados y, durante el transcurso del estudio, no se les ha retirado el tratamiento.

Estas cuestiones planteadas podrían explicar la poca diferencia que existe en el grupo 2 en cuanto a los resultados obtenidos. Ya que no hay pacientes con hipertiroidismo, comparamos los que presentan hipotiroidismo con los voluntarios del grupo 1. Se esperaba que se produjera una disminución del RAS en los que presentan la disfunción tiroidea. Nuestros resultados muestran que su amplitud está disminuida en los pacientes con hipotiroidismo comparándolos con el grupo control, sin embargo, esa diferencia se ve más acentuada al comparar los resultados de los varones de ambos grupos mientras que en las mujeres ocurre el caso contrario, donde se ve que las del grupo 2 presentan mayor magnitud del sobresalto que las del grupo 1. El grupo experimental, al tener una muestra tan pequeña puede variar los resultados esperados, ya que el error típico que se presenta en ese grupo tiene un valor bastante alto.

6.1 Discusión metodológica

En este trabajo se pretendía observar cuál es el efecto que produce en el RAS la disfunción tiroidea que padecían los voluntarios que se han ofrecido para realizar el estudio. Se esperaba que el grupo experimental estuviese formado por pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo. Sin embargo, debido a la dificultad para encontrar a personas dispuestas a someterse a la prueba, y a la tardanza en

obtener la aprobación del Comité de bioética y el permiso de la Gerencia territorial del sacyl, sólo contamos con pacientes hipotiroideos. Esta ha sido una de las limitaciones del estudio ya que solo comparamos a este tipo de disfunción tiroidea con el grupo control. También hay que señalar que la muestra del grupo 2 es bastante pequeña y está formada solo por 5 sujetos, de los que uno es varón y los otros 4 son mujeres, por lo que se hace muy difícil sacar comparaciones con respecto al género.

Otro de los problemas con los que nos hemos encontrado y que hayan podido influir en los resultados es que estos pacientes se encuentran medicados y, durante el transcurso del estudio, no se les ha retirado el tratamiento.

Estas cuestiones planteadas podrían explicar la poca diferencia que existe en el grupo 2 en cuanto a los resultados obtenidos. Ya que no hay pacientes con hipertiroidismo, comparamos los que presentan hipotiroidismo con los voluntarios del grupo 1. Se esperaba que se produjera una disminución del RAS en los que presentan la disfunción tiroidea. Nuestros resultados muestran que su amplitud está disminuida en los pacientes con hipotiroidismo comparándolos con el grupo control, sin embargo, esa diferencia se ve más acentuada al comparar los resultados de los varones de ambos grupos mientras que en las mujeres ocurre el caso contrario, donde se ve que las del grupo 2 presentan mayor magnitud del sobresalto que las del grupo 1. El grupo experimental, al tener una muestra tan pequeña puede variar los resultados esperados, ya que el error típico que se presenta en ese grupo tiene un valor bastante alto.

Debido a la escasa muestra de pacientes hipotiroideos y al no haber podido contar con hipertiroideos, no se ha podido encontrar la relación entre la disfunción tiroidea y la sintomatología asociada a cada una de las dos patologías. Por tanto, este objetivo no se ha podido cumplir.

6.2 Discusión de los resultados

Los estudios realizados sobre el tema indican que los pacientes con hipotiroidismo presentan una disminución del sobresalto con respecto a los grupos control. Como se indica en los resultados de este estudio, el grupo experimental, formado por pacientes con hipotiroidismo, presenta menor magnitud en el sobresalto comparados con el grupo control, aunque no sean significativas las diferencias. Una de las razones pueden ser por que se produce una relajación muscular y un estado de letargo en estos pacientes, tal como indican los estudios realizados por Goldberg

et al. (1963). La latencia, por el contrario, se encuentra aumentada en el grupo 2. Al tener una relación negativa con la amplitud del sobresalto (Pilz y Schnitzler, 1996) puede indicar también un estado menos ansioso, que podría ser debido a la medicación de los pacientes (Yilmazer-Hanke et al., 2004). El porcentaje de habituación extraído de los dos grupos es mayor en el grupo control. Sin embargo, al dar en ambos grupos resultados positivos, se puede decir que no se produce el efecto de sensibilización durante la prueba.

En cuanto a la PPI, se puede ver que la inhibición que presenta el grupo experimental está bastante disminuida comparada con el grupo control, sobre todo en la PPI₆₀, que se produce lo que se conoce como facilitación del sobresalto mediante un prepulso, un efecto que se puede ver también en el estudio de Korn (1966) en ratas con hipotiroidismo.

A lo largo de los años, se han publicado numerosos artículos sobre estudios relacionados con el sobresalto y cómo este puede verse alterado por diferentes patologías (Swerdlow et al., 2016). Las investigaciones sobre este campo se han centrado sobre todo en enfermedades neuropsiquiátricas, como la esquizofrenia (Freed et al., 1980; Koch, 1998; Parwani et al., 2000), el Parkinson (Almeida, Carlsen y Franks, 2013; Fernandez-Del-Olmo et al., 2013) o los trastornos por déficit de atención/hiperactividad (Feifel, Minassian y Perry, 2009), pero se han ido expandiendo hasta otras patologías como enfermedades cardiovasculares, motoras, drogadicciones y en el caso de este trabajo, las relacionadas con la disfunción tiroidea.

Hay estudios que indican que el estado tiroideo puede influir o incluso verse influido por el estado emocional. Una baja concentración de hormonas tiroideas puede producir depresión. El tratamiento con T₃ y T₄ para el hipotiroidismo puede ser útil para tratar los síntomas depresivos en estos pacientes e incluso para los pacientes con trastorno bipolar (Bauer et al., 2009) debido a que reactivan el metabolismo en las áreas cerebrales en las que están implicados los comportamientos afectivos y cognitivos. En pacientes con esquizofrenia se ha visto que tienen incrementada la T₄ mientras que la T₃ estaba dentro de los niveles normales de concentración, y el tratamiento con neurolepticos puede afectar al metabolismo de las hormonas tiroideas (Baumgartner, Gaebel y Pietzcker, 2000).

Un aspecto importante a tener en cuenta es que las hormonas tiroideas se sintetizan mediante la yodación de la tirosina. Esta molécula, que se obtiene a través de la dieta, es también la precursora de la dopamina, que es uno de los principales neurotransmisores que intervienen en el circuito del sobresalto (Davis y Meloni, 2000; Carlson, 2005), por lo que la modulación del reflejo puede variar dependiendo de la cantidad de tirosina que haya en el organismo. Esto ocurre en enfermedades neurodegenerativas que se originan en el locus coeruleus, como el Parkinson (Chan-Palay, 1991), donde se pierden células de la sustancia negra en esa región.

Uno de los síntomas del hipotiroidismo es la disminución de los reflejos musculares. Esto se ha estudiado para comprobar cómo es el estado del sistema nervioso que afecta a los movimientos involuntarios. La disminución o ausencia de éstos sugiere que existe alguna patología. Por ello, el sobresalto medido en personas con este tipo de disfunción tiroidea, se encuentra reducido (Goldberg, Larson y Sherman, 1963). En el caso del hipertiroidismo ocurre al contrario. El mecanismo celular que explica estos cambios en los reflejos musculares como consecuencia de los niveles de concentración de hormonas tiroideas aún no está claro (Silverthorn, 2008b). Sin embargo, la explicación de estos reflejos puede estar unida a los diferentes síntomas y signos que presenten las patologías tiroideas (Korn, 1966). Otros estudios muestran que no se producen diferencias en la amplitud del sobresalto pero sí en el porcentaje de IPP (Wada & Yumoto, 2010).

En el hipotiroidismo se presentan diferentes problemas de tipo cardiovascular, como disminución del ritmo cardíaco, hipertensión diastólica o incluso hipotensión, o de carácter neurológico y muscular, como depresión, retraso en la relajación de los reflejos (hiporreflexia) e incluso pérdida auditiva o sordera neurosensorial (Li, O'Malley, y Turner, 1995a). El tratamiento con metimazol, que disminuye la concentración de hormonas tiroideas, puede producir cambios en la ansiedad, aumentando tras varios días después de retirar la medicación (Connaughton y Reider, 2015) aunque no permanentemente, ya que disminuye al cabo de unos días. Esto explica que existe una relación entre la disfunción tiroidea y el comportamiento que puede afectar al movimiento muscular. Otros estudios muestran que, además de comportamientos ansiosos, se producen estados depresivos en el hipotiroidismo inducido (Pilhatsch et al., 2010).

A nivel neurobiológico, el hipotiroidismo inducido por metimazol modifica la distribución de los botones gabaérgicos para el glutamato en el giro dentado,

dejando una mala conexión entre el hipocampo y la corteza somatosensorial. De esta manera se producen cambios en el circuito inhibitorio hipocámpico, por lo que se presenta una IPP reducida y comportamientos asociados a problemas del sistema nervioso central como el TDAH (Navarro et al., 2015). Por ello, la medición del sobresalto puede determinar si existe una alteración en el desarrollo neurológico debido a la concentración de hormonas tiroideas (Golden y Schneider, 1986; Crofton, Goldey, Kehn y Rehnberg, 1995).

Otro de los síntomas del hipotiroidismo es la pérdida auditiva. Una de las razones por las que existan estos cambios podría ser debido a un desarrollo embrionario anormal. Sin embargo no queda clara la correlación entre las dos patologías (Li, O'Malley y Turner, 1995b). Según un estudio realizado por Anand et al. (1989) existe una relación causal, donde existe una lesión en diferentes estructuras auditivas, bien sea coclear, retrococlear o incluso vestibular (Bellman, Davies, Fuggle, Grant y Smith, 1996). Otros estudios muestran que no existe correlación entre la pérdida auditiva y el hipotiroidismo (Bonfils, Czernichow, François, Leger y Narcy, 1994), por lo que no se considera la disfunción tiroidea un factor de riesgo para la hipoacusia. A pesar de las discrepancias, hay que tener en cuenta el estado del sistema auditivo a la hora de realizar las pruebas del RAS, ya que su amplitud reducida podría deberse a esta patología (Tikhonova et al., 2005). Por ello se hace necesario realizar un seguimiento audiológico a los pacientes que presenten problemas tiroideos (Crofton et al., 1995).

Otro de los síntomas del hipotiroidismo que pueden modificar la RAS es la hipertensión. Este estado puede estar relacionado con la ansiedad o la irritabilidad. Uno de los primeros en investigar los cambios en los movimientos como consecuencia de la hipertensión fue Cassella et al. (1983) sobre este problema cardiovascular mediante el estudio del sobresalto muestran disminuye su amplitud de respuesta al estímulo que lo desencadena y que existe una relación lineal entre la intensidad del estímulo con su magnitud (Cassella, Leaton y Whitehorn, 1983). Este estudio se tomó como referencia para estudios posteriores dando lugar a controversias sobre sus resultados, debido a una mala interpretación o a un problema metodológico (Ingerman, McSparren y Sutterer, 1988), demostrando que la amplitud del sobresalto aumenta en un estado de hipertensión (Buuse, 2004).

En el caso de hipertiroidismo, hay estudios con humanos que revelan que se produce una respuesta exagerada del sobresalto al existir hiperactividad de la TSH

(Dejckhamron, Huo, Menon, Vazquez y Watkins, 2008). Estudios realizados con animales muestran que el tratamiento con hormonas tiroideas disminuían los estados de ansiedad (Yilmazer-Hanke et al., 2004). Por ello, uno de los métodos a seguir para tratar este síntoma es utilizar este tipo de sustancias.

La hormona tiroidea influye en el sistema nervioso. Cuando aumenta su concentración en el cerebro, pero no en los tejidos periféricos (Hernández, Martínez y Stohn, 2016), se generan comportamientos relacionados con la hiperactividad, además del decremento de la ansiedad y la depresión. Sin embargo, existen estudios en los que se encuentran estos comportamientos (Lee et al., 2003) además de un aumento de los niveles de serotonina en el sistema nervioso (Yu et al., 2015).

En cuanto a los síntomas cardiovasculares parece ser que no existe relación entre tener hipertensión y otros problemas derivados con el hipertiroidismo (Cappola et al., 2006), al igual que ocurre con el hipotiroidismo.

7. Conclusiones

Primera: La disfunción tiroidea parece provocar modificaciones en el RAS, teniendo los enfermos hipotiroideos una menor amplitud y una mayor latencia de respuesta del reflejo auditivo de sobresalto.

Segunda: La capacidad sensoriomotora, medida por la inhibición del reflejo de sobresalto por un estímulo previo a intervalos de 60 y 120 ms, es significativamente diferente en los controles y en los enfermos hipotiroideos.

Los efectos provocados en el RAS pueden tener alguna relación con los síntomas presentados por los pacientes. Por ello, en estudios posteriores hay que agrupar a los pacientes que presenten diferentes comorbilidades, también en función de la medicación que utilizan para tratar la disfunción tiroidea así como otro tipo de tratamientos. Los datos preliminares obtenidos y la revisión bibliográfica realizada, nos han servido para poder modificar el estudio, ampliando en los próximos sujetos la batería de mediciones, incluyendo mediciones de tensión arterial y frecuencia del latido cardiaco, junto con un incremento notable en el espectro de individuos a estudiar, tanto en la edad como en el género.

8. Bibliografía

- Abel, K. M., Allin, M. P. G., Geyer, M. A., y Hemsley, D. R. (2003). Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology*, 44(6), 729-737. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00073-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00073-X)
- Almeida, Q. J., Carlsen, A. N., y Franks, I. M. (2013). Using a startling acoustic stimulus to investigate underlying mechanisms of bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 51(3), 392-399. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.024>
- Anand, V. T., Dash, R. J., Mann, S. B. S., y Mehra, Y. N. (1989). Auditory Investigations in Hypothyroidism. *Acta Oto-Laryngologica*, 108(1-2), 83-87. <https://doi.org/10.3109/00016488909107396>
- Andrew, M., y Owen, M. J. (1997). Hyperekplexia: abnormal startle response due to glycine receptor mutations. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 170, 106-108.
- Arce, V. M., Catalina, P. F., y Mallo, F. (2006). Fisiología de la glándula tiroides. En *Endocrinología*. Santiago de Compostela, España: Univ Santiago de Compostela.
- Bauer, M., Silverman, D. H. S., Schlagenhaut, F., London, E. D., Geist, C. L., van Herle, K., ... Whybrow, P. C. (2009). Brain Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study before and after Thyroid Hormone Replacement Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(8), 2922-2929. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2235>
- Baumgartner, A., Gaebel, W, y Pietzcker, A. (2000). The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 44(3), 233-243. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00187-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00187-5)
- Bellman, S. C., Davies, A., Fuggle, P. W., Grant, D. B., y Smith, I. (1996). Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*, 74(3), 215-218. <https://doi.org/10.1136/adc.74.3.215>
- Bohmelt, A. H., Dawson, M. E. y Schell, A. M. (2008a). Methods of startle elicitation. En *Startle Modification: Implications for Neuroscience, Cognitive Science, and Clinical Science* (pp. 20-47). USA: Cambridge University Press.
- Bohmelt, A. H., Dawson, M. E. y Schell, A. M. (2008b). Neurophysiology and neuropharmacology of short lead interval startle modification. En *Startle Modification: Implications for Neuroscience, Cognitive Science, and Clinical Science* (pp. 114-133). U.S.A.: Cambridge University Press.

- Bohmelt, A. H., Dawson, M. E. y Schell, A. M. (2008c). Physiology of short lead interval inhibition. En *Startle Modification: Implications for Neuroscience, Cognitive Science, and Clinical Science* (pp. 114-133). U.S.A.: Cambridge University Press.
- Bonfils, P., Czernichow, P., François, M., Leger, J., y Narcy, P. (1994). Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *The Journal of Pediatrics*, 124(3), 444-446. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70373-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70373-6)
- Braff, D. L., Ellwanger, J. y Geyer, M. A. (2003). The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biological Psychology*, 62(3), 175-195. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(02\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00126-6)
- Braff, D. L., Geyer, M. A., y Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 234-258.
- Braff, D. L., Geyer, M. A. y Swerdlow, N. R. (2016). Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *Journal of Psychopharmacology*, 30(11), 1072-1081. <https://doi.org/10.1177/0269881116661075>
- Buuse, M. van den. (2004). Prepulse inhibition of acoustic startle in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural Brain Research*, 154(2), 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.02.021>
- Caine, S. B., Geyer, M. A., y Swerdlow, N. R. (1991). Carbachol Infusion Into the Dentate Gyrus Disrupts Sensorimotor Gating of Startle in the Rat. *Psychopharmacology*, 105(3), 347-354.
- Cappola, A. R., Fried, L. P., Arnold, A. M., Danese, M. D., Kuller, L. H., Burke, G. L., ... Ladenson, P. W. (2006). Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA*, 295(9), 1033-1041. <https://doi.org/10.1001/jama.295.9.1033>
- Carlson, N. (2005). Neurotransmisores y neuromoduladores. En *Fisiología de la conducta* (8a ED.). España: Addison-Wesley. Recuperado a partir de https://www.casadellibro.com/libro-fisiologia-de-la-conducta-8-ed/9788478290727/1051196?gclid=cnhw7yupg9mcfqwdgwoda20b2q&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=19330
- Cassella, J. V., Leaton, R. N., y Whitehorn, D. (1983). Locomotor activity, auditory startle and shock thresholds in spontaneously hypertensive rats. *Physiology & Behavior*, 31(1), 103-109. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90103-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90103-8)
- Chan-Palay, V. (1991). Alterations in the locus coeruleus in dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, 88, 625-630.
- Crofton, K. M., Goldey, E. S., Kehn, L. S. y Rehnberg, G. L. (1995). Effects of Developmental Hypothyroidism on Auditory and Motor Function in the Rat.

Toxicology and Applied Pharmacology, 135(1), 67-76.
<https://doi.org/10.1006/taap.1995.1209>

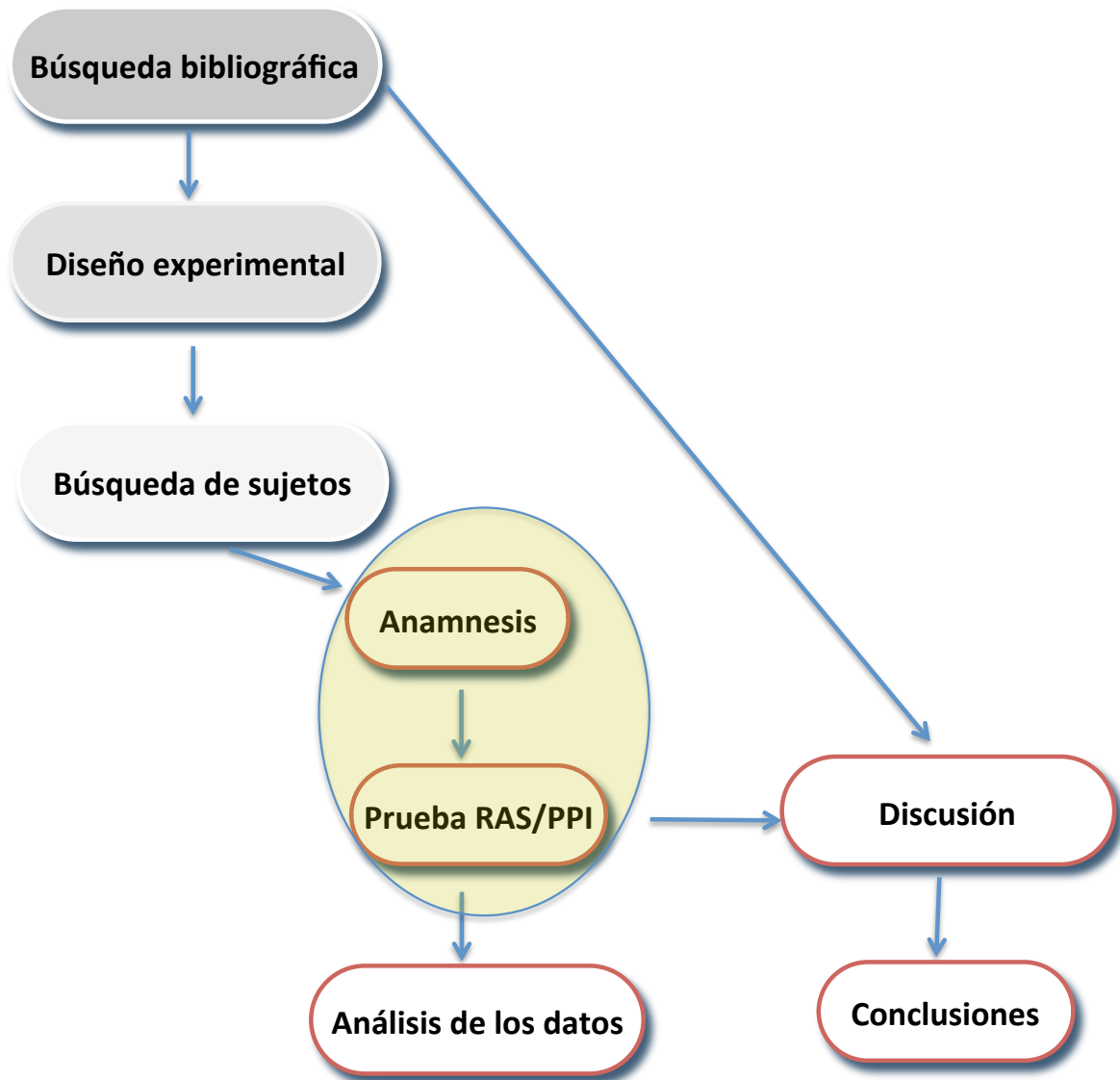
- Davis, M., Lee, Y., López, D. E. y Meloni, E. G. (1996). A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(11), 3775-3789.
- Davis, M. y Meloni, E. G. (2000). Enhancement of the acoustic startle response by dopamine agonists after 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra pars compacta: corresponding changes in c-Fos expression in the caudate-putamen. *Brain Research*, 879(1-2), 93-104.
- Dejckhamron, P., Huo, J., Menon, R. K., Vazquez, D. M. y Watkins, M. G. (2008). Persistent neonatal thyrotoxicosis in a neonate secondary to a rare thyroid-stimulating hormone receptor activating mutation: case report and literature review. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 14(4), 479-483. <https://doi.org/10.4158/EP.14.4.479>
- Dorantes, A. Y., Guzmán, A. y Martínez, C. (2008). *Endocrinología clínica. México: Manual Moderno.*
- Feifel, D., Minassian, A. y Perry, W. (2009). Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 43(4), 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.06.004>
- Feldon, J., Lehmann, J. y Pryce, C. R. (1999). Sex differences in the acoustic startle response and prepulse inhibition in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 104(1-2), 113-117. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00058-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00058-3)
- Fernandez-Del-Olmo, M., Bello, O., Lopez-Alonso, V., Marquez, G., Sanchez, J. A., Morenilla, L. y Valls-Solé, J. (2013). The effects of startle and non-startle auditory stimuli on wrist flexion movement in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 548, 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.069>
- Freed, W. J., Kleinman, J. E., Karson, C. N., Potkin, S. G., Murphy, D. L., y Wyatt, R.J. (1980). Eye-blink rates and platelet monoamine oxidase activity in chronic schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 15(2), 329-332.
- Godoy, J. (2014). Síndrome de Hipotiroidismo. En *Manual de Diagnostico y Tratamiento del Hipotiroidismo* (pp. 31-36). Lima, Perú: Mujica y Asociados S.A.C. Recuperado a partir de <http://studylib.es/doc/5312617/manual-diagnostico-y-tratamiento-del-hipotiroidismo>

- Goldberg, M., Larson, F. y Sherman, L. (1963). The achilles reflex: a diagnostic test of thyroid dysfunction. *The Lancet*, 281(7275), 243-245. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)90953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)90953-X)
- Golden, W. L. y Schneider, B. F. (1986). Acquisition of acoustic startle shows a dose-response to serum free T4. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 4(4), 397-400. [https://doi.org/10.1016/0736-5748\(86\)90057-2](https://doi.org/10.1016/0736-5748(86)90057-2)
- Goto, K., Iso, H., Morita, Y. y Ueki, A. (2004). Involvement of nucleus accumbens dopaminergic transmission in acoustic startle: Observations concerning prepulse inhibition in rats with entorhinal cortex lesions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58(4), 441-445. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01281.x>
- Hernandez, A., Martinez, M. E. y Stohn, J. P. (2016). Decreased anxiety- and depression-like behaviors and hyperactivity in a type 3 deiodinase-deficient mouse showing brain thyrotoxicosis and peripheral hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.021>
- Ingerman, B., McSparren, J. y Sutterer, J. R. (1988). Auditory startle in normotensive and hypertensive rats. *Behavioral and Neural Biology*, 49(3), 310-314. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(88\)90306-8](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(88)90306-8)
- Jurado-Barba, R., Marín, M., Martínez-Grass, I., Ponce, G., y Rubio, G. (2014). La respuesta de sobresalto y la inhibición prepulso en los trastornos por uso de alcohol: implicaciones para la práctica clínica. *Clínica y Salud*, 25(3), 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.clysa.2014.10.003>
- Koch, M. (1998). Sensorimotor gating changes across the estrous cycle in female rats. *Physiology & Behavior*, 64(5), 625-628. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00098-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00098-5)
- Korn, J. H. (1966). The effect of thyroid hormone and an antithyroid drug on the startle response of the rat. *Journal of Psychosomatic Research*, 9(4), 393-401.
- Lago, J. M. R. y Malmierca, J. L. M. (2004). Modulación del reflejo de parpadeo mediante condicionamiento con imágenes aversivas como estímulos incondicionados. *Psicothema*, 16(3), 391-396.
- Lee, I.-T., Lee, W.-J., Liao, Y.-J., Lin, C.-C., Lin, S.-Y. y Sheu, W. H.-H. (2003). Relationship of stressful life events, anxiety and depression to hyperthyroidism in an asian population. *Hormone Research*, 60(5), 247-251. <https://doi.org/74039>
- Li, D., O'Malley Jr., B. W. y Turner, D. S. (1995b). Hearing loss and cochlear abnormalities in the congenital hypothyroid (hyt/hyt) mouse. *Hearing Research*, 88(1-2), 181-189. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00111-G](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00111-G)

- Ludewig, K., Ludewig, S., Seitz, A., Obrist, M., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2003). The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biological Psychology*, 63(3), 311-323. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(03\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(03)00074-7)
- Navarro, D., Alvarado, M., Navarrete, F., Giner, M., Obregon, M. J., Manzanares, J., & Berbel, P. (2015). Gestational and early postnatal hypothyroidism alters VGluT1 and VGAT bouton distribution in the neocortex and hippocampus, and behavior in rats. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00009>
- Nemeroff, C. B. y Schatzberg, A. F. (2006). *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Elsevier España.
- Parwani, A., Duncan, E. J., Bartlett, E., Madonick, S. H., Efferen, T. R., Rajan, R., ... Rotrosen, J. P. (2000). Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47(7), 662-669. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00148-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00148-1)
- Patiño, N. M. (2008). Hormonas tiroideas. En *Farmacología medica*. México: Ed. Médica Panamericana.
- Pawlina, W. y Ross, M. H. (2007). *Histología* (5.a ed.). Madrid, España: Ed. Médica Panamericana.
- Pilhatsch, M., Winter, C., Nordström, K., Vennström, B., Bauer, M. y Juckel, G. (2010). Increased depressive behaviour in mice harboring the mutant thyroid hormone receptor alpha 1. *Behavioural Brain Research*, 214(2), 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.016>
- Pilz, P. K. y Schnitzler, H. U. (1996). Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66(1), 67-79. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0044>
- Reider, M. y Connaughton, V. P. (2015). Developmental exposure to methimazole increases anxiety behavior in zebrafish. *Behavioral Neuroscience*, 129(5), 634-642. <https://doi.org/10.1037/bne0000087>
- Rey, S. (2012). *Patología de la glándula tiroides. Texto y Atlas*. España: Bubok.
- Silverthorn, D. U. (2008a). Hormonas tiroideas. En *Fisiología Humana. Un enfoque integrado* (4.a ed.). Madrid: Ed. Médica Panamericana.
- Silverthorn, D. U. (2008b). Reflejos musculares esqueléticos. En *Fisiología Humana. Un enfoque integrado 4a edición* (4.a ed., p. 443). Madrid, España: Ed. Médica Panamericana.

- Swerdlow, N. R., Auerbach, P., Monroe, S. M., Hartston, H., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biological Psychiatry*, 34(4), 253-260. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90079-S](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90079-S)
- Tikhonova, M. A., Kulikov, A. V., Lebedeva, E. I., Barykina, N. N., Amstislavskaya, T. G., y Popova, N. K. (2005). On association between cortical 5-HT_{2A} receptors and behavior in rats with experimental thyroid disturbances. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82(3), 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.10.005>
- Valls-Solé, J. (2004). Funciones y disfunciones de la reacción de sobresalto en el ser humano, 39 (10), 946-955.
- VanOyen Witvliet, C., y Vrana, S. R. (2000). Emotional imagery, the visual startle, and covariation bias: an affective matching account. *Biological Psychology*, 52(3), 187-204.
- Villanueva, V. J. (2001). Hipotiroidismo. *Revista de Posgrado de la Cátedra VI de Medicina*, (214), 3-12.
- Wada, H., y Yumoto, S. (2010). Long-lasting effects of perinatal hypothyroidism on auditory startle responses and prepulse inhibition in weanling, adult, and elderly rats. *Toxicology Letters*, 196, Supplement, S217. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.03.731>
- Yilmazer-Hanke, D. M., Hantsch, M., Hanke, J., Schulz, C., Faber-Zuschratter, H., y Schwegler, H. (2004). Neonatal thyroxine treatment: changes in the number of corticotropin-releasing-factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY) containing neurons and density of tyrosine hydroxylase positive fibers (TH) in the amygdala correlate with anxiety-related behavior of wistar rats. *Neuroscience*, 124(2), 283-297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.12.004>
- Yu, D., Zhou, H., Yang, Y., Jiang, Y., Wang, T., Lv, L., ... Mao, R. (2015). The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Hormones and Behavior*, 69, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.01.003>
- Zafeiriou, D. I. (2004). Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatric Neurology*, 31(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.01.012>

Anexo 1



Anexo 2

INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PRUEBA DE VALORACION DEL REFLEJO AUDITIVO DE SOBRESALTO

Esta prueba consiste en recoger a través de unos electrodos externos, sobre el músculo orbicular oculi, la respuesta del músculo tras aplicar un sonido breve e intenso de forma inesperada a través de auriculares. Para la realización de esta prueba no se precisa administración de medicamento ni existen riesgos de efectos secundarios. Excepcionalmente, en personas muy impresionables, podría presentarse un ligero sobresalto por efecto del sonido intenso.

D/Dña.

informado/a del alcance de la prueba, doy mi conformidad para su realización, otorgando permiso para la utilización científica de los datos, respetando la confidencialidad y conservando el derecho de interrumpir mi colaboración en el momento que lo deseara.

En Salamanca, a de de

Firma del Investigador

Firma del paciente

Fdo.....

Fdo.:.....