



# Universidad Autónoma de Tlaxcala

---

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta  
Posgrado en Ciencias Biológicas

“Efecto del hipotiroidismo en el epitelio del  
oviducto de la coneja adulta”

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO (A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

**Faviola Pedrero Badillo**

Directora de Tesis  
Dra. Estela Cuevas Romero





# Universidad Autónoma de Tlaxcala

---

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta  
Posgrado en Ciencias Biológicas

“Efecto del hipotiroidismo en el epitelio del  
oviducto de la coneja adulta”

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO (A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

**Faviola Pedrero Badillo**

**Comité Tutorial**

Dra. Estela Cuevas Romero  
Dra. Margarita Martínez Gómez  
Dr. Pablo Pacheco Cabrera  
Dra. Mayvi Alvarado Olivarez  
Dr. Francisco Castelán

Tlaxcala, Tlax.

Noviembre 2012



Universidad Autónoma de Tlaxcala  
Posgrado del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta



COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA  
CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
P R E S E N T E

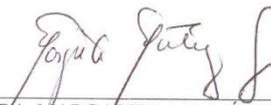
Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del Proyecto de tesis que **Faviola Pedrero Badillo** realiza para la obtención del grado de Maestra en Ciencias Biológicas, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **“Efecto del hipotiroidismo en el epitelio del oviducto de la coneja adulta nulípara”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
TLAXCALA, TLAX., OCTUBRE 26 DE 2012

  
DR. PABLO PACHECO CABRERA

  
DRA. ESTELA CUEVAS ROMERO

  
DRA. MARGARITA MARTÍNEZ GÓMEZ

  
DR. FRANCISCO CASTELÁN

  
DRA. MAYVI ALVÁRADO OLIVAREZ



Sistema Institucional de Gestión de la Calidad Certificado Bajo la Norma:  
ISO 9001:2000-NMX-CC-9001-IMNC-2000



Km. 1.5 Carretera Tlaxcala-Puebla CP 90070 Tel/Fax: 01(246)462-15-57 e-mail: [posgradocbucat@gmail.com](mailto:posgradocbucat@gmail.com)  
Tlaxcala, Tlax.

El presente trabajo de tesis ha sido realizado en el laboratorio de Endocrinología del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, bajo la dirección de la Dra. Estela Cuevas Romero.

Para el desarrollo de este proyecto se contó con el financiamiento de CONACyT (367045-FP y 106226-EC).

# AGRADECIMIENTOS

He de confesar que en muchas ocasiones mis fuerzas flaquearon a lo largo de estos años, por fin llegó el momento tan anhelado de escribir estas páginas, que si bien no son de importancia científica, si lo son y mucho en el ámbito emocional, porque es aquí y ahora, donde puedo expresar muchos de los sentimientos que he experimentado a lo largo de la elaboración de esta Tesis.

En primer lugar, quiero agradecer al posgrado del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, por permitir mi formación académica como Maestra en Ciencias Biológicas.

Al CONACyT por la concesión de una Beca para el sustento de mis estudios durante toda la maestría (367145 a F.P.).

También, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. Estela Cuevas Romero, por su constancia mostrada hacia mi persona y hacia este proyecto común, por su asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo de manera intelectual. Así como, por la gran confianza que siempre ha depositado en mí y los buenos consejos que me ha dado durante todo este tiempo.

A mi comité tutorial: Dr. Pablo Pacheco, Dra. Margarita Martínez, Dra. Mayvi Alvarado y Dr. Francisco Castelán, por sus comentarios, sugerencias y disposición para aclarar dudas.

## **AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL**

A mis profesores: Dra. Leticia Nicolás, Dra. Rosa Angélica Lucio, Dra. Yolanda Cruz, Dr. Amando Bautista y Dr. René Zempoalteca, por sus enseñanzas.

A mis compañeros de laboratorio: Rosalía, Adriana, Maribel, Raúl, Yadira, por hacer que cada segmento de tiempo fuera agradable.

A Arely por que finalmente logramos hacer un buen equipo.

A mis amigas Verónica García, Yazmín Carrillo y Julia Castelán por su ayuda, por escucharme y por animarme a seguir adelante cuando más lo necesitaba.

A Nichte e Iván por su gran disposición, amabilidad, simpatía y por dedicarme su tiempo en enseñarme algunas técnicas.

A todo el personal del CTBC, en especial a Rebeca, Socorro, Judit y Don Alejandro Yautenzi, por su factible apoyo en cualquier trámite, así como, por sus ánimos y su optimismo.

A todos los que en algún momento han contribuido en este proyecto, gracias, gracias, gracias!

Además...

A mis amigos por intentar entender “a eso a lo que me dedico” y hacerme sentir su cercanía en los momentos más difíciles y también en los más felices, que han sido muchos ¡Gracias por hacerme desconectar de vez en cuando para salvar mi integridad mental...!

Finalmente a todas aquellas personas que han estado cerca en todo este tiempo, y a las que he encontrado al final del camino, por aguantar los muchos altibajos por los que he tenido que pasar sobre todo en la recta final. Gracias cielo.

A quien haya podido olvidar...

# DEDICATORIAS

Esta tesis es parte de una fase de mi vida y comienzo de otras etapas por eso y más la dedico a mis padres que me permitieron estar aquí.

También la dedico a todas las personas que han enriquecido mi vida con su cariño y su alegría. Gracias por recordarme que hay personas valiosas en el mundo y gracias por estar en el mío.

A mis padres, gracias por sus consejos, por estar ahí apoyándome siempre con todas mis decisiones, por su infinita paciencia conmigo a lo largo de este periodo tan duro, y durante toda mi vida, porque si soy lo que soy, es gracias a ustedes.

A mis hermanos, gracias simplemente por ser mis hermanos, los quiero muchísimo, nunca, nunca lo olviden.

## RESUMEN

La infertilidad femenina se relaciona con disfunciones ováricas, endometriosis y alteraciones en las trompas de Falopio u oviductos. Dichos padecimientos se asocian con hormonas ováricas (estradiol y progesterona), infecciones vaginales o urinarias, activación del sistema inmunitario y/o hormonas tiroideas (tetrayodotironina, T4; triyodotironina, T3). Las mujeres con deficiencia de hormonas tiroideas o hipotiroidismo presentan problemas reproductivos, tales como ciclos menstruales irregulares o con mucho sangrado, anovulación, galactorrea, infertilidad y abortos. Aunado a esta infertilidad, los pacientes con hipotiroidismo muestran una disminución en la actividad del sistema inmunitario. Ratas con hipotiroidismo (tiroidectomía) tienen un menor grosor de la capa epitelial del oviducto. Se desconocen los mecanismos relacionados con esta reducción. **METODOLOGÍA.** Se utilizaron conejas adultas nulíparas (8-12 meses) de la raza chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*), divididas en dos grupos: control (sin tratamiento; n=6) y tratado (n=6, tratadas con Metimazol al 0.02%, durante 30 días). Los animales fueron sacrificados para la extracción de sangre (medición de hormonas T3 total, T4 total y TSH mediante quimioluminiscencia), y de los oviductos. Estos últimos fueron cortados a 7  $\mu\text{m}$ , y se tiñeron con tricrómica de Masson (medición de la longitud de células epiteliales y cuantificación de la proporción de células epiteliales ciliadas y secretoras), y H-E (cuantificación de células polimorfonucleares en las capas mucosa y submucosa). Los tejidos teñidos fueron fotografiados y analizados con el programa de Axionvision Rel 4.8. Los datos obtenidos fueron analizados con la prueba estadística U de Mann-Whitney. **RESULTADOS.** El tratamiento redujo los niveles de T3 y T4, mientras que aumentó los niveles de TSH. La longitud de las células epiteliales fue mayor en las regiones del infundíbulo, ámpula e istmo; mientras que, en las células secretoras fue mayor en las regiones del infundíbulo e istmo, esto en las conejas tratadas. El grupo tratado mostró una mayor proporción de células ciliadas y una menor proporción de células secretoras en la región del ámpula. Se identificaron células polimorfonucleares en el oviducto, con predominio de linfocitos tanto en la submucosa como en el epitelio. En comparación con el grupo control, los animales tratados presentaron: a) mayor número de células polimorfonucleares en la submucosa a lo largo del oviducto, b) igual número de células polimorfonucleares en el epitelio y c) mayor número de linfocitos en las regiones de la fimbria, istmo y útero-tubal. **CONCLUSIÓN.** El tratamiento fue efectivo para inducir hipotiroidismo, modificar el tamaño y proporción de las células epiteliales, así como la infiltración de células inmunitarias. Se pretende que los resultados obtenidos en el presente estudio puedan ayudar en el entendimiento de los mecanismos fisiológicos involucrados en el efecto de las hormonas tiroideas sobre la infertilidad femenina. Proyecto financiado por CONACyT (367145 a F.P. y 106226 a C.E).

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 GLÁNDULA TIROIDES.....	1
1.1.1 Disfunciones de la glándula tiroides .....	4
1.2 APARATO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA.....	6
1.2.1 Anatomía.....	6
1.2.2 Inervación .....	7
1.2.3 Irrigación.....	7
1.2.4 Hormonas ováricas y aparato reproductor femenino.....	8
1.3 OVIDUCTOS.....	9
1.3.1 Epitelio oviductal.....	10
1.3.2 Funciones del oviducto .....	14
1.4 INFERTILIDAD FEMENINA .....	20
1.4.1 Disfunciones ováricas .....	21
1.4.2 Endometriosis.....	21
1.4.3 Infertilidad tubárica .....	22
1.5 MODELOS ANIMALES DE INFERTILIDAD .....	23
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>25</b>
2.1 HIPOTIROIDISMO E INFERTILIDAD .....	25
2.2 APARATO REPRODUCTOR FEMENINO, SISTEMA INMUNITARIO E HIPOTIROIDISMO .....	27
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>31</b>
<b>5. PREDICCIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	31
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
<b>7. METODOLOGÍA .....</b>	<b>32</b>
7.1 ANIMALES.....	32
7.2 GRUPOS EXPERIMENTALES .....	32
7.3 INDUCCIÓN DEL HIPOTIROIDISMO .....	32
7.4 ANÁLISIS DE LA CAPA EPITELIAL DEL OVIDUCTO.....	32
7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	34
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
8.1 DETERMINACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO.....	35
8.2 CARACTERÍSTICAS CUALITATIVAS DEL EPITELIO OVIDUCTAL.....	35
8.3 CARACTERÍSTICAS CUANTITATIVAS DEL EPITELIO OVIDUCTAL .....	36
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>45</b>
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>11. REFERENCIAS .....</b>	<b>50</b>
<b>12. GLOSARIO.....</b>	<b>60</b>
<b>13. ANEXOS .....</b>	<b>66</b>
<b>14. PUBLICACIONES.....</b>	<b>69</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Glándula tiroides

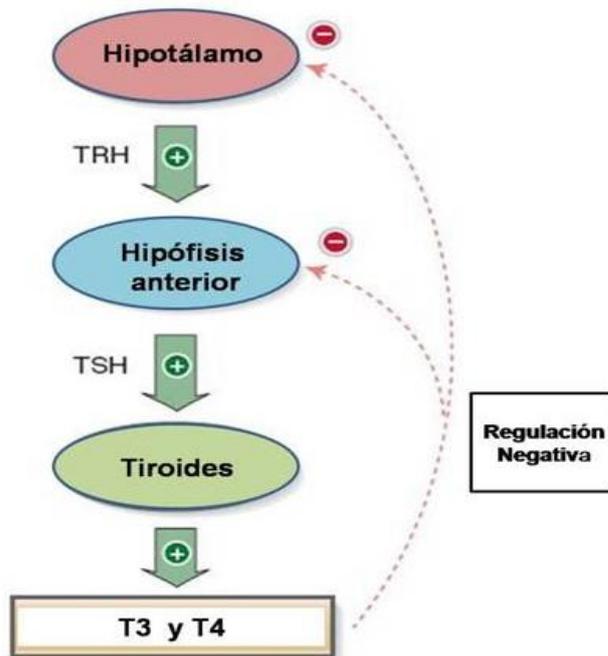
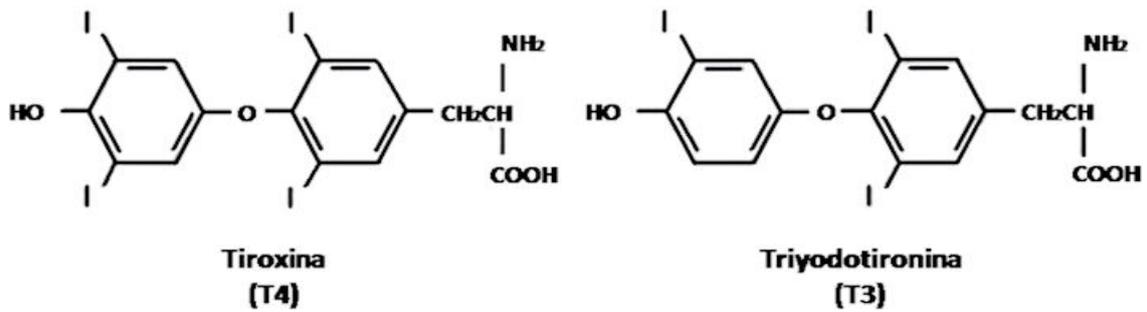
La glándula tiroides está constituida por unidades esféricas estrechamente agrupadas llamadas folículos o tirocitos. Cada folículo está constituido por células cuboidales que producen y rodean material proteico tipo coloide. La glándula tiroides secreta hormonas tiroideas: la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4). El coloide contenido en los tirocitos está formado por una glucoproteína denominada tiroglobulina, formada por diferentes aminoácidos (tirosina), azúcares e iones de yodo. La síntesis de hormonas tiroideas consta de la unión de una molécula de monoyodotirosina con una molécula de diyodotirosina para formar T3 y la unión de dos moléculas de diyodotirosina forma T4. De esta manera la síntesis de hormonas tiroideas depende de la concentración de yodo en las células foliculares, el cual se obtiene de la ingesta en la dieta. El yodo ingerido es transportado hasta las células foliculares, donde se captura, almacena y transforma a yoduro, su forma activa. La transformación de yodo a yoduro se lleva a cabo mediante la acción de tiroperoxidasas (TPO), lactoperoxidasas, cloroperoxidasas y mieloperoxidasas. Posteriormente, el yoduro es liberado hacia el coloide. La captura de yodo por la glándula tiroides está mediada por la tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH), la cual es secretada por la hipófisis. Cuando la concentración de yodo disminuye en la glándula tiroides, la TSH activa la captura de yodo, endocitosis y secreción de hormonas tiroideas. La secreción de TSH es controlada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH), secretada por el hipotálamo. Los niveles de TSH y TRH son regulados, a su vez, por los niveles de T3 y T4 en sangre. Los niveles bajos de hormonas tiroideas inducen la secreción de TSH y TRH; mientras que, los niveles elevados de hormonas tiroideas suprimen la secreción de TSH y TRH (Figura 1; Bouknight 2003, Pascual y Aranda 2012).

La secreción de hormonas tiroideas se inicia con la endocitosis del coloide en las células foliculares. La tiroglobulina ingerida aparece como gotas de coloide que se fusionan con lisosomas, los cuales contienen enzimas proteolíticas que la hidrolizan, favoreciendo la formación de T3 y T4. Cuando se rompen los enlaces peptídicos que unen hormonas tiroideas incorporadas al coloide, se liberan monoyodotirosina y diyodotirosina que salen de la glándula. Algunas moléculas de hormonas tiroideas

pueden ser desyodadas por enzimas desyodasas (ver más adelante), para formar tirosina y yoduro, que se incorporan nuevamente a la tiroglobulina. Las hormonas tiroideas liberadas por la glándula tiroides son transportadas en la sangre, unidas a proteínas plasmáticas como la albúmina, alfa globulina y transtirrenina. Las dos primeras se unen especialmente a la T4, aunque también transportan T3. Cuando la albúmina y la alfa globulina se encuentran saturadas, la transtirrenina sirve como único transportador de T4. La mayor parte de T3 y T4 circulan en sangre en su forma ligada a la proteína (hormona unida) y sólo en una pequeña proporción en su forma libre. Las hormonas tiroideas unidas a proteínas no ingresan a las células y son biológicamente inactivas. Las fracciones pequeñas de hormona tiroidea libre penetran fácilmente en las células mediante mecanismos específicos de transporte a través de la membrana para ejercer sus efectos biológicos. Las hormonas tiroideas libres y las unidas a proteínas constituyen en conjunto a las hormonas tiroideas totales (Bouknight 2003, Song y cols. 2011).

Las hormonas tiroideas pueden ser metabolizadas por distintas vías: desyodación, sulfatación, conjugación con ácido glucorónico, descarboxilación y desaminación. La desyodación es la transformación metabólica más importante de las hormonas tiroideas. Esta reacción es catalizada por enzimas denominadas desyodasas que son capaces de eliminar iones yodo de las moléculas de T3 y T4. El metabolismo de las hormonas tiroideas en el ser humano adulto se lleva a cabo fundamentalmente en hígado, sistema nervioso, riñones y tejido adiposo. El hígado es el sitio principal de degradación de hormonas tiroideas, allí éstas se conjugan con los ácidos glucorónico y sulfúrico. Su conjugación les permite su excreción, junto con la bilis, hacia la luz del intestino (Bianco y Kim 2006).

Las hormonas tiroideas son esenciales en el desarrollo, crecimiento y metabolismo. Éstas participan en diversos procesos fisiológicos como son: 1) termorregulación; 2) metabolismo basal y consumo de oxígeno, sobre todo en algunos órganos como corazón, riñones, hígado y musculo estriado; 3) en la infancia tienen efectos importantes sobre el crecimiento y maduración del Sistema Nervioso Central, en especial sobre los axones neuronales, dendritas y la mielinización de los nervios; y 4) en la etapa adulta regulan el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, de todos los órganos y sistemas (Pascual y Aranda 2012).



**Figura 1. Arriba.** Estructura de las hormonas tiroideas (T3 y T4). **Lateral.** Regulación de la función tiroidea. Los bajos niveles de T3 y T4 estimulan la liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH) que es secretada en el hipotálamo, y está, a su vez, estimula a las células tirotrópicas de la pituitaria para que secreten tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH estimula a las células foliculares de la tiroides para la síntesis y liberación de T3 y T4 al torrente sanguíneo (modificado de Bouknight 2003).

Las acciones antes mencionadas se llevan a cabo por medio de la activación de receptores específicos (tanto nucleares como membranales). Los receptores nucleares funcionan como factores de transcripción dependientes de ligando. Existen dos tipos de receptores (TRs): TR $\alpha$  y TR $\beta$ , los cuales están expresados por dos genes diferentes. En humanos, los TR $\alpha$  están codificados por el gen THRA; mientras que, los TR $\beta$  están codificados por el gen THRB. Los TRs cuentan con distintas isoformas expresadas en diferentes órganos. El mecanismo de acción genómico inicia cuando las hormonas tiroideas se unen a los TRs. Dicho complejo hormona-receptor, a su vez, se une a los elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TREs) presentes en algunos genes. Tal unión regula la liberación de co-represores y la unión de factores co-activadores del complejo hormona-TRs, lo que promueve la acetilación de las histonas y la transcripción del gen. En algunos casos, la unión de la hormona favorece que los genes

no se transcriban, todo depende del tipo de TRs y del tipo de célula en la que actúe. De esta manera, las hormonas tiroideas pueden facilitar o inhibir la transcripción de genes y, por ende, la síntesis proteica. En cuanto a las acciones no genómicas de las hormonas tiroideas, éstas se llevan a cabo en la membrana plasmática y mitocondrias. Dichas acciones comprenden la modulación de iones sodio, calcio, potasio, transporte de glucosa y regulación del metabolismo de fosfolípidos. Estas acciones de la hormona tiroidea involucran diversas vías de señalización. Independientemente de la vía el mecanismo de acción no genómico inicia cuando las hormonas tiroideas se unen a receptores membranales. Dicha unión hormona-receptor activa rutas de transducción de señal, lo que permite la translocación nuclear de proteínas específicas, culminando en una serie de procesos nucleares que permiten la transcripción de genes (Pascual y Aranda 2012).

### 1.1.1 Disfunciones de la glándula tiroides

Existen diversas patologías asociadas a la alteración en la síntesis de las hormonas tiroideas. Cuando existe un exceso de ellas se conoce como hipertiroidismo; mientras que, el déficit se denomina hipotiroidismo (Stavreus-Evers 2012).

**Hipertiroidismo.** Éste resulta del aumento en la síntesis y liberación excesiva de hormonas tiroideas acompañado por una disminución de los niveles de TSH (hipertiroidismo clínico), que produce un estado de hiper-metabolismo que afecta a diversos órganos y sistemas, las personas presentan pérdida de peso, hiperfagia<sup>1</sup>, aumento en las evacuaciones, sudoración excesiva, intolerancia al calor, pelo fino y quebradizo, fatiga, debilidad muscular, temblor, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, insomnio, retracción del párpado superior y edema periorbitario<sup>2</sup>. El hipertiroidismo es conocido por inducir efectos cardiovasculares como son taquicardia<sup>3</sup>, hipertensión<sup>4</sup> y arritmias<sup>5</sup> especialmente fibrilación auricular<sup>6</sup>, la cual es causa de muerte. Éste puede ser debido a diversas causas, la más común, la enfermedad de Graves, la cual es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos<sup>7</sup> que se dirigen contra el receptor de TSH, provocando así, la estimulación de la célula tiroidea para una

---

<sup>1</sup> Ver glosario.

<sup>2</sup> Ver glosario.

<sup>3</sup> Ver glosario.

<sup>4</sup> Ver glosario.

<sup>5</sup> Ver glosario.

<sup>6</sup> Ver glosario.

<sup>7</sup> Ver glosario.

mayor formación de T3 y T4. Sin embargo, existe otra patología tiroidea conocida como hipertiroidismo subclínico que se caracteriza por una concentración baja de TSH con niveles normales de T3-libre y T4-libre. Este tipo de hipertiroidismo también se ha asociado con patologías cardiovasculares, como fibrilación auricular que genera la muerte. Ambos tipos de hipertiroidismo se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Sus prevalencias en la población es 0.5% para el tipo clínico y 0.7% para el subclínico (Little y Minneapolis 2006).

**Hipotiroidismo.** El hipotiroidismo es caracterizado por un incremento en los niveles séricos de TSH y por una concentración baja de hormonas tiroideas, originado por una deficiencia de la glándula tiroides. Éste padecimiento puede ser congénito (malformaciones de la glándula tiroides), o adquirido ya sea por diversos factores como: alimenticios (deficiencia en el consumo de yodo), fisiológicos (generación de anticuerpos que afectan la síntesis de las hormonas), físicos (exposiciones a radiaciones) y químicos (exposición y/o consumo de compuestos organoclorados<sup>8</sup>). Se reconocen tres probables causas que originan a éste padecimiento: 1) hipotiroidismo primario, se refiere a la pérdida o atrofia del tejido tiroideo, 2) hipotiroidismo secundario debido a una disminución en la estimulación de la glándula por un defecto en la secreción de TSH, y 3) hipotiroidismo terciario causado por un defecto en la secreción hipotalámica de la TRH (Little y Minneapolis 2006). El hipotiroidismo es más frecuente en mujeres que en hombres, la prevalencia aumenta con la edad y se asocia principalmente con la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) y anti-peroxidasa (anti-TPO). En las últimas décadas se ha descrito que aún con niveles de TSH en el rango normal alto y niveles de hormonas tiroideas normales (hipotiroidismo subclínico) ya se pueden presentar algunas alteraciones fisiológicas (Little y Minneapolis 2006, Baldini y cols. 2009). La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es 1-10% en la población general y alcanza el 20% en mujeres de edad avanzada (Kostoglou-Athanassiou y Ntalles 2010).

---

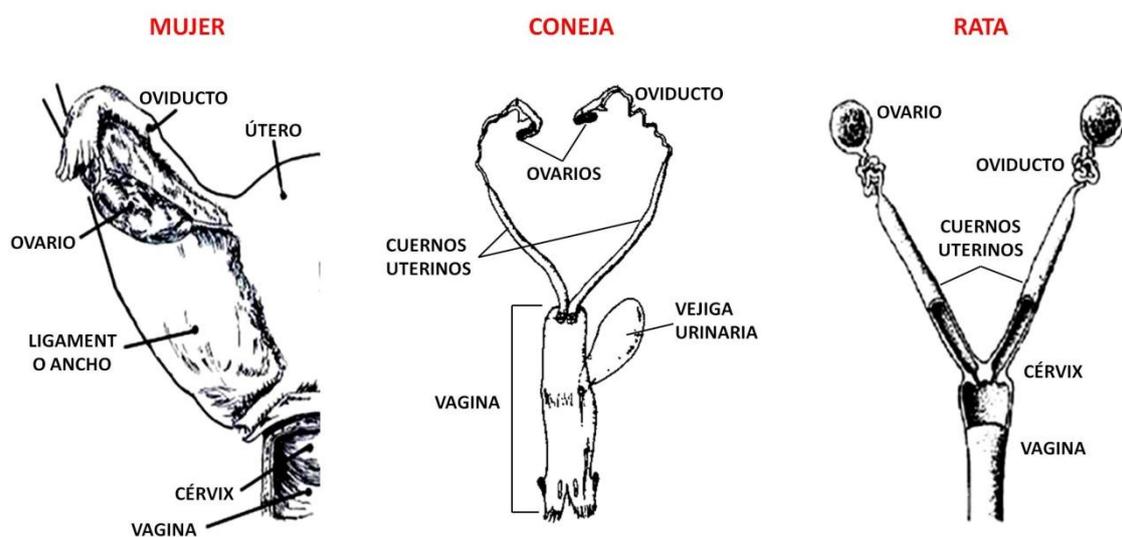
<sup>8</sup> Ver glosario.

## 1.2 Aparato reproductor de la hembra

### 1.2.1 Anatomía

El aparato reproductor de la mujer está integrado por órganos internos que son dos ovarios, dos trompas de Falopio u oviductos, un útero, una vagina (Figura 2) y órganos externos conocidos en conjunto como vulva. En otras especies de hembras mamíferas que han sido estudiadas por ejemplo; la rata, la coneja, la perra y la cerda, el aparato reproductor es similar al de la mujer, aunque el útero está bifurcado existiendo dos cavidades uterinas. Además, en especies como la rata y el ratón, las trompas de Falopio u oviductos presentan diversas curvaturas que conllevan al enrollamiento de estas estructuras; mientras que, en la mujer o en la coneja, los oviductos se encuentran extendidos (Figura 2. Fredericks y cols. 1982, Suarez y Pacey 2006).

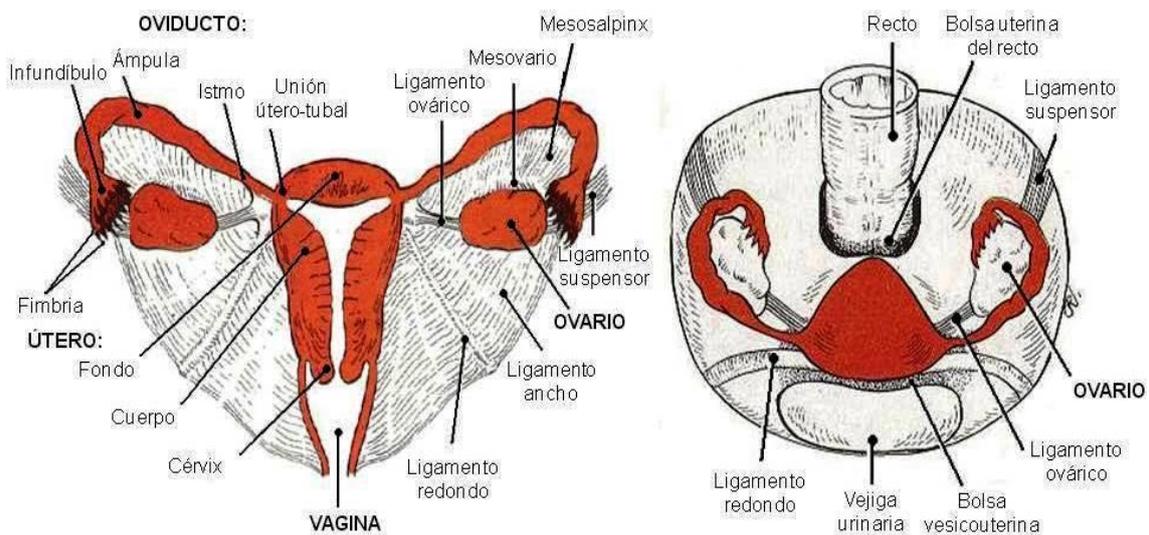
En general, el aparato reproductor en la hembra está suspendido de la parte dorso-lateral del canal pélvico por un ligamento, llamado ligamento ancho (Figura 3), en el cual existen tres regiones especializadas: a) el mesovario o borde anterior del ligamento ancho, que suspende al ovario dorso-lateralmente de la pared abdominal, b) el mesosalpinx, que es un pliegue lateral en la porción anterior del ligamento ancho y que suspende al oviducto, y c) el mesometrio que es la mayor porción del ligamento ancho y suspende al útero, cérvix y parte craneal de la vagina (Suarez y Pacey 2006).



**Figura 2.** Esquema del aparato reproductor de la mujer, la coneja y la rata (modificado de Villalón y cols. 1999).

### 1.2.2 Inervación

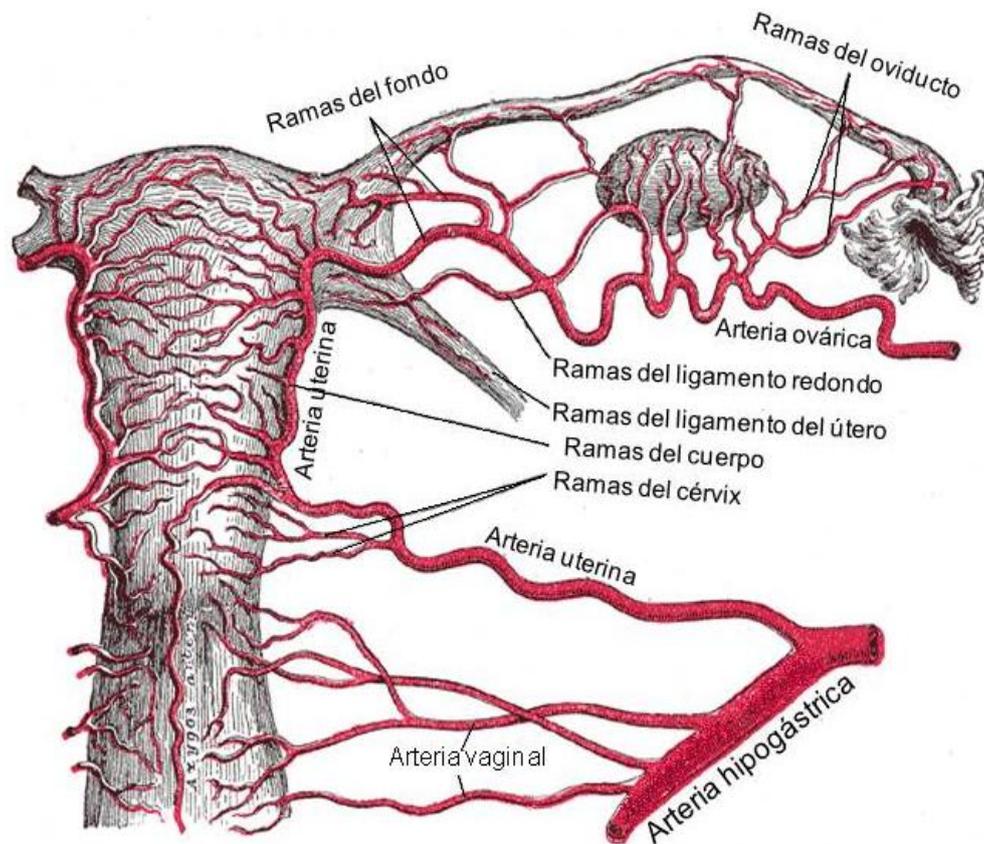
El aparato reproductor femenino posee una inervación autonómica, tanto simpática como parasimpática. La inervación simpática llega a través de fibras adrenérgicas cortas que proceden de las formaciones ganglionares del área útero-vaginal que se unen al plexo hipogástrico, y fibras adrenérgicas largas, más numerosas, que proceden de ganglios pre y paravertebrales. Las fibras de la inervación simpática se originan de los segmentos medulares torácicos (T10-T12) y lumbares (L1-L2) a través del plexo aórtico y del ganglio celiaco que al llegar a la pelvis toman el nombre de plexo hipogástrico superior. Los elementos nerviosos del plexo hipogástrico superior e inferior se une a los lados del recto y forman el plexo pelviano o de Frankenhäuser que ingresan al útero acompañando los ligamentos útero-sacos (Dietrich y cols. 2008).



**Figura 3.** Esquema del aparato reproductor de la mujer. **Derecha.** Vista posterior de los órganos internos femeninos. **Izquierda.** Vista superior de los órganos pélvicos femeninos (modificado de Wilson y Wilson 1978).

### 1.2.3 Irrigación

Las arterias que irrigan el aparato genital van unidas al ligamento ancho. La arteria ovárica, rama de la aorta abdominal, irriga la parte craneal del tracto genital que incluye ovario y oviducto, así como la parte craneal de los cuernos uterinos. La arteria hipogástrica, que procede de la arteria iliaca interna, se ramifica en la arteria uterina y la arteria vaginal, las cuales irrigan al útero y la vagina, respectivamente (Figura 4; Dickson y cols. 1974).



**Figura 4.** Esquema que representa la irrigación del aparato reproductor femenino de la mujer (modificado de Henry y Warren 2000).

#### 1.2.4 Hormonas ováricas y aparato reproductor femenino

Las hormonas gonadales femeninas (estradiol y progesterona) o también llamadas hormonas ováricas son sintetizadas por las células de la granulosa y de la teca del folículo ovárico, respectivamente. Su síntesis es regulada por hormonas hipofisiarias: hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), cuya producción, a su vez, es promovida por una hormona hipotalámica, la hormona estimulante de gonadotropinas. La hormona FSH controla la síntesis estrogénica de los folículos ováricos y actúa sobre las células de la granulosa<sup>9</sup>. La LH también actúa sobre la síntesis de estrógenos, ya que controla la producción de la molécula precursora esencial (testosterona) por las células de la teca interna<sup>10</sup>. Las hormonas gonadales afectan la liberación de gonadotropinas, bajas concentraciones de estradiol y progesterona aumentan la síntesis de LH y FSH; mientras que, altas concentraciones la bloquean. La síntesis de progesterona que realiza el cuerpo lúteo está controlada por la LH (Britt y Findlay 2002).

<sup>9</sup> Ver glosario.

<sup>10</sup> Ver glosario.

Los estrógenos poseen diferentes acciones en el aparato reproductor femenino: a) estimulan el crecimiento de las glándulas endometriales (necesario para el mantenimiento del cigoto<sup>11</sup> antes de la implantación), b) causan actividad secretora en el oviducto (lo que favorece la sobrevivencia de los gametos femeninos y masculinos), d) regulan la secreción de LH y FSH, e) favorecen la liberación de prostaglandinas<sup>12</sup> por el útero grávido<sup>13</sup> y no grávido, y f) promueven la secreción de lubricación en la vagina (Britt y Findlay 2002). Por su parte, las acciones de la progesterona en el aparato reproductor femenino son: a) estimular el crecimiento de las glándulas endometriales, b) estimular la actividad secretora del oviducto y de las glándulas endometriales, c) favorecer la anidación del cigoto en el útero, d) estimular la conducta de “estro” o receptividad en la hembra, en algunas especies (oveja y perra) en coordinación con los estrógenos, e) prevenir la contractilidad del útero durante la gestación y f) regular la secreción de LH y FSH. Es importante considerar que las acciones de la progesterona ocurren a menudo en sinergia con el estrógeno y muchas veces requieren de la acción previa del mismo (Cárdenas y Pope 2005).

### 1.3 Oviductos

Para fines del presente estudio, abundaremos solo sobre los oviductos, ya que son de importancia fundamental para la reproducción pues en ellos ocurre la fecundación.

**Anatomía e histología.** Los oviductos son órganos pares con forma de tubo que se extienden bilateralmente desde el útero hacia la pared lateral de la pelvis, cerca del ovario (Lyons y cols. 2006). Anatómicamente, el oviducto presenta cinco regiones especializadas y funcionalmente diferentes desde el ovario hasta el útero, conocidas como: fimbria, infundíbulo, ampulla, istmo y unión útero-tubal (Lyons y cols. 2006, Suarez 2008, Dietrich y cols. 2008; Pedrero-Badillo 2010; Figura 4). La diferenciación de estas regiones se da con base en sus características histológicas, que se relacionan con sus funciones, como veremos más adelante. La pared de los oviductos está constituida por tres capas de tejido (Figura 4): 1) la externa o serosa, se compone de tejido conectivo y vasos sanguíneos; 2) la media o muscular, consta de fibras de músculo liso; y 3) la interna o mucosa, compuesta de lámina propia (tejido conectivo) y

---

<sup>11</sup> Ver glosario.

<sup>12</sup> Ver glosario.

<sup>13</sup> Ver glosario.

epitelio (numerosos pliegues primarios, secundarios y terciarios muy ramificados, cuya complejidad disminuye de manera progresiva desde la fimbria hasta la región útero-tubal) (Lyons y cols. 2006).

Basándose en las características histológicas del oviducto, tenemos que la fimbria es la porción no circular con prolongaciones largas de epitelio principalmente ciliado (ver sección de epitelio) y sin musculatura lisa. El infundíbulo es la porción circular entre abierta con epitelio muy plegado predominantemente ciliado. Presenta una capa muy delgada de músculo con distribución circular de grosor irregular y un extremo sin musculatura lisa. El ampulla presenta epitelio muy plegado en el cual se encontraron células secretoras (ver sección de epitelio) y predominantemente ciliadas, con una luz amplia. La capa muscular es delgada y con una distribución de sus fibras de tipo circular. Presenta gran cantidad de vasos sanguíneos situados en el tejido conectivo. En el istmo, el epitelio es predominantemente secretor, presenta pliegues más pequeños y la capa muscular se encuentra formada por dos capas de músculo liso una longitudinal (interna) y una circular (externa). En la región útero-tubal, el espacio luminal es pequeño debido al engrosamiento de la mucosa, principalmente de la lámina propia, la cual presenta cavernas. También presenta epitelio con pliegues escasos y anchos de escasa altura, doble capa muscular (una longitudinal interna y una circular externa) y una capa serosa con gran número de vasos sanguíneos (Figura 4; Pedrero-Badillo 2010).

### **1.3.1 Epitelio oviductal**

La capa epitelial forma pliegues y está compuesta por células ciliadas, presencia de cilios de alrededor de 10  $\mu\text{m}$  de largo y 0.25  $\mu\text{m}$  de diámetro, y células secretoras, identificadas por la forma de copa y presencia de vesículas o gránulos en la superficie. La proporción de estos dos tipos de células varía a lo largo del oviducto. En el extremo ovárico de la trompa (fimbria-infundíbulo), las células ciliadas constituyen la población mayoritaria (en torno al 60-80%), pero cerca del útero son minoritarias (istmo, en torno al 25%), predominando las células secretoras (Lyons y cols. 2006, Suárez y Pacey 2006).

**Funciones del epitelio.** Las células epiteliales producen moléculas que mantienen viables a los gametos y al cigoto, como son lípidos, proteínas, oviductinas<sup>14</sup>, transferrinas<sup>15</sup> (Bergqvist y Rodríguez-Martínez 2006, Hugentobler y cols. 2010). Una vez liberado el contenido por las células secretoras, las contracciones oviductales favorecen su mezclado. El contenido de las secreciones epiteliales se disuelve en el líquido, similar al plasma, proveniente de los capilares sanguíneos que irrigan al oviducto, y son fundamentales para el transporte y sobrevivencia de los gametos (Avilés y cols. 2010).

**Recambio celular.** Los estrógenos y la progesterona modulan el tipo de epitelio, favoreciendo el predominio de alguna población celular, así como, la altura del mismo. Las células ciliadas son mayoritarias en las etapas foliculares<sup>16</sup> o estrogénicas<sup>17</sup>; mientras que, las células secretoras predominan en las etapas luteínicas<sup>18</sup> o progestacional<sup>19</sup>. En la fase luteínica, las células ciliadas pierden altura y desaparecen los cilios. La pérdida de los cilios es mayor en las células de la fimbria y menor en el istmo. Se ha propuesto que los estrógenos son responsables de la aparición y mantenimiento de los cilios y la progesterona incrementa la velocidad del bateo ciliar. Así, el grosor y la actividad del epitelio varía en el ciclo ovárico, de la misma manera que lo hacen la longitud y la actividad de las células musculares (Lyons y cols. 2006, Avilés y cols. 2010). Además, la progesterona favorece la secreción de las células secretoras del oviducto y durante la gestación, la longitud de estas células también se ven modificada, ya que, se ha reportado en conejas gestantes un mayor grosor del epitelio y un predominio de células secretoras en oviductos (ámpula e istmo) (Anzaldúa y cols. 2007).

Otros factores que afectan el tipo de epitelio son la inflamación y el daño celular. Así, el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) promueve la pérdida de cilios de las células epiteliales del oviducto (McGee y cols. 1999). En conejas, el daño quirúrgico en los oviductos reduce la proporción de células ciliadas y aumenta las secretoras. Efecto que se invierte después de 4 semanas post-cirugía (Viullemin y cols. 1986). Las mujeres con hidrosalpinx<sup>20</sup> muestran menor número de pliegues epiteliales y pérdida de células

---

<sup>14</sup> Ver glosario.

<sup>15</sup> Ver glosario.

<sup>16</sup> Ver glosario.

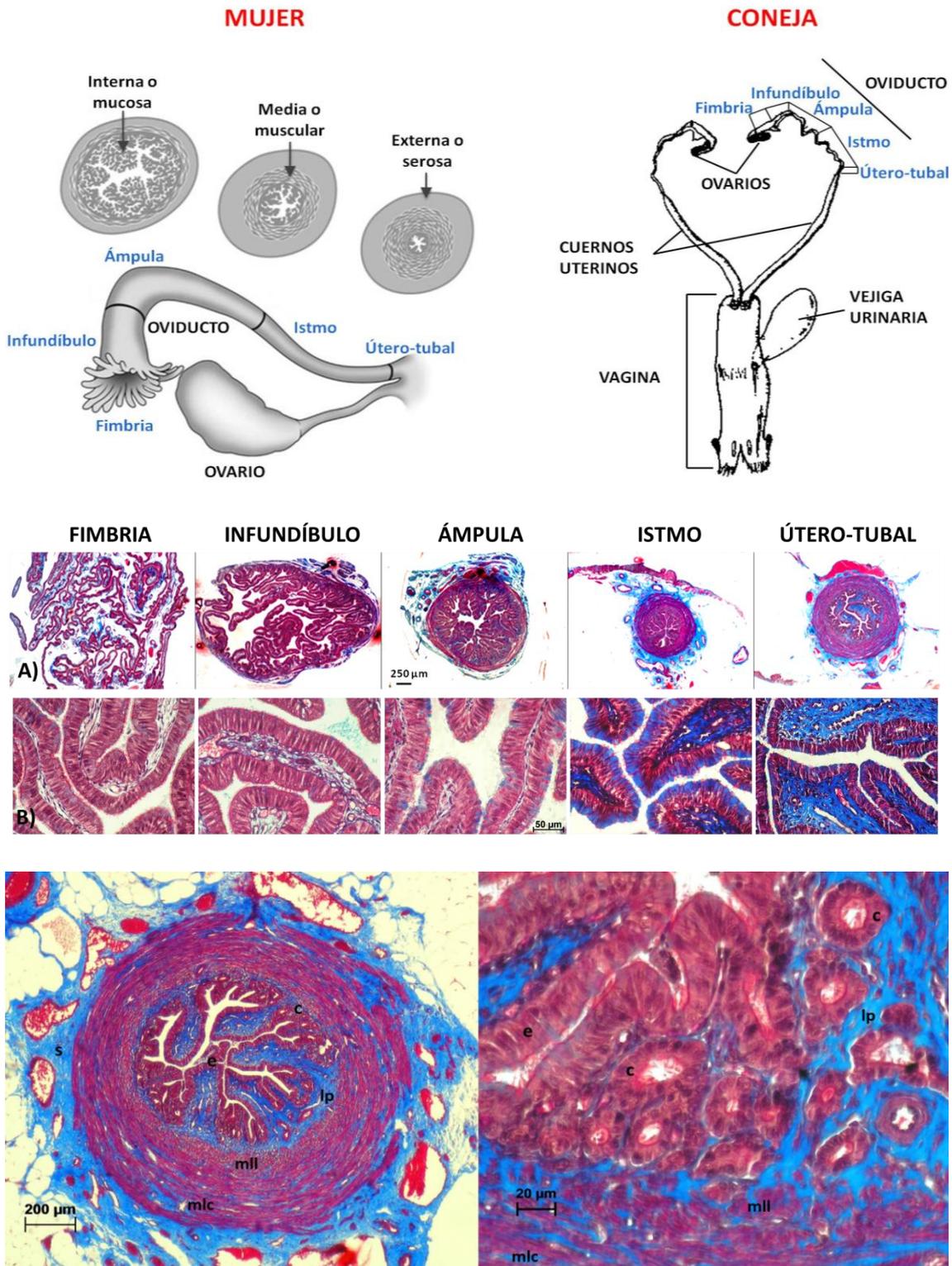
<sup>17</sup> Ver glosario.

<sup>18</sup> Ver glosario.

<sup>19</sup> Ver glosario.

<sup>20</sup> Ver glosario.

ciliadas, que no se recupera post-cirugía (Fedele y cols. 1984). De igual manera en mujeres el uso del dispositivo intrauterino reduce el número de células ciliadas en el oviducto (Wollen y cols. 1984).



**Figura 4. Superior.** Esquema del oviducto de la mujer y de la coneja. Las regiones en que se divide el oviducto son: fimbria, infundíbulo, ampulla, istmo y útero-tubal; mientras que su pared está constituida de tres capas: mucosa (interna), muscular (intermedia) y serosa (externa) (modificado de Lyons y cols.2006). **Medio.** A) Cortes transversales teñidos con tricrómica de Masson en los que se muestran las cinco regiones del oviducto de la coneja durante la fase de proestro temprano. B) Ampliación de las cinco regiones del oviducto donde se observa con mayor detalle el epitelio. **Inferior.** Fotomicrografías de un corte transversal de la región útero-tubal teñido con tricrómica de Masson en el que se muestra la presencia de músculo liso con distribución circular (mlc) y longitudinal (mll), lámina propia (lp), epitelio (e), serosa (s) y la presencia de cavernas (c) (Aumentos 4X y 40X) (Pedrero-Badillo 2010).

### 1.3.2 Funciones del oviducto

El oviducto desempeña un papel fundamental en el transporte de gametos, la capacitación de los espermatozoides, la fecundación y las primeras divisiones del cigoto (Lyons y cols. 2006). Pero además, estas estructuras reproductivas ayudan en la eliminación selectiva de gametos masculinos con ayuda del sistema inmunitario (ver más adelante) (Gu y cols. 2005, Wira y cols. 2005).

**Transporte de gametos.** La función primordial del oviducto es transportar a los óvulos y espermatozoides hasta la región del ampulla, en donde se producirá la fecundación. El transporte de los gametos en el oviducto requiere que los óvulos y los espermatozoides avancen en dirección opuesta, pero los mecanismos oviductales que controlan este proceso todavía no se conocen del todo (Lyons y cols. 2006). En el momento de la ovulación, la fimbria del oviducto envuelve al ovario, capturando los ovocitos<sup>21</sup> rodeados por un denso agrupamiento de células del cúmulus<sup>22</sup> (Figura 6a) y con una pequeña cantidad del fluido folicular viscoso (Kölle y cols. 2009). Posteriormente, los ovocitos pasan de la fimbria al infundíbulo, el cual por aumento de su turgencia y contracción muscular permiten su movimiento hasta el ampulla, lugar de la fecundación. El transporte del ovocitos dentro de los oviductos depende de los movimientos ciliares, de las contracciones segmentales y peristálticas de la pared, y del flujo de las secreciones producidas por las células secretoras del oviducto (Figura 6). En los oviductos los ovocitos se desnudan (Figura 6d), es decir, pierden el revestimiento de células del cúmulus mediante la propia acción mecánica y por la acción enzimática de la hialuronidasa<sup>23</sup> de la cabeza de los espermatozoides (Tienthai y cols. 2000, Suarez y Pacey 2006). En el ampulla, se produce la fecundación y después el cigoto pasa rápidamente por el istmo hasta llegar a los cuernos uterinos o el útero (según la especie) donde se produce la implantación. Los espermatozoides que han arribado a la región del istmo, logran llegar al ampulla gracias a las contracciones ascendentes que tienen las paredes del istmo (Kölle y cols. 2009).

---

<sup>21</sup> Ver glosario.

<sup>22</sup> Ver glosario.

<sup>23</sup> Ver glosario.

**Capacitación de espermatozoides.** En el proceso fisiológico de la cópula, los espermatozoides liberados durante la eyaculación comienzan a moverse, este proceso es conocido como activación del espermatozoide. El movimiento del flagelo es característico de esta etapa y consiste en un bateo simétrico de la cola que hace que el espermatozoide se desplace en forma progresiva. Los espermatozoides son capaces de moverse, pero aún no tienen la capacidad de unirse al óvulo y fertilizarlo. El espermatozoide pasa rápidamente a través del cuello uterino de la hembra, así a 10 minutos de la deposición del semen en el tracto femenino, se encuentran espermatozoides en la unión útero-tubal (Figura 7; Rodríguez-Martínez 2007). De esta zona, los espermatozoides pasan a lo que se conoce como el reservorio del oviducto (istmo), caracterizado por células epiteliales ciliadas y plegamientos de la mucosa que forman criptas (Figura 7). Aquí, la mayoría de ellos permanecen viables hasta momentos antes de la ovulación. Por lo que, aparentemente, el istmo actúa como un reservorio de espermatozoides y como un filtro que selecciona los espermatozoides más aptos para permitirles el paso hacia el sitio de la fertilización. Los espermatozoides son retenidos en las criptas oviductales y allí se prepara la cabeza espermática para su penetración a través de la zona pelúcida<sup>24</sup> del óvulo, para ello se deben perder moléculas de la cabeza como mucopolisacáridos y proteínas que habían aportado las glándulas masculinas. Proceso conocido como capacitación (Figuras 7 y 8; Hunter y cols. 2005). Se ha postulado que la presencia del moco oviductal y, en particular, los carbohidratos de las glucoproteínas son los mediadores de la formación del reservorio de espermatozoides en mamíferos (Suarez 2001). Además de participar en la nutrición del óvulo fecundado, que se divide a medida que recorre el oviducto antes de la implantación. Las secreciones del oviducto presentan dos componentes principales. El primero es un trasudado de moléculas extravasadas del plasma sanguíneo, siendo las más relevantes de este grupo la albúmina, transferrina e inmunoglobulinas. El segundo es un componente secretor propiamente dicho, sintetizado y liberado activamente hacia la luz del órgano por las células secretoras (Figura 8; Buhi y cols. 2000). La región del ampulla tiene una mayor secreción (en relación con el istmo) debido a que presenta un mayor número de pliegues y mayor superficie epitelial, lo que favorece los procesos de extravasación de sustancias a partir del plasma sanguíneo. Otras moléculas de secreción específicas del oviducto

---

<sup>24</sup> Ver glosario.

que han sido bien estudiadas son: oviductina, uteroglobulina<sup>25</sup>, proteína asociada a estrógenos<sup>26</sup>, factores de crecimiento<sup>27</sup>, prostaglandinas, catecolaminas<sup>28</sup> e iones (Anzaldúa y cols. 2003). La actividad ciliar y secretora de las células epiteliales, así como la contracción de la musculatura son reguladas por los estrógenos y la progesterona (Cárdenas y Pope 2005).

**Fecundación.** Cuando el espermatozoide se capacita, inicia un movimiento asimétrico, amplio y acelerado del flagelo (característico de la hiperactivación), lo que lo lleva a moverse en círculos y lo ayuda a liberarse de las criptas oviductales, para avanzar a través del lumen y alcanzar el ámpula, atravesar el cúmulus e introducirse a la zona pelúcida, donde es reconocido por el ovocito (reconocimiento entre gametos; Figura 7). Por lo general, sólo unos cuantos centenares de los millones de espermatozoides que hay en el semen eyaculado alcanzan el sitio de la fertilización, que típicamente es la ámpula (Kölle y cols. 2009). Una vez que los espermatozoides alcanzan el espacio perivitelino<sup>29</sup>, se produce la adherencia entre la membrana plasmática de la zona ecuatorial espermática y las microvellosidades de la membrana citoplásmica del óvulo (Figura 8). Mediante la exposición de receptores en los espermatozoides y moléculas del óvulo que se unen a éstos se seleccionan del orden de entre 2-20 espermatozoides, aunque sólo uno de ellos logrará atravesar las capas de células que cubren al óvulo y fecundarlo (Suarez y Pacey 2006). Para ello debe ocurrir un fenómeno llamado reacción acrosómica, que consiste en la liberación o activación de enzimas asociadas posiblemente con la pérdida o desprendimiento del acrosoma<sup>30</sup>, es decir, desprenderse de su cubierta de glicoproteínas ya que está cubierta es la que impide que el espermatozoide penetre al cúmulus y la zona pelúcida, y al mismo tiempo evita que sea rechazado inmunológicamente en el tracto genital femenino. El primer paso para la fecundación es la penetración del espermatozoide en el óvulo. Los espermatozoides, atraídos quimiotácticamente por el óvulo, se colocan alrededor de éste hundiéndose en la gruesa membrana del óvulo. La cabeza de los espermatozoides lleva una serie de enzimas capaces de disolver la cubierta del óvulo. El primero que lo consigue penetra en él y, al ponerse en contacto con el citoplasma del mismo, éste emite un abultamiento cónico llamado cono de recepción. Inmediatamente se forma la

---

<sup>25</sup> Ver glosario.

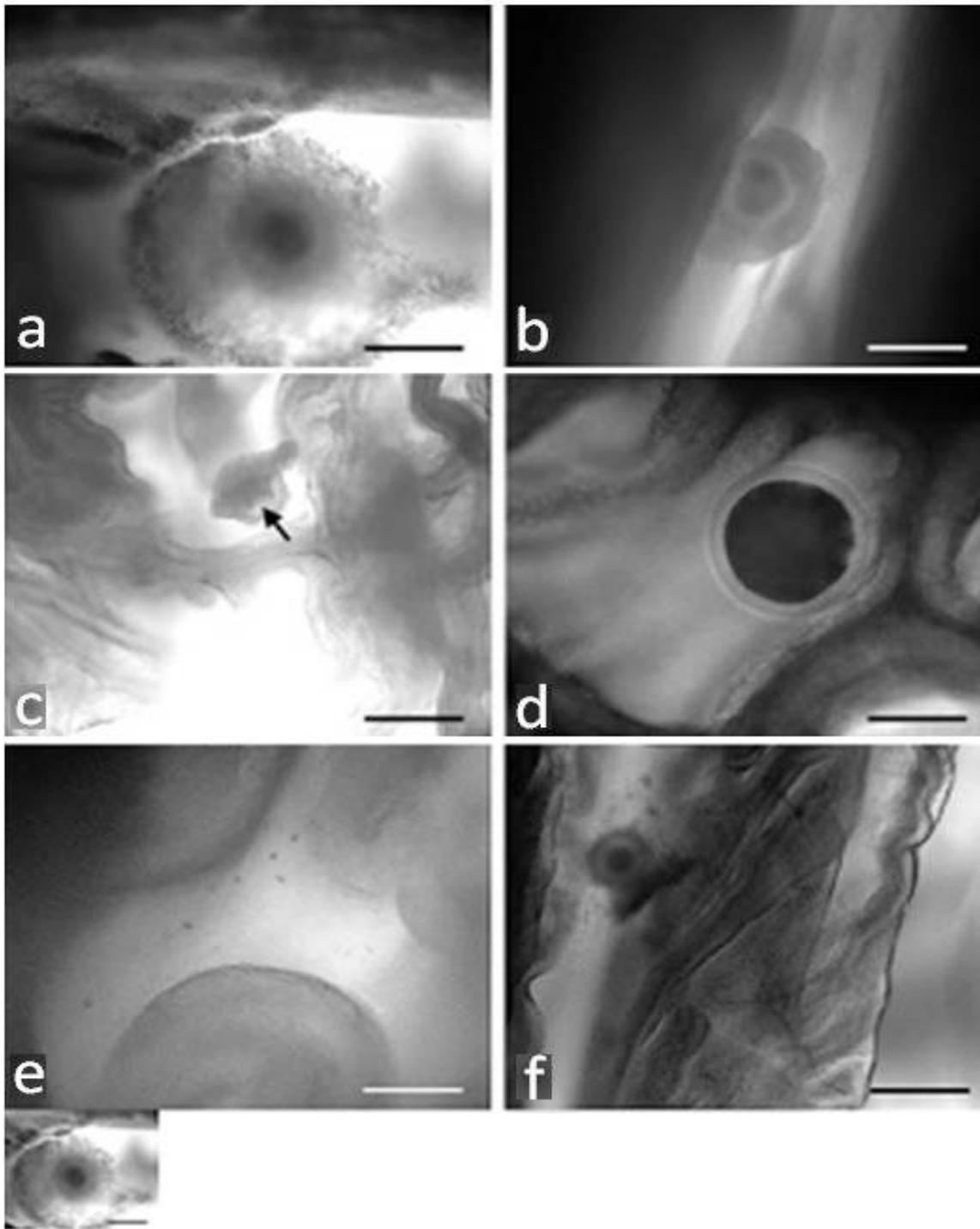
<sup>26</sup> Ver glosario.

<sup>27</sup> Ver glosario.

<sup>28</sup> Ver glosario.

<sup>29</sup> Ver glosario.

<sup>30</sup> Ver glosario.



**Figura 6.** El ovocito cuando es liberado por el ovario entra al oviducto. a) una vez que el ovocito se encuentra en el ámpula y se establece en el epitelio. b) el ovocito comienza a madurar, para esto pierde células del cúmulus, aún estado fijado en el epitelio c) la flecha muestra como el ovocito maduro flota en el lumen del oviducto. d) una vez el ovocito desnudo no se fija al epitelio, sino que se mueve debido al movimiento ciliar y a las contracciones musculares. e) una vez que el ovocito se encuentra en la región del ámpula, los espermatozoides salen del reservorio del istmo y avanzan hacia el ovocito que se encuentra en el ámpula. f) una vez que el espermatozoide penetra la zona pelúcida del ovocito este continua si migración por el oviducto (modificado de Kölle y cols. 2009).

membrana vitelina o de fecundación que impide la entrada de los demás espermatozoides dentro del óvulo e incluso la cola del primero que lo consigue queda fuera. Luego, se fusionan las dos membranas, el núcleo y demás organelos de la célula espermática y del óvulo (Rodríguez-Martínez 2007). Como se mencionó anteriormente, todo este proceso se da en la región del ampulla en donde hay células ciliadas y secretoras. Posteriormente, el óvulo fecundado pasa a la región del istmo. Se ha visto que en la parte final de ésta región hay modificaciones antes de que el ovulo fecundado entre. Las modificaciones observadas son un recambio celular, ya que, se ve la formación de células ciliadas de diferentes longitudes a partir de las células secretoras (Figura 9; Kölle y cols. 2009).

**Transporte del embrión.** El oviducto conduce al cigoto hacia la cavidad uterina. Tras la fecundación, el cigoto recién formado debe residir en el oviducto durante algunos días antes de entrar en el útero y, por tanto, la composición del fluido que secretan las células que tapizan el oviducto es esencial para mantener al embrión viable hasta que el útero este preparado para recibirlo (Halbert y cols. 1989). Pueden pasar algunos días hasta que el óvulo y, posteriormente, el cigoto recorran toda la extensión de los oviductos (Kölle y cols. 2009). La unión istmo-ampular actúa como un esfínter funcional que controla el transporte del huevo hacia el útero. En la coneja, se ha propuesto que el incremento en el grosor de la pared y la menor distensión del istmo, en comparación con el ampulla, explica la retención pasiva del embrión en esta región. Por lo que en esta especie, aparentemente, la acción de esfínter no es un mecanismo activo sino que corresponde a razones anatómicas. En la mayoría de los mamíferos, los óvulos deben ser fecundados antes de las 12 horas desde la ovulación, ya que su envejecimiento supone el descenso de su capacidad fecundante y origina un mayor número de embriones anormales (Halbert y cols. 1989).

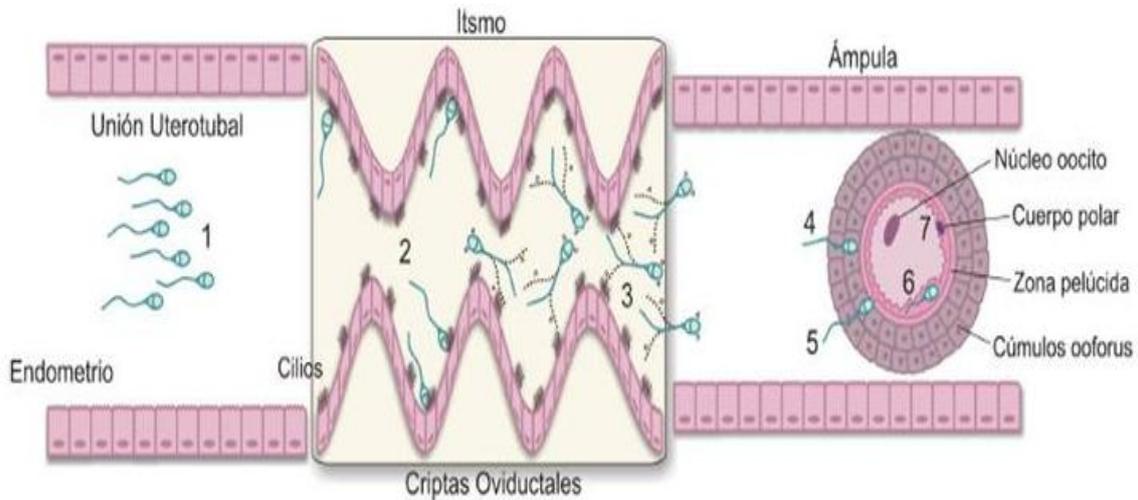
**Selección de espermatozoides.** Los oviductos cuentan con linfocitos<sup>31</sup> (ver más adelante), localizados principalmente en la submucosa donde se acumulan después de la extravasación del plasma sanguíneo. La lámina propia de la mucosa, la capa muscular y la serosa tienen capilares linfáticos que permiten la llegada de células del sistema inmunológico<sup>32</sup>, por lo que al tener contacto con los espermatozoides durante su tránsito hacia el sitio de fecundación, constituye un reto desde el punto de vista inmunológico para que no reaccione en contra de ellos. En las células epiteliales presentes a lo largo

---

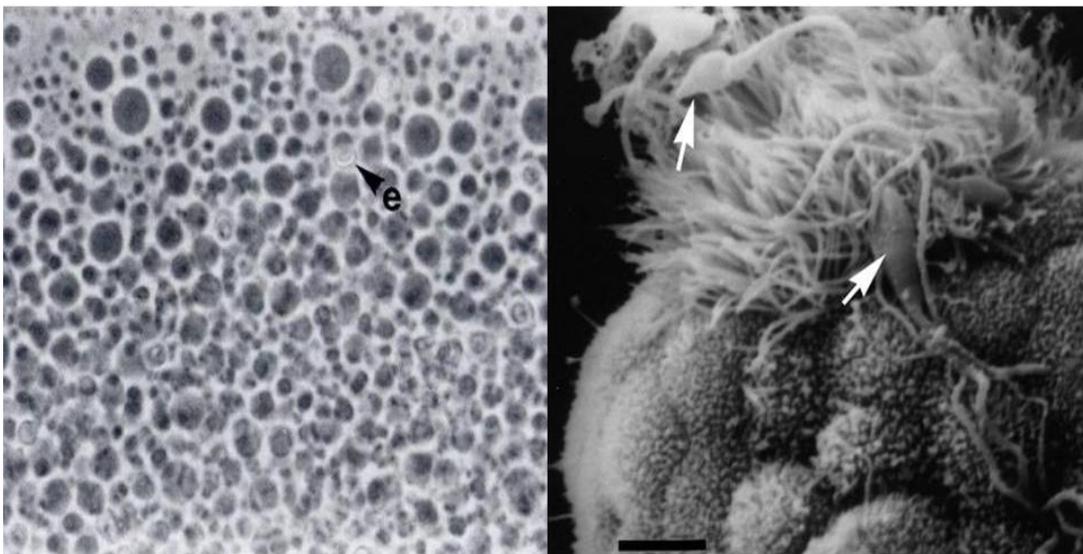
<sup>31</sup> Ver glosario.

<sup>32</sup> Ver glosario.

del oviducto se encuentran muchos de los linfocitos T<sup>33</sup>, mientras que, linfocitos B<sup>34</sup> se encuentran raramente o están ausentes. La presencia de los linfocitos T en el oviducto se relaciona con la modulación de la respuesta de ataque a la presencia de espermatozoides (Gu y cols. 2005, Wira y cols. 2005).



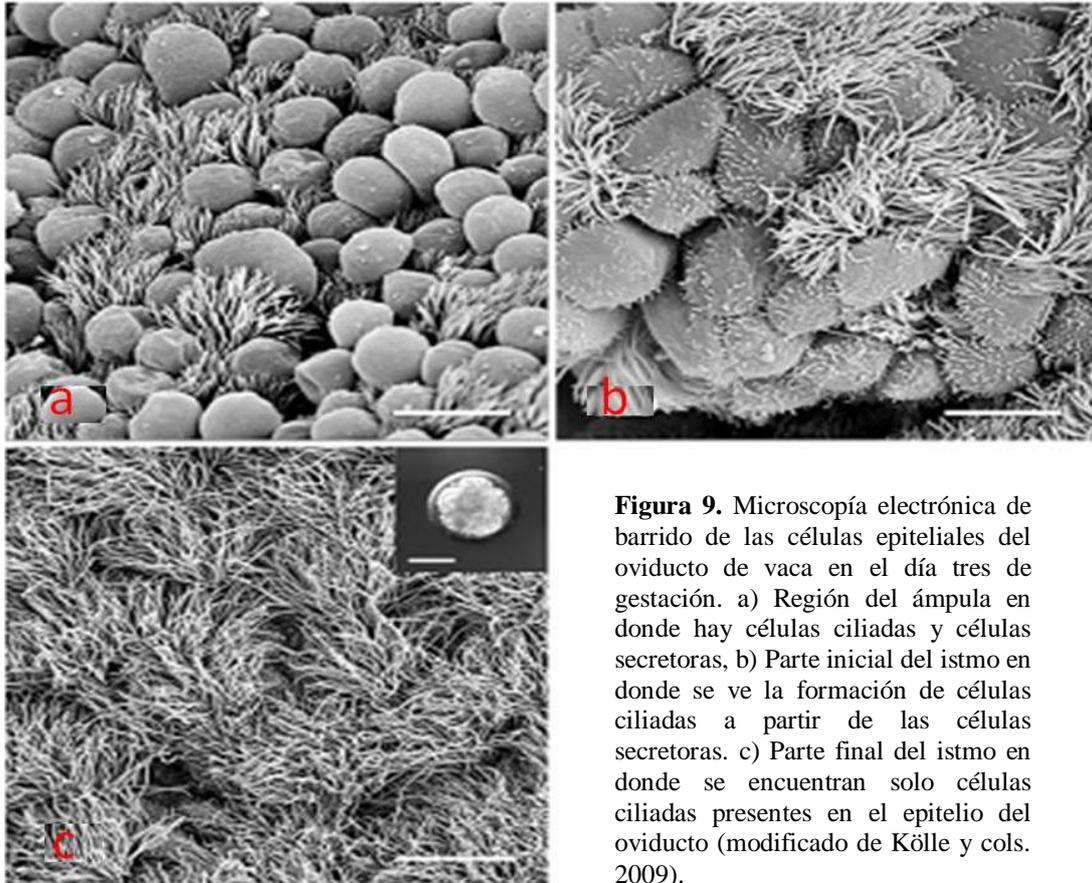
**Figura 7.** Secuencia de los procesos que sufre el espermatozoide en el tracto reproductivo de la hembra: 1) activación 2) capacitación, 3) hiperactivación, 4) reconocimiento entre gametos, 5) reacción acrosomal, 6) adhesión y 7) fusión (tomado de Olivera y cols. 2006).



**Figura 8.** Fotografías en microscopía de campo claro (izquierda) y electrónica (derecha) del oviducto de la rata. **Izquierda.** Muestra el contenido liberado por las células secretoras se observa en forma de esferas, también es posible observar eritrocitos (e). **Derecha.** Muestra el reconocimiento entre gametos. Las flechas indican cómo los espermatozoides se adhieren a las microvellosidades del óvulo (tomado de Suarez y Pacey 2006).

<sup>33</sup> Ver glosario.

<sup>34</sup> Ver glosario.



**Figura 9.** Microscopía electrónica de barrido de las células epiteliales del oviducto de vaca en el día tres de gestación. a) Región del ampulla en donde hay células ciliadas y células secretoras, b) Parte inicial del istmo en donde se ve la formación de células ciliadas a partir de las células secretoras. c) Parte final del istmo en donde se encuentran solo células ciliadas presentes en el epitelio del oviducto (modificado de Kölle y cols. 2009).

## 1.4 Infertilidad femenina

Según la Organización Mundial de la Salud, la infertilidad femenina es descrita como la incapacidad de las mujeres para concebir luego de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin tomar medidas anticonceptivas. Este tipo de infertilidad es conocida como infertilidad primaria para diferenciarla de la infertilidad secundaria que es aquella incapacidad para llevar a término un embarazo. La infertilidad es un problema que afecta a mujeres de todo el mundo y predomina en el 38% de las parejas que no pueden procrear. La infertilidad femenina tiene varias causas entre las que se encuentran las disfunciones ováricas (59%), las alteraciones en las trompas de Falopio u oviductos (30%) y la endometriosis<sup>35</sup> (11%) (Poppe y cols. 2007). Muchos de estos padecimientos están íntimamente ligados con los niveles de hormonas gonadales (estrógenos y progesterona), así como a infecciones vaginales o urinarias que conllevan

<sup>35</sup> Ver glosario.

a la formación de tejido conectivo en los oviductos afectando el paso de los espermatozoides y la fecundación del óvulo. Tanto los factores hormonales como infecciosos pueden originar infertilidad (Crain y cols. 2008).

### **1.4.1 Disfunciones ováricas**

**Ovario poliquístico.** El ovario poliquístico es una patología que se considera la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y afecta del 4 al 18% de mujeres en edad reproductiva (Crain y cols. 2008). La sintomatología incluye normalmente amenorrea<sup>36</sup> o menstruaciones irregulares, obesidad, hirsutismo<sup>37</sup> e hiperandrogenismo<sup>38</sup>. Se caracteriza por una acumulación de folículos no desarrollados en los ovarios que da lugar a quistes. Se relaciona con una producción baja de FSH y una existencia de niveles de andrógenos más altos de lo normal en los ovarios (Chen y Shi 2010, Whitaker 2011).

**Anovulación.** La anovulación se puede deber a un desarrollo inadecuado de los ovarios y/o problemas hormonales. Ésta es definida como la condición en la cual el desarrollo y la ruptura folicular están alterados y, por lo tanto, el ovocito no es liberado del folículo. Se han identificado varias causas, entre las cuales están la insuficiencia ovárica intrínseca, que incluye factores genéticos autoinmunes en los que el organismo comienza a producir anticuerpos que atacan a las células ováricas. Otra causa de infertilidad son los tratamientos con quimioterapia. Esta se debe a la relación con el tipo de fármaco, la dosis y la duración del tratamiento, ya que, todos estos factores intervienen en la formación de los folículos, teniendo como consecuencia una insuficiencia ovárica (Chen y Shi 2010).

### **1.4.2 Endometriosis**

La endometriosis afecta a algunas mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por el crecimiento anormal del tejido endometrial, que normalmente recubre el útero, en otras zonas del cuerpo como los ovarios, oviductos, recto, intestino y vejiga. En el caso de endometriosis grave, la fertilidad puede verse comprometida al producirse

---

<sup>36</sup> Ver glosario.

<sup>37</sup> Ver glosario.

<sup>38</sup> Ver glosario.

adhesiones pélvicas, distorsión de la anatomía y lesión tubárica u ovárica. Esta alteración se relaciona con sangrados irregulares y dolor (Vinatier y cols. 2001).

### **1.4.3 Infertilidad tubárica**

La enfermedad tubárica causada por infecciones de transmisión sexual como gonococo, clamidias u otros se considera la primera causa de infertilidad tubárica. Las funciones de las trompas de Falopio están íntimamente ligadas a la integridad del epitelio. Este último presenta dos tipos de células: ciliadas que son las responsables del transporte de los ovocitos, y secretoras que proporcionan los nutrientes necesarios para la sobrevivencia de los gametos, tanto femeninos como masculinos (Bergqvist y Rodríguez-Martínez 2006, Avilés y cols. 2010, Hugentobler y cols. 2010). La infertilidad relacionada con los oviductos puede deberse a alteraciones en el epitelio (células ciliadas y secretoras) debido a la reducción en los niveles de estrógenos, o bien, a la obstrucción de dichos conductos por adhesiones peritubales y la inflamación de la región del ánupula como consecuencia de procesos inflamatorios pélvicos producidos por endometriosis y algunos agentes microbianos (Poppe y cols. 2007, Crain y cols. 2008). La fertilización tiene lugar en la sección del ánupula. Las trompas también participan en el desarrollo temprano del cigoto y en su transporte a la cavidad uterina. Por consiguiente, cualquier alteración anatómica o funcional de las trompas está asociada con infertilidad (Shaw y cols. 2011).

Otras causas de disfunción tubárica las encontramos en la perforación apendicular<sup>39</sup>, cirugía abdominal baja o embarazo ectópico<sup>40</sup>. Todas estas pueden ser responsables de la infertilidad debido a alguna lesión ocasionada en las trompas de Falopio. La utilización de dispositivos intrauterinos (DIU) es otra causa de infertilidad, debido a que, estos dispositivos se pueden encarnar y provocar múltiples infecciones, que conllevan a procesos inflamatorios de las trompas de Falopio. Las infecciones genitales también son culpables del daño pélvico-tubárico. Se ha sugerido que las probabilidades de infertilidad por factores tubáricos, así como el embarazo ectópico están considerablemente aumentadas con cada episodio infeccioso (Shaw y cols. 2011). También la incompatibilidad del sistema inmunitario entre la pareja es una causa de infertilidad. La entrada de los espermatozoides, después de la cópula y su tránsito hacia

---

<sup>39</sup> Ver glosario.

<sup>40</sup> Ver glosario.

el sitio de fecundación, activa una reacción de rechazo en la hembra. Los espermatozoides presentan proteínas específicas que actúan como antígenos para las células inmunitarias presentes en el aparato reproductor femenino (Gu y cols. 2005, Wira y cols. 2005).

## **1.5 Modelos animales de infertilidad**

Desde años anteriores, la ciencia asume que los animales tienen respuestas afines a la de los humanos ante estímulos similares y que tienen una fisiología suficientemente parecida. Por lo anterior, se ha sugerido que los animales sean modelos útiles en el estudio de efectos biológicos del desarrollo de enfermedades, efectos terapéuticos y otras intervenciones. Las similitudes de los humanos con los animales tanto de comportamiento, anatómicas, fisiológicas, histológicas, neurológicas, bioquímicas y farmacológicas nos hacen ser muy parecidos, por lo que, pueden ser usados como modelos para estudiar algún padecimiento de importancia para los humanos (National Research Council (US) Committee to Update Science, Medicine, and Animals. Science, Medicine, and Animals 2004).

Los estudios realizados en mujeres para estudiar la infertilidad se enfocan a la realización de correlaciones entre variables hormonales, o bien, a la asociación con características del aparato reproductor femenino observadas a través de técnicas de ultrasonido. El abordaje de los mecanismos fisiológicos involucrados en la infertilidad es complicado en humanos, al menos que se trabaje con cadáveres de mujeres que padecieron infertilidad, o con tejidos obtenidos a través de biopsias (esto último con el respectivo riesgo que conlleva la extracción del tejido). Por ello, para estudiar la infertilidad femenina se han usado modelos animales como las ratas, ratones y conejas, ya sea con tratamientos farmacológicos o modificaciones genéticas. Estos últimos se han usado como modelos debido a su bajo costo de mantenimiento. Por ejemplo, ratones mutantes del gen de la hormona gonadotropina coriónica humana presentan defectos reproductivos múltiples (Matzuk y cols. 2003). Tanto la rata como la coneja han sido ampliamente utilizadas para estudiar el aparato reproductor femenino, así como el proceso de fertilización (Lyons y cols. 2006). De manera que se tiene mucha información sobre sus distintas estructuras, incluyendo las trompas de Falopio. La coneja, en comparación con la rata, tiene la ventaja de ser un ovulador reflejo, de

manera que solo cambia la fase de su ciclo estral después de la cópula (proestro), haciendo que sus niveles hormonales sean estables en ausencia de un macho (Beyer y cols. 2007). Por lo que en este estudio utilizamos a la coneja como modelo de estudio. Además de su bajo costo y de la similitud que tiene en cuanto a la anatomía de las trompas de Falopio con las de la mujer, también tienen gran similitud a nivel histológico, ya que su pared está constituida por tres capas de tejido la externa o serosa, la media o muscular, y la interna o mucosa (Lyons y cols. 2006).

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Hipotiroidismo e infertilidad

Entre el 50-70% de las mujeres con hipotiroidismo presentan problemas reproductivos, tales como ciclos menstruales irregulares (oligomenorrea) o con mucho sangrado (menorragia), infertilidad, anovulación, aborto y galactorrea (secreción de leche sin estar amamantando) (Poppe y cols. 2007). Esta relación entre hipotiroidismo y alteraciones reproductivas también se observa en niñas con el síndrome Van Wyk y Grumbach, las cuales presentan hipotiroidismo, ovarios poliquísticos, desarrollo precoz de las mamas y entrada temprana a la pubertad (Poppe y cols. 2007, Crain y cols. 2008, Stavreus-Evers 2012). Aunque se desconoce el mecanismo por el cual el hipotiroidismo afecta tanto la ovulación como la fertilidad, se sabe que el ovario expresa receptores a TSHR y TRs, y que el líquido folicular humano contiene hormonas tiroideas (Aghajanova y cols. 2009). Sin embargo, tanto a nivel clínico como experimental existen pocos trabajos que investiguen la relación que existe entre las hormonas tiroideas y la reproducción en las mujeres.

Usando modelos animales en donde se les induce hipotiroidismo mediante la extracción de la glándula tiroides (tiroidectomía), o bien, por la administración de fármacos como la tiourea, el metimazol y el propiltiouracilo, se ha encontrado que tal condición hormonal afecta algunas características histológicas y funcionales del aparato reproductor femenino.

**Ovario.** En ratas con hipotiroidismo, mediante la tiroidectomía, se han encontrado un mayor número de folículos atrésicos (disfuncionales) (Hatsutay cols. 2004). El hipotiroidismo farmacológico induce también folículos atrésicos, aumentando la concentración de testosterona (Bagavandoss y cols. 1998), reduce el número de folículos primordiales (Chan y Ng 1995), y afecta la formación de cuerpos lúteos, reduciendo los niveles de FSH e inhibina (Dijkstra y cols. 1996).

**Útero.** En ratas con hipotiroidismo, mediante la tiroidectomía, se han encontrado abortos espontáneos, disminución del grosor de las capas muscular y epitelial de útero (Amadi y cols. 2007). También el hipotiroidismo farmacológico reduce el peso del útero y la placenta, el área transversal del útero, el área de las células epiteliales del mismo, la vasculatura de la placenta a través de la expresión del factor de crecimiento

endotelial vascular, la actividad proliferativa e incrementa la apoptosis de la placenta (Inuwa y Williams 1996, Inuwa y Williams 2006, Silva y cols. 2012). Tanto el hipotiroidismo quirúrgico como el farmacológico, en la rata, reduce la implantación de los embriones y aumenta las reabsorciones de los fetos (Bolarinwa y Olaleye 1997).

**Oviductos.** En ratas con hipotiroidismo, mediante la tiroidectomía, muestran un cambio en el epitelio que pasa de ser columnar a cuboide. También presentan una reducción en el volumen de las células epiteliales acompañado por una reducción en el tamaño de los núcleos (Amadi y cols. 2007). Todo esto resulta interesante por la importancia que tienen los oviductos en el proceso de mantenimiento de los gametos capacitación espermática y la fecundación. Sin embargo, no hay mayor información al respecto. Se conoce muy poco acerca de los mecanismos involucrados en la relación que existe entre las hormonas tiroideas y la reproducción. Dentro de lo poco que se ha descrito como efectos del hipotiroidismo en el aparato reproductor femenino, se ha planteado que las acciones de las hormonas tiroideas podrían estar mediadas por sus propios receptores, ya que estructuras del tracto reproductivo femenino (ovarios, útero y oviducto), al menos en rata, cuentan con receptores tipo alfa localizados, tanto en epitelio como en tejido muscular (Oner y Oner 2007). También se ha descrito que las hormonas tiroideas son capaces de regular los niveles de estrógenos y progesterona, y modificar sus acciones, con lo cual también podría tener un efecto indirecto sobre los tejidos del aparato reproductor femenino mediado a través de las hormonas gonadales (Hatsuta y cols. 2004).

En tejidos reproductivos del macho, el hipotiroidismo farmacológico reduce la proliferación de las células de Sertoli, ubicadas en los túbulos seminíferos, causando así un marcado retraso en la maduración sexual y el desarrollo (Zamoner y cols. 2011). Lo anterior muestra que la proliferación de epitelio en tejido reproductivo es afectado por los niveles de hormonas tiroideas. En contraste a esto, en otros tejidos no reproductivos, como el cutáneo y el hepático, de pacientes hipotiroideos, hay una mayor proliferación celular que conlleva al desarrollo de cáncer (Safer 2012, Wu y cols. 2012). Esto sugiere que las hormonas tiroideas están íntimamente relacionadas con la proliferación celular, induciéndola o inhibiéndola dependiendo del tipo de tejido. De igual manera, las hormonas tiroideas regulan la expresión de genes de moléculas que conforman el moco del pulmón (Wang y cols. 2012). De manera que pacientes con hipotiroidismo presentan una hipersecreción.

## **2.2 Aparato reproductor femenino, sistema inmunitario e hipotiroidismo**

En lo que se refiere al aparato reproductor femenino, al tener una parte importante de sus órganos en contacto con el medio externo, este presenta con frecuencia procesos inflamatorios e infecciosos. Sin embargo, dicho aparato (oviductos, útero y vagina) se encuentra provisto de células polimorfonucleares<sup>41</sup> alojadas en la matriz extracelular<sup>42</sup> que llegan a través de los vasos sanguíneos y linfáticos, de manera que puedan responder al reconocimiento de la presencia de infecciones causadas por algunos patógenos que logren entrar con el fluido seminal durante la cópula (Anzaldúa y cols. 2008, Shaw y cols. 2011, Tumaruk y Tienthai 2011). Estas células inmunitarias también son capaces de atacar a los espermatozoides, ya que estos presentan proteínas específicas como la espermedesina que actúan como antígeno (Gu y cols. 2005, Rodríguez-Martínez y cols. 2005, Wira y cols. 2005). Por lo que la cópula es un factor que dispara la llegada de células inmunitarias al tracto reproductivo femenino (Jiwakanon y cols. 2006).

Tanto en humanos como en animales, la llegada de las células polimorfonucleares a los tejidos reproductivos es regulada, en buena medida, por las citocinas<sup>43</sup>, como el factor de crecimiento transformante beta, factor transformante neural alfa, interleucina 1-10, secretadas por las células epiteliales del oviducto (Fumuso y cols. 2010, Intan-Shameha y cols. 2011) o presentes en el semen (Jiwakanon y Dalin 2012). Estas citocinas son detectadas por las células polimorfonucleares, las cuales expresan moléculas de adhesión que les permiten unirse al endotelio y migrar hacia el tejido reproductivo (Intan-Shameha y cols. 2011). Además de esta acción pro-inmunitaria, las citocinas también participan en la formación y diferenciación de las células polimorfonucleares (Ribatti 2012), inducen un proceso inflamatorio a través de la regulación de prostaglandinas, leucotrienos<sup>44</sup> e infiltración de agua en el tejido (Jabbour y cols. 2009, Ribatti 2012), así como en la angiogénesis (Ribatti 2012). Por otro lado, los estrógenos incrementan el número de linfocitos B, mientras que, la progesterona disminuye la producción de anticuerpos, esto se debe particularmente a que se ha reportado la presencia de receptores de hormonas gonadales en órganos linfoides primarios (Anzaldúa y cols. 2008, Intan-Shameha y cols. 2011).

---

<sup>41</sup> Ver glosario.

<sup>42</sup> Ver glosario.

<sup>43</sup> Ver glosario.

<sup>44</sup> Ver glosario.

Particularmente, oviducto es una estructura con alta infiltración de células polimorfonucleares. Por ejemplo en la mujer, la vaca, la cerda, la oveja y la gallina, todas las regiones del oviducto muestran macrófagos<sup>45</sup> (MHC-II positivos), mastocitos<sup>46</sup>, granulocitos<sup>47</sup>, neutrófilos<sup>48</sup> y linfocitos T y B, tanto en el epitelio, como la submucosa y la capa muscular (Matsuda y cols. 1983, Givan y cols. 1997, Yosmura y cols. 1997, Jiwakanon y cols. 2006, Karaca y cols. 2008, Eren y cols. 2009). Sin embargo, en la vaca (Eren y cols. 2009) y la cerda (Jiwakanon y cols. 2006), las regiones de ámpula e infundíbulo muestran un mayor número de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en comparación con el istmo. En la mujer (Wollen y cols. 1994) y en la gallina (Zheng y cols. 1997), aunado a las células polimorfonucleares, las diferentes regiones del oviducto también presentan una variabilidad en el contenido de inmunoglobulinas como IgG, IgM e IgA.

Hasta ahora no hay ningún estudio que analice el efecto del hipotiroidismo en la presencia de células polimorfonucleares en el tejido reproductivo. Sin embargo se conoce que las células inmunitarias tienen desyodasas tipo III (Boelen y cols. 2008), es decir, ellas son capaces transformar la T4 en T3 reversa, y formar T2 a partir de T3. Además, se ha descrito que las células inmunitarias tienen receptores de hormonas tiroideas (Brisson-Lougarre y Blum 1985), por lo que se espera que dichas células respondan a las variaciones en los niveles de hormonas tiroideas. Por otro lado, se ha reportado que pacientes con hipotiroidismo presentan mayor susceptibilidad a sufrir infecciones: a) del tracto respiratorio y genitourinario, disminuyéndose la actividad lisosomal<sup>49</sup> en las células polimorfonucleares (Starling y Weese 1985); b) en piel, uñas y orofaringe<sup>50</sup> causadas por hongos, como la *cándida albicans* (Coleman y Hay 1997); y c) de la mucosa del epitelio gástrico causadas por bacterias como *helicobacter pylori* que provoca gastritis y úlceras pépticas (Bugdaci y cols. 2011). Además, en pacientes con hipotiroidismo que presenta alguna tienen una alta infiltración de células polimorfonucleares en tejidos no relacionados con la infección como son: la glándula tiroidea (Buchanan y Lee 2001), el riñón (Bonita y cols. 2003), el hígado, el músculo esquelético (Boelen y cols. 2008) y el cartílago (Tagoe y cols. 1012).

---

<sup>45</sup> Ver glosario.

<sup>46</sup> Ver glosario.

<sup>47</sup> Ver glosario.

<sup>48</sup> Ver glosario.

<sup>49</sup> Ver glosario.

<sup>50</sup> Ver glosario.

En modelos animales, el hipotiroidismo quirúrgico o farmacológico prenatal o postnatalmente aumenta el tamaño del bazo y del timo, reduce de linfocitos B, aumenta de linfocitos T y modifica el número de las células natural killer en el bazo y en sangre (Ohashi y Itoh 1994, Watanabe y cols. 1995, Rooney y col. 2003). El hipotiroidismo farmacológico reduce el contenido de lipídicos de la membrana de los leucocitos (Coria y cols. 2012). Esto es importante pues se podría favorecer la rigidez de sus membranas y, por ende, la muerte de dichas células.

Como podemos ver, las hormonas tiroideas regulan la función del sistema inmunitario en diversos tejidos, incluyendo el útero. En presente estudio se analizará las repercusiones del hipotiroidismo en el número y tipo de las células polimorfonucleares del oviducto, así como en la histología del epitelio de dicha estructura.

### 3. JUSTIFICACIÓN

1. Se sabe que un alto porcentaje de infertilidad femenina se debe a alteraciones en los oviductos (Shaw y cols. 2011). Ya que en esta estructura se lleva a cabo el transporte de gametos, la capacitación espermática, la fecundación y las primeras divisiones del cigoto (Hunter 2005, Lyons y cols. 2006, Suarez 2008). El epitelio juega un papel crucial en dichas funciones, por lo que alguna alteración en su función podría afectar la fertilidad.
2. Se ha reportado que existe una relación entre infertilidad y sistema inmune, ya que los oviductos presenta células del sistema inmunitario que responden ante la llegadas de los espermatozoides ocasionando inflamación en ámpula e infundíbulo (Anzaldúa y cols. 2008, Shaw y cols. 20011, Intan-Shameha y cols. 2011).
3. Existe una relación entre las hormonas tiroideas y el sistema inmunológico. Las células polimorfonucleares tienen receptores de hormonas tiroideas (Brisson-Lougarre y Blum 1985) y desyodasa tipo III (Boelen y cols. 2008). Pacientes con hipotiroidismo son más susceptibles a infecciones (Starling y Weese 1985, Coleman y Hay 1997, Bugdaci y cols. 2011). Animales hipotiroideos muestran infiltración de células polimorfonucleares en diversos tejidos (Buchanan y Lee 2001, Bonita y cols. 2003, Boelen y cols. 2008, Tagoe y cols. 1012).
4. Los animales con hipotiroidismo inducido (tiroidectomía) muestran un menor grosor de la capa epitelial y muscular del oviducto (Amadi y cols. 2007). En la rata, los oviductos expresan receptores de hormonas tiroideas tipo alfa en la capa epitelial (Oner y Oner 2007). Se desconocen los efectos del hipotiroidismo farmacológico tanto en la histología de la capa epitelial del oviducto, así como en la infiltración de células polimorfonucleares.
5. Aunque no hay estudios sobre el efecto del hipotiroidismo sobre el epitelio oviductal, se conoce que en las células de Sertoli, piel, hígado, útero existe una proliferación excesiva que conlleva a problemas de cáncer (Zamoner y cols. 2011, Safer 2012, Wu y cols. 2012), mientras que en el pulmón existe una modificación en la secreción que este produce (Wang y cols. 2012), lo que nos lleva a suponer que el hipotiroidismo está ocasionando una modificación en el epitelio del oviducto.

## **4. HIPÓTESIS**

El hipotiroidismo farmacológico afecta las características histológicas de la capa epitelial del oviducto de la coneja adulta nulípara.

## **5. PREDICCIONES**

En comparación con las hembras controles, las conejas tratadas con Metimazol tendrán:

1. Niveles de T3 y T4 bajos y niveles de TSH altos.
2. Menor longitud de las células epiteliales (ciliadas y secretoras) en las diferentes regiones del oviducto.
3. Alteración en la proporción de las células ciliadas y secretoras en las diferentes regiones del oviducto.
4. Un mayor número de células polimorfonucleares (linfocitos) en las regiones de la fimbria-infundíbulo-ámpula vs. istmo y útero-tubal.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Determinar los efectos del hipotiroidismo farmacológico en las características histológicas del epitelio oviductal en conejas adultas.

### **6.2 Objetivos específicos**

Tanto en conejas controles como tratadas:

- Medir los niveles circulantes de T3 y T4 totales y TSH.

Además, en la capa epitelial de las diferentes regiones del oviducto

- Medir la longitud de las células epiteliales (ciliadas y secretoras).
- Determinar la proporción de las células ciliadas y secretoras.
- Cuantificar el número de células polimorfonucleares (linfocitos) tanto en epitelio como en submucosa.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 Animales**

Se utilizaron conejas adultas nulíparas (8-12 meses) de la raza chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*) mantenidas en condiciones de bioterio, con un ciclo de 16 horas de luz y 8 horas de oscuridad a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C con alimento Purina y agua *ad libitum*, alojadas en jaulas individuales de acero inoxidable de 50 x 60 x 40 cm.

### **7.2 Grupos experimentales**

Se formaron dos grupos de animales: controles (sin tratamiento; n=7) y tratadas (n=7, tratados con metimazol, Sigma). El metimazol es un medicamento utilizado para disminuir los niveles de hormonas tiroideas (Al-jama y cols. 2004).

### **7.3 Inducción del hipotiroidismo**

La inducción de hipotiroidismo se llevó a cabo mediante tratamiento con el fármaco anti-tiroideo Metimazol, el cual fue administrado en el agua de bebida a una concentración de 0.02% por 30 días (Al-jama y cols. 2004). Después de este tiempo, los animales tanto controles como tratados, fueron anestesiados profundamente con pentobarbital sódico (i.p. 60mg/kg; Pfizer) vía intraperitoneal. Se les realizó una punción cardíaca para la extracción de sangre y medición de hormonas. Las concentraciones de T3 total y T4 total fueron medidas mediante la técnica de quimioluminiscencia (CARPERMOR, S.A. de C.V.). Mientras que la TSH se midió por la técnica de ELISA, utilizando un kit de TSH Streptavidin Coated Plate.

### **7.4 Análisis de la capa epitelial del oviducto**

Posteriormente al sacrificio, se extrajeron los oviductos izquierdos y se fijaron con la solución de Bouin-Duboscq por 12 h. Después, se deshidrataron con alcoholes en

concentración ascendente (60-100%), e incluyeron en parafina. Los segmentos de oviducto fueron cortados transversalmente a 7  $\mu\text{m}$  con un micrótomo. Los cortes obtenidos se separaron en cinco series paralelas. Una serie fue teñida con tricrómica de Masson y otra con hematoxilina-eosina. Los cortes se desparafinaron en xileno y se hidrataron en alcoholes de concentraciones descendentes (100-60%), posteriormente se tiñeron, se deshidrataron con alcoholes en concentraciones ascendentes (80-100%) y se aclararon. Por último, los cortes se fijaron con Cytoseal TM60 y un cubreobjetos. De cada laminilla se eligió un corte (tomando en cuenta que no estuviera roto, que la tinción estuviera uniforme, etc.), y se tomaron microfotografías de un campo de la capa epitelial a 40x, principalmente de la parte central del corte.

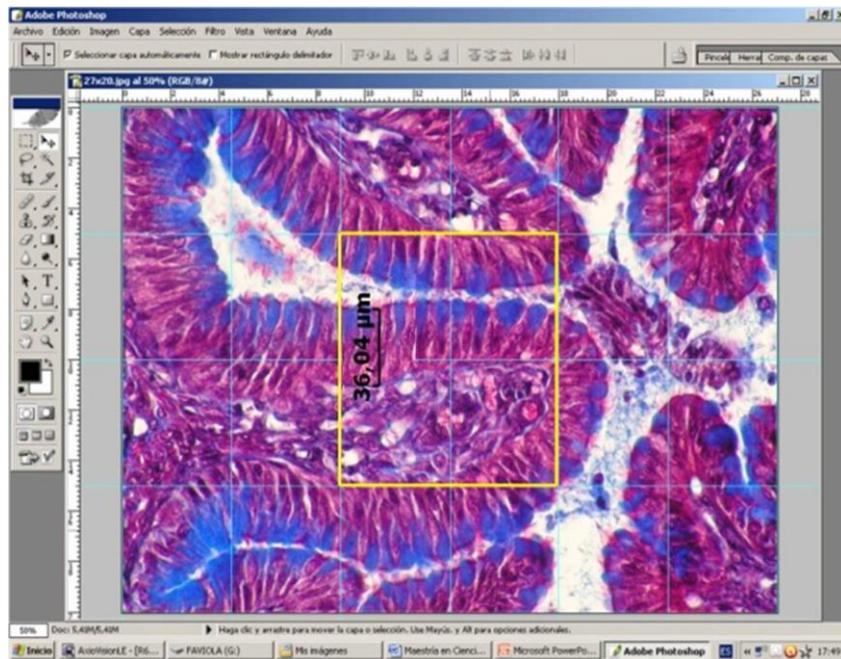
**Longitud de las células epiteliales.** En cortes teñidos con tricrómica de Masson, con ayuda de una cuadrícula de 27 x 20 cm, la cual estuvo dividida en 24 cuadros de 4.5x5 cm, se midió la longitud de 20 células por corte contenidas en los cuatro cuadros centrales de la cuadrícula (Figura 10). Las células fueron separadas en ciliadas y secretoras para su análisis.

**Proporción las células epiteliales.** De la misma manera descrita en el apartado de la longitud de las células epiteliales, en cortes teñidos con tricrómica de Masson, se cuantificó la proporción de las células contenidas en los cuatro cuadros centrales de la cuadrícula (Figura 10).

**Cuantificación de células polimorfonucleares.** En cortes teñidos con hematoxilina-eosina y con el objetivo de 100x se cuantificó directamente en el microscopio la presencia de células polimorfonucleares por campo. Las células que se cuantificaron fueron linfocitos, plasmocitos, macrófagos y neutrófilos, los cuales presentan las siguientes características que nos permitieron diferenciarlos. **Linfocitos.** Células redondas, presentan un núcleo central y carecen de gránulos en el citoplasma. **Plasmocitos.** Su forma es redonda y presentan abundantes gránulos en su citoplasma. **Macrófagos.** Son células grandes con forma ovalada y tienen un citoplasma abundante con gran cantidad de gránulos. **Neutrófilos.** Presentan un núcleo multilobulado y su citoplasma es abundante (Shaw y cols. 2011).

## 7.5 Análisis estadístico

Los valores de hormonas tiroideas y TSH, la longitud de las células epiteliales y la proporción de las mismas en las diferentes regiones del oviducto, y el número de células polimorfonucleares en animales controles y tratados se analizaron con las prueba U de Mann-Whitney, para esto se usó el programa de análisis estadístico GraphPad Prism, versión 5.0.



**Figura 10.** Medición del grosor de la capa epitelial del oviducto y conteo de células epiteliales (ciliada y secretora) dentro de los cuatro cuadrantes centrales.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Determinación del hipotiroidismo

En base a los niveles de hormonas tiroideas medidos en suero, se encontró que en las conejas tratadas con el fármaco anti-tiroideo Metimazol, los niveles de T3 y T4 totales fueron significativamente menores respecto a los encontrados en las conejas controles. Mientras que los niveles de TSH fueron significativamente mayores en las conejas tratadas vs. las conejas controles (Tabla 1).

Hormona	Control (n=6)	Tratado (n=6)	
T3 total (pg/dl)	8.1 ± 0.5	5.8 ± 0.5	**
T4 total (µg/dl)	2.2 ± 0.1	1.5 ± 0.1	**
TSH (µUI/dl)	1.1 ± 0.02	3.2 ± 0.9	*

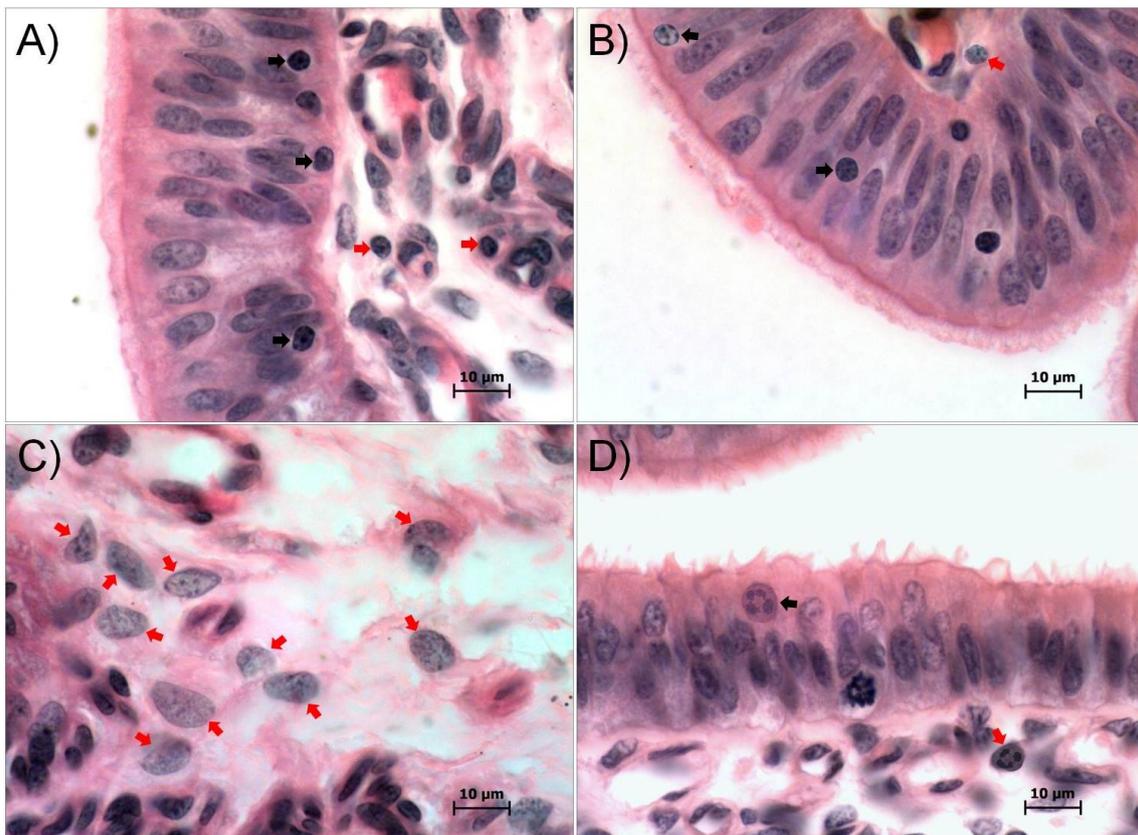
**Tabla 1.** Valores promedio de los niveles hormonales de T3 y T4 totales, así como de TSH en conejas controles y tratadas con Metimazol. Los datos están expresados como media ± error estándar. \*P<0.05  
\*\*P<0.001

### 8.2 Características cualitativas del epitelio oviductal

Encontramos que el oviducto, tanto de conejas controles como de conejas tratadas, estuvo formado por diferentes regiones, desde el ovario hasta el útero: fimbria, infundíbulo, ampulla, istmo y unión útero-tubal. La pared de los oviductos estuvo constituida por tres capas de tejido: 1) la externa o serosa, compuesta de tejido conectivo y vasos sanguíneos; 2) la media o muscular, formada por fibras de músculo liso; y 3) la interna o mucosa, compuesta de lámina propia (tejido conectivo) y epitelio (numerosos pliegues primarios, secundarios y terciarios muy ramificados, cuya complejidad disminuye de manera progresiva desde la fimbria hasta la región útero-tubal). La capa epitelial formó pliegues de mayor o menor tamaño dependiendo de la

región, más pronunciados en la fimbria, infundíbulo y ámpula y más pequeños en las regiones istmo y útero-tubal. El epitelio fue cúbico para la región útero-tubal y cilíndrico para el resto de las regiones, pero siempre compuesto de células ciliadas y células secretoras, cuya proporción varió dependiendo de la región.

En el oviducto observamos la infiltración de células polimorfonucleares (linfocitos, plasmocitos, macrófagos y neutrófilos), tanto a en el epitelio como en la submucosa (Figura 11).

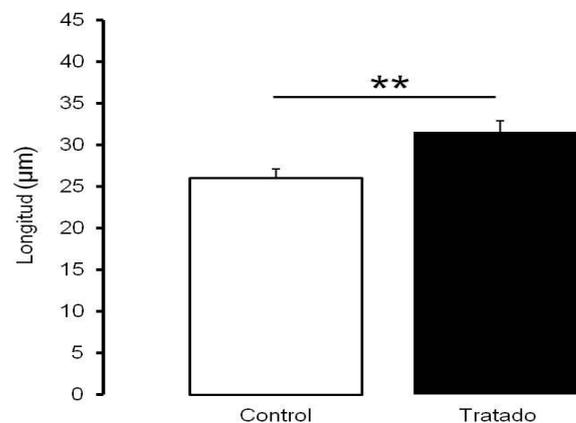


**Figura 11.** Microfotografías de células polimorfonucleares presentes tanto en el epitelio (puntas negras) como en la submucosa (puntas rojas) a lo largo del oviducto: A) linfocitos, B) plasmocitos, C) macrófagos y D) neutrófilos.

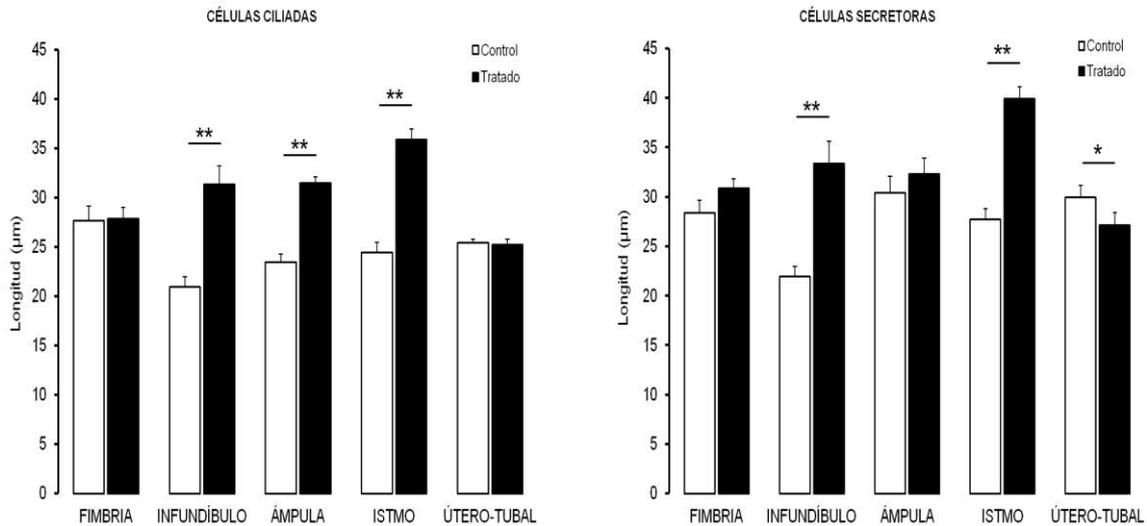
### 8.3 Características cuantitativas del epitelio oviductal

**Longitud de las células epiteliales.** Al medir la longitud de las células epiteliales, sin diferenciar entre ciliadas y secretoras, a lo largo del oviducto tanto de conejas controles como de conejas tratadas, observamos que las conejas tratadas en

comparación con la controles, presenta una longitud significativamente mayor de las células epiteliales a lo largo del oviducto (Figura 12). Cuando medimos la longitud de las células epiteliales por región, encontramos que en las conejas controles la longitud de las células ciliadas fue mayor en la fimbria seguida del útero-tubal, istmo, ámpula e infundíbulo. La longitud de las células secretoras fue mayor en el ámpula seguida del útero-tubal, fimbria, istmo e infundíbulo. Por otro lado, en los animales tratados con Metimazol observamos una mayor longitud de las células ciliadas en la región del istmo seguido del ámpula, infundíbulo, fimbria y útero-tubal. Mientras que en la longitud de las células secretoras fue mayor en el istmo seguido del infundíbulo, ámpula, fimbria y útero-tubal. Al comparar la longitud de las células ciliadas y secretoras del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol, encontramos que en el grupo tratado la longitud de las células ciliadas es significativamente mayor en las regiones del infundíbulo, ámpula e istmo, mientras que la longitud de las células secretoras es significativamente mayor en las regiones del infundíbulo, istmo y útero-tubal (Figura 13).



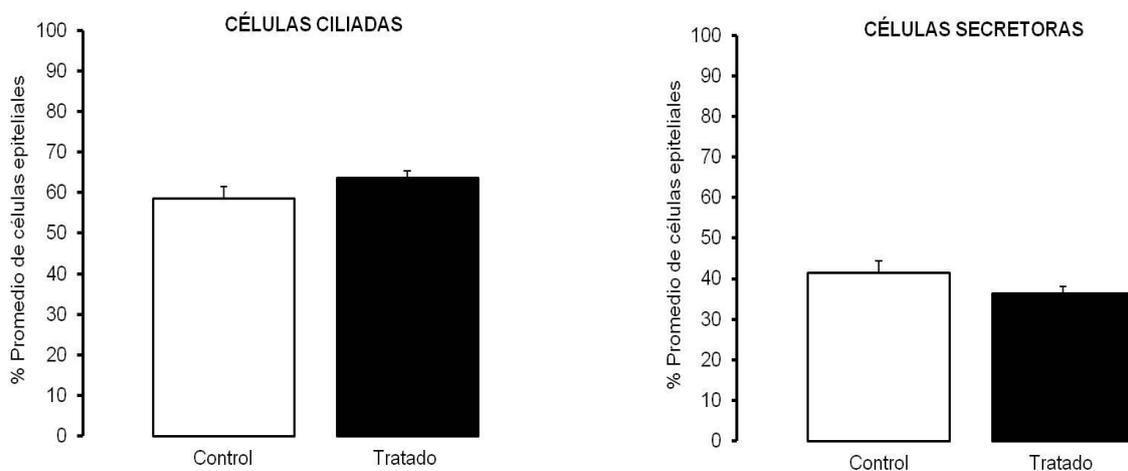
**Figura 12.** Longitud promedio  $\pm$  SE de las células epiteliales, sin diferenciar entre ciliadas y secretoras, y sin separar por regiones del oviducto, en conejas controles (n=6) y tratadas(n=6). \*P<0.001, prueba estadística U de Mann-Whitney.



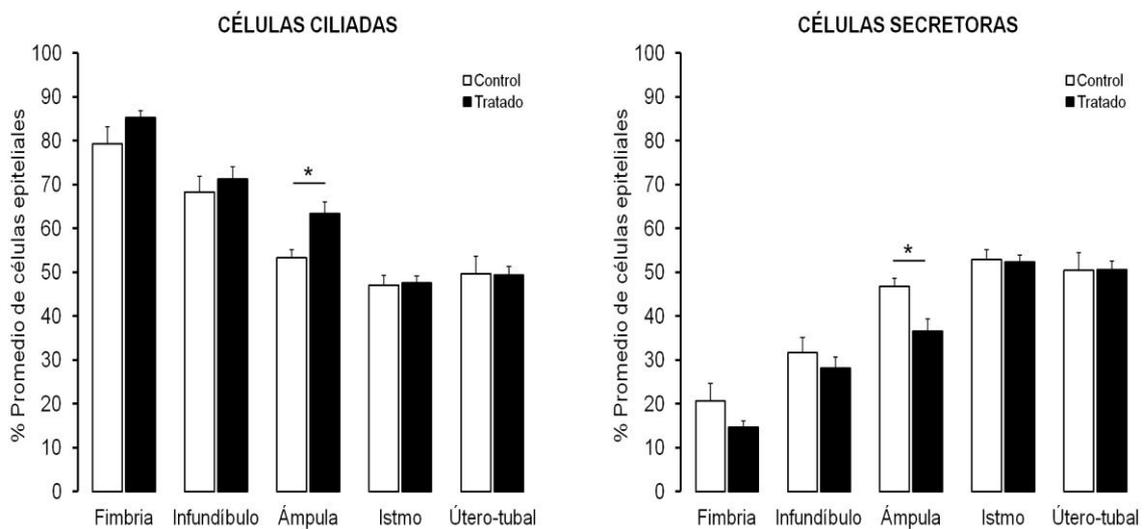
**Figura 13.** Promedio  $\pm$  SE de la longitud de las células epiteliales (ciliadas y secretoras) en las diferentes regiones del oviducto, en conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). \*P<0.05, \*\*P<0.001, prueba estadística U de Mann-Whitney.

**Proporción de células epiteliales.** Al cuantificar la cantidad de células epiteliales tanto ciliadas como secretoras a lo largo del oviducto de conejas controles, observamos que existe un mayor número de células ciliadas a lo largo del oviducto y un menor número de células secretoras. Por otro lado, en las conejas tratadas con Metimazol se observó el mismo patrón que en las conejas controles. Al comparar la cantidad de células epiteliales (ciliadas y secretoras) a lo largo del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol, no encontramos diferencias significativas (Figura 14). Cuando se determinó la proporción de células ciliadas y secretoras en el epitelio de las distintas regiones del oviducto, encontramos que en las conejas controles la proporción de células ciliadas fue mayor en la región de la fimbria seguida del infundíbulo, ampulla, útero-tubal e istmo. La proporción de las células secretoras fue opuesta a la ya descrita para las células ciliadas. Por otro lado, en los animales tratados con Metimazol se observó una mayor proporción de células ciliadas en la región de la fimbria, seguido del infundíbulo, ampulla, útero-tubal e istmo. Una distribución opuesta fue observada para las células secretoras. Al comparar la proporción de células ciliadas y secretoras del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol, encontramos que la proporción de estos dos tipos de células presentan una diferencia significativa solo en la región del ampulla (Figura 15). Posteriormente, se procedió a cuantificar la proporción de células ciliadas y secretoras juntando las regiones de la fimbria, infundíbulo y ampulla, y por otra parte juntando las regiones del istmo y útero-tubal tanto del grupo

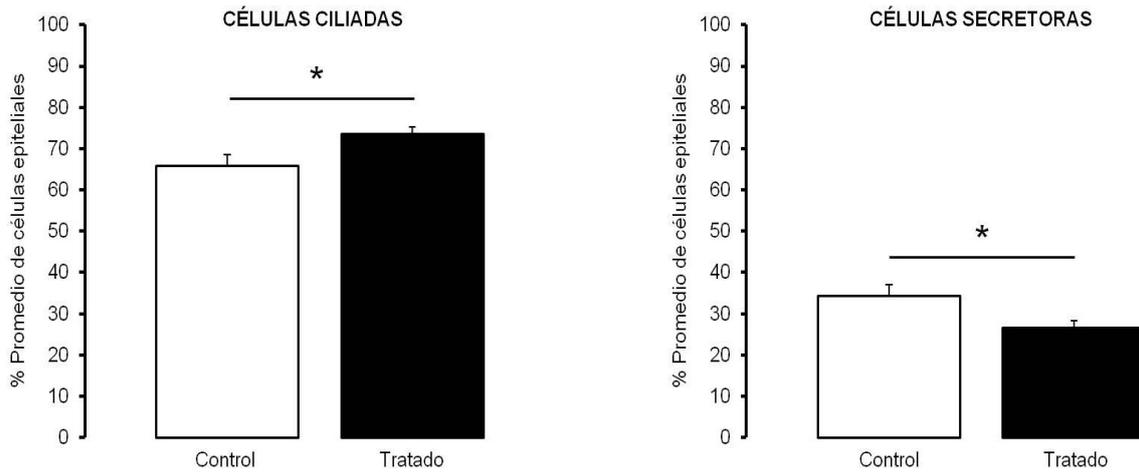
control como del tratado, observamos que en las conejas controles predominan las células ciliadas en comparación de las secretoras. Por otro lado, en los animales tratados con Metimazol se observa el mismo patrón. Al comparar la proporción de células ciliadas y secretoras del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol en las regiones fimbria+infundíbulo+ámpula, encontramos que la proporción de estos dos tipos de células presentan una diferencia significativa (Figura 16). Cuando comparamos la proporción de estos dos tipos de células en las regiones istmo+útero-tubal no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 17).



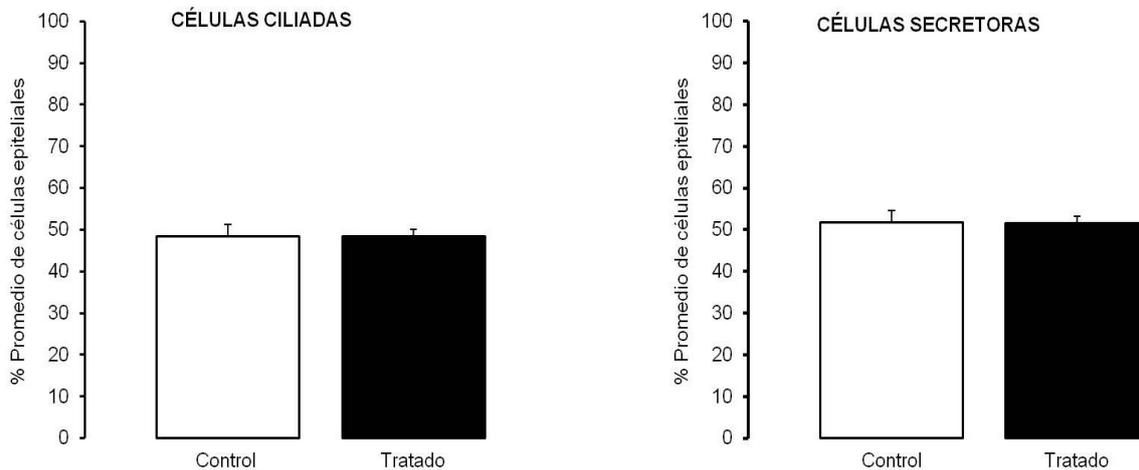
**Figura 14.** Porcentaje promedio  $\pm$  SE de la proporción de células ciliadas y secretoras sin separar por regiones del oviducto, de conejas controles (n=6) y tratadas con Metimazol (n=6). Prueba estadística U de Mann-Whitney ( $P \leq 0.05$ ), no diferencias significativas entre grupos.



**Figura 15.** Porcentaje promedio  $\pm$  SE de la proporción de células ciliadas y de células secretoras presentes en las cinco regiones del oviducto en conejas controles (n=6) y tratadas con Metimazol (n=6). \* $P < 0.05$ , prueba estadística U de Mann-Whitney.



**Figura 16.** Porcentaje promedio  $\pm$  SE de la proporción de células ciliadas y de células secretoras de las regiones fimbria+infundíbulo+ámpula, en conejas controles (n=6) y tratadas con Metimazol (n=6). \* $P < 0.05$ , prueba estadística U de Mann-Whitney.

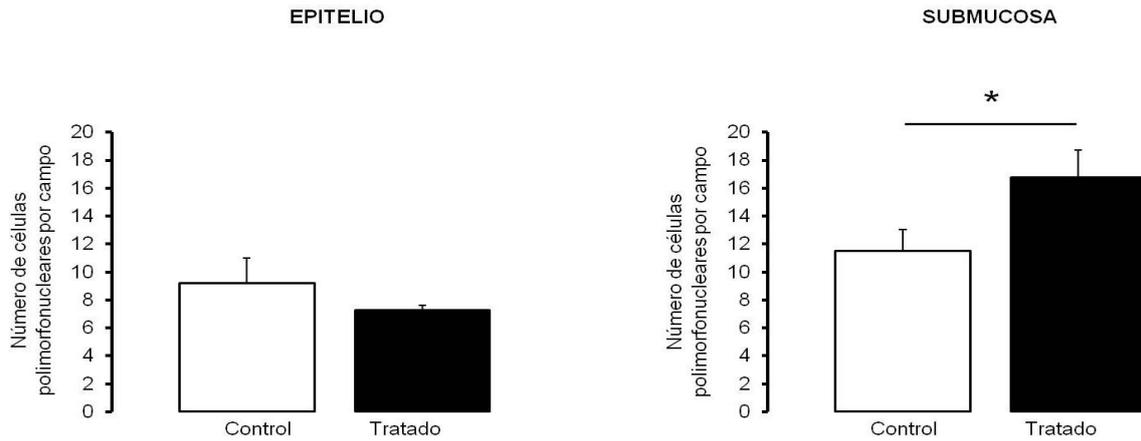


**Figura 17.** Porcentaje promedio  $\pm$  SE de la proporción de células ciliadas y de células secretoras regiones istmo+útero-tubal, en conejas controles (n=6) y tratadas con Metimazol (n=6). Prueba estadística U de Mann-Whitney ( $P \leq 0.05$ ), no diferencias significativas entre grupos.

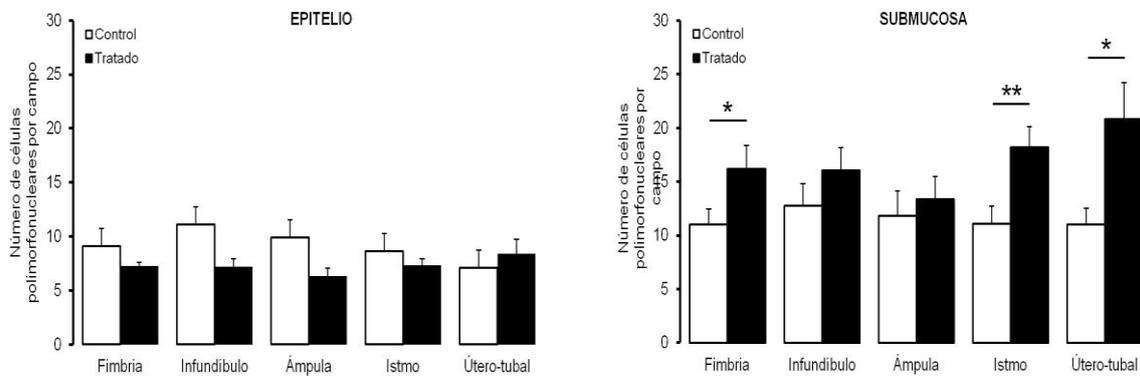
**Cuantificación de células polimorfonucleares.** Cuando cuantificamos el número de células polimorfonucleares totales en el epitelio y en la submucosa, encontramos que en las conejas controles, el número de células polimorfonucleares fue menor en el epitelio que en la submucosa. Por otro lado, en las conejas tratadas con Metimazol observamos el mismo patrón que en las conejas controles. Al comparar la presencia de células polimorforfonucleares en el epitelio y en la submucosa a lo largo del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol, encontramos que el número de estas células es significativamente mayor solo en la submucosa (Figura 18). Al analizar la presencia de células polimorfonucleares entre el grupo control y el tratado con Metimazol en el epitelio y la submucosa de las distintas regiones del oviducto,

encontramos que, en el epitelio no existen diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las regiones del oviducto (Figura 19). Sin embargo, en comparación con el grupo control, el tratado con Metimazol presento un mayor número de células polimorfonucleares en las regiones de la fimbria, istmo y útero-tubal de la submucosa (Figura 19). Al analizar la presencia de células polimorfonucleares por juntando las regiones (fimbria+infundíbulo+ámpula e istmo+útero-tubal) entre el grupo control y el tratado en el epitelio y en la submucosa, observamos que, en las regiones fimbria+infundíbulo+ámpula no existen diferencias significativas en el epitelio y tampoco en la submucosa entre ambos grupos (Figura 20). Cuando analizamos la presencia de células polimorfonucleares en las regiones istmo+útero-tubal entre el grupo control y el tratado tanto en el epitelio como en la submucosa observamos que, no existen diferencias significativas en el epitelio de ambos grupos. Sin embargo, en comparación con el grupo control, el tratado presento un mayor número de células polimorfonucleares en la submucosa de las regiones istmo+útero-tubal (Figura 21).

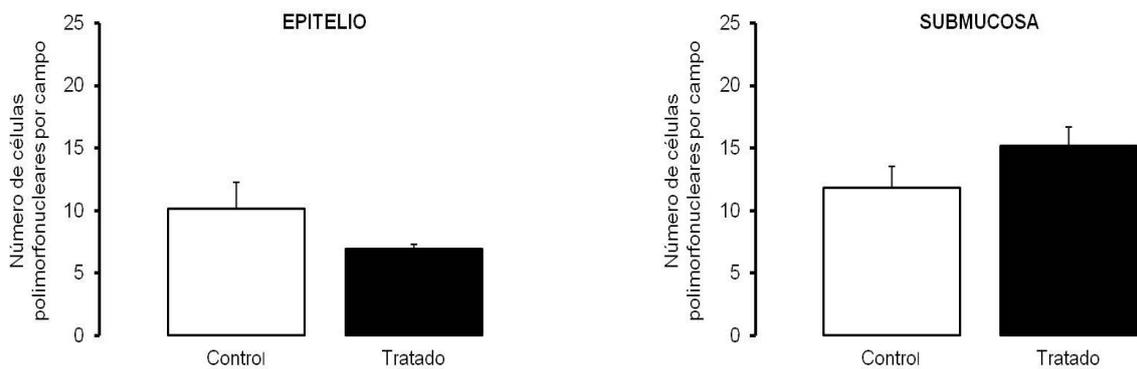
Al analizar la presencia de cada una de las células polimorfonucleares a lo largo del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol, tanto en el epitelio como en la submucosa, observamos que en el epitelio no existen diferencias significativas entre ambos grupos. Pero al comparar la presencia de estas células en la submucosa observamos que el grupo tratado con Metimazol presentó un mayor número de plasmocitos y macrófagos en comparación del grupo control (Figura 22). Posteriormente, agrupamos a los linfocitos con los plasmocitos ya que estos dos tipos de células son productoras de anticuerpo. Por otro lado agrupamos a los macrófagos con los neutrófilos debido a que estos dos tipos de células son devoradoras, tanto en el epitelio como en la submucosa entre ambos grupos experimentales. Cuando cuantificamos el número de estas células, observamos que en el grupo control, el número de células productoras de anticuerpos es mayor en la submucosa que en el epitelio y al cuantificar el número de células devoradoras observamos que es mayor en el epitelio que en la submucosa. Por otro lado, en las conejas tratadas con Metimazol observamos que el número de células productoras de anticuerpos es mayor en la submucosa que en el epitelio y al cuantificar el número de células devoradoras observamos que es mayor en la submucosa que en el epitelio.



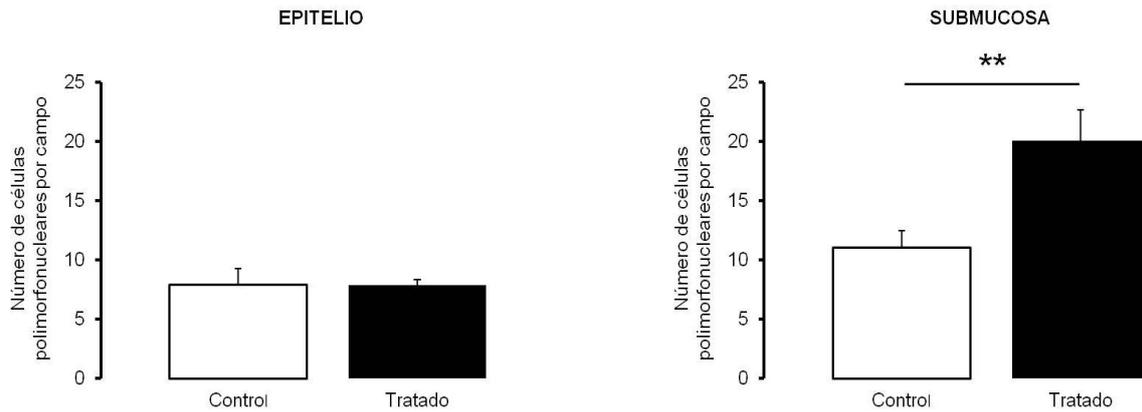
**Figura 18.** Número promedio  $\pm$  SE de las células polimorfonucleares encontradas sin separar por regiones del oviducto, de conejas controles (n=6) y tratadas(n=6). \*P<0.05, prueba estadística U de Mann-Whitney.



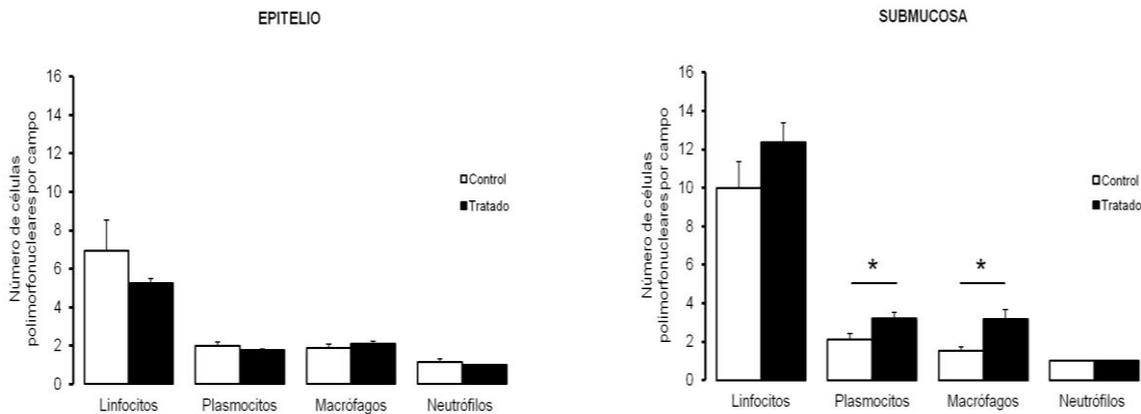
**Figura 19.** Número promedio  $\pm$  SE de células polimorfonucleares por campo presentes en el epitelio y en la submucosa de las distintas regiones del oviducto de conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). \*P<0.05, \*\*P<0.001, prueba estadística U de Mann-Whitney.



**Figura 20.** Número promedio  $\pm$  SE de células polimorfonucleares por campo presentes en el epitelio y en la submucosa de fimbria+infundíbulo+ámpula del oviducto de conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). Prueba estadística U de Mann-Whitney ( $P \leq 0.05$ ), no diferencias significativas entre grupos.



**Figura 21.** Número promedio  $\pm$  SE de células polimorfonucleares por campo presentes en el epitelio y en la submucosa istmo+útero-tubal del oviducto, de conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). \*\*P<0.001, prueba estadística U de Mann-Whitney.

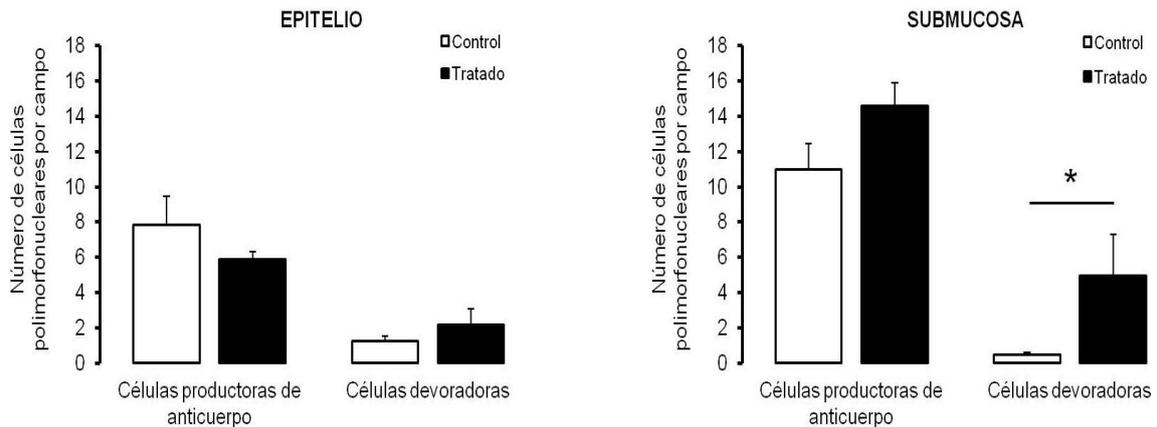


**Figura 22.** Número promedio  $\pm$  SE de células polimorfonucleares por campo presentes en el epitelio y en la submucosa sin separar por regiones del oviducto de conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). \*P<0.05. Prueba estadística U de Mann-Whitney.

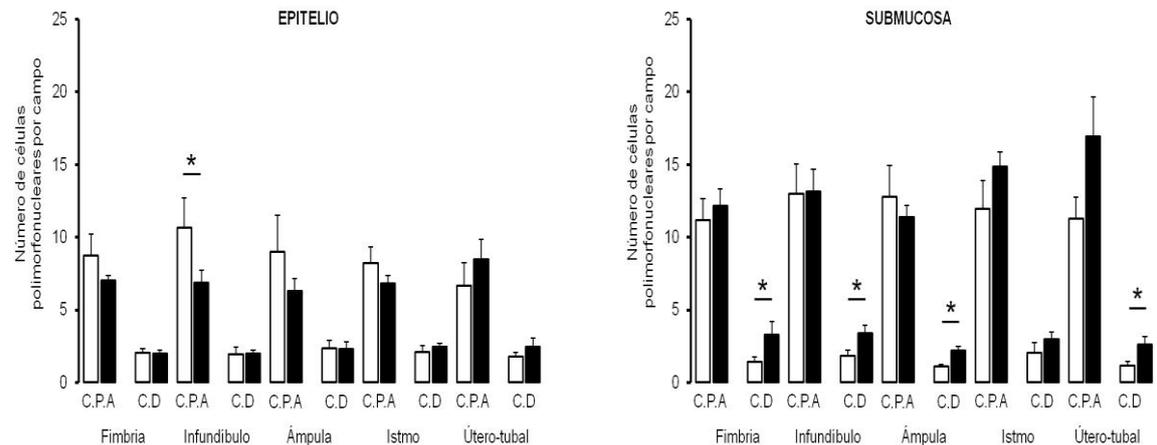
Al analizar la presencia de las células productoras de anticuerpos y de las células devoradoras a lo largo del oviducto entre el grupo control y el tratado con Metimazol, tanto en el epitelio como en la submucosa, observamos que en el epitelio no existen diferencias significativas entre ambos grupos. Pero al comparar la presencia de estas células en la submucosa observamos que el grupo tratado con Metimazol presentó solamente un número significativamente mayor de células devoradoras en comparación del grupo control (Figura 23).

Posteriormente, cuantificamos la presencia de las células productoras de anticuerpos y de las células devoradoras, tanto en el epitelio como en la submucosa, en cada una de las regiones del oviducto del grupo control y del grupo tratado con Metimazol. Observamos que en el epitelio del grupo tratado en comparación con el

grupo control presenta una disminución significativa de células productoras de anticuerpos en la región del infundíbulo. Por otro lado, en la submucosa del oviducto de las conejas tratadas, observamos un número significativamente mayor de células devoradoras en las regiones de la fimbria, infundíbulo, ámpula y útero-tubal. (Figura 24).



**Figura 23.** Número promedio  $\pm$  SE de células productoras de anticuerpos (linfocitos y plasmocitos) y de células devoradoras (macrófagos y neutrófilos) por campo presentes en el epitelio y en la submucosa sin separar por regiones del oviducto, de conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). \*P<0.05. Prueba estadística U de Mann-Whitney.



**Figura 24.** Número promedio  $\pm$  SE de las células productoras de anticuerpos (C.P.A) y de las células devoradoras (C.D) por campo presentes en el epitelio y en la submucosa en cada una de las regiones del oviducto de conejas controles (n=6) y tratadas (n=6). \*P<0.05. Prueba estadística U de Mann-Whitney.

## 9. DISCUSIÓN

### **Inducción de hipotiroidismo**

Cabe mencionar que los valores de T3 y T4 medidos estuvieron dentro del rango ya reportado para conejos adultos por otros autores (Dariyerli y cols. 2003, Arruda y cols. 2008; Nowosadzka y cols. 2009). En el presente estudio, el tratamiento con Metimazol, durante un mes, disminuyó significativamente los niveles de T3 total y T4 total, mientras que los niveles de TSH aumentaron de manera significativa. Esto indica que el tratamiento para inducción de hipotiroidismo fue efectivo (Al-jama 2004).

Desde hace ya algunas décadas se ha descrito que las hormonas tiroideas están relacionadas con problemas reproductivos como son infertilidad, anovulación y abortos (Poppe y cols. 2007). Sin embargo, no existen estudios que describan cual es el efecto por el que las hormonas tiroideas están afectando el arreglo histológico del aparato reproductor femenino. Si bien, hay un trabajo realizado en ratas, con inducción de hipotiroidismo mediante un método quirúrgico que es la tiroidectomía, en el que reportan diferencias en el grosor de la capa epitelial en el útero y oviducto (Amadi y cols. 2007). Desafortunadamente no contamos con el artículo, por lo que, desconocemos si realizan la medición del grosor de la capa epitelial de cada una de las regiones del oviducto y como la realizan. Además se han encontrado inconvenientes en los modelos quirúrgico, ya que consisten en la extracción de la glándula tiroidea y durante la cirugía también extrae a la glándula paratiroides, la cual cumple la función de sintetizar hormona paratiroidea, encargada de la homeostasis de fósforo y calcio (Vanderlei y cols. 2012). Es conocido que este último regula tanto la secreción vesicular de las células epiteliales como la contracción de la musculatura lisa (Amadi y cols. 2007). En los modelos con hipotiroidismo farmacológico, los fármacos más utilizados para inducir hipotiroidismo son el 1-metilimidazol-2-tiol, conocido comúnmente como Metimazol (MMI) y el 6-propil-2-tiouracilo (PTU). El Metimazol es un tiourenoleno que interfiere en la incorporación de yodo a los residuos de tirosilo, inhibiendo a la peroxidasa tiroidea. Mientras que el PTU es una tiourea que inhibe a las peroxidasas, evitando la transformación de T4 a T3 (Bandyopadhyay y cols. 2002). Siendo el Metimazol el fármaco más efectivo para disminuir las hormonas tiroideas sin causar tanto daño (Malozowski y Chiesa 2010). Ya que, se ha descrito que el PTU requiere dosis altas para llevar a cabo su acción, además de causar mayor daño celular y metabólico que el

Metimazol (Malozowski y Chiesa 2010). Es por ello que en el presente estudio se decidió utilizar al Metimazol (0.2% en el agua de beber, durante un mes) como fármaco anti-tiroideo para nuestro grupo tratado.

### **Hipotiroidismo y epitelio oviductal**

Ratas con inducción de hipotiroidismo, mediante tiroidectomía, tienen un grosor de la capa epitelial del útero y oviducto (Amadi y cols. 2007). En el presente estudio encontramos lo contrario, que el hipotiroidismo aumenta la longitud de las células epiteliales, lo que nos lleva a dudar de los resultados reportados por Amadi (2007), ya que durante la tiroidectomía también se extrae a la glándula paratiroides, por lo que es discutible si los efectos encontrados son únicamente consecuencia de la disminución de los niveles de hormonas tiroideas. Por todo lo anterior, en el presente estudio analizamos el efecto del hipotiroidismo farmacológico sobre la capa epitelial del oviducto de la coneja. Con este método podemos descartar los posibles efectos adversos al correr el riesgo de extraer la glándula tiroides junto con la paratiroides.

En cuanto a la proporción de células epiteliales, variable nunca antes cuantificada en condición de hipotiroidismo, encontramos diferencias entre el grupo control y el tratado con Metimazol solo en la región del ámpula. Estos efectos del hipotiroidismo, tanto en la longitud de las células epiteliales como en la proporción de células ciliadas y secretoras, nos sugieren que posiblemente el hipotiroidismo afecte la función de las células epiteliales del oviducto y esto se relacione con la infertilidad observada en las mujeres con este padecimiento (Poppe y cols. 2007). Esta disminución de la fertilidad faltaría ser probada en modelos animales con inducción de hipotiroidismo. En apoyo a estos resultados recientemente, observamos (resultados preliminares) que el hipotiroidismo también modifica las secreciones del epitelio oviductal (tinción de PAS y azul Alcian) y la proliferación celular (Ki67), lo que apoya aún más la hipótesis de la posible afectación de la fertilidad. Los efectos antes mencionados podrían involucrar la activación de TRs presentes en el propio epitelio oviductal, donde ya se ha reportado la presencia de TR alfa en la rata (Oner y Oner 2007). Aun falta determinar si el epitelio oviductal de la coneja también expresa este tipo de receptores.

Otra posible explicación es que las hormonas tiroideas son capaces de regular los niveles de estrógenos y progesterona, y así modificar sus acciones, con lo cual también podría tener un efecto indirecto mediado a través de las hormonas gonadales en la proliferación celular y apoptosis de las células epiteliales del oviducto (Hugentobler y

cols. 2010). Por otra parte, si comparamos el efecto del hipotiroidismo sobre el epitelio oviductal con otros epitelios, ya que no hay muchos estudios realizados en oviducto, podemos ver que el hipotiroidismo causa una proliferación en células epiteliales de la piel, así como del hígado, células de Sertoli y células de la retina ya que en estos dos últimos se expresan los TR $\alpha$ 1 y TR $\beta$ 2 que son reguladores potentes que inducen la proliferación y diferenciación celular (Zamoner y cols. 2011, Safer 2012, Wu y cols. 2012). Esto puede explicar el papel importante de las hormonas tiroideas y sus receptores en procesos claves, tales como el crecimiento, el desarrollo, la homeostasis del tejido o el cáncer (Pascual y Aranda 2012)

Existen estudios en los cuales se ha determinado que algunas hormonas como gonadotropina coriónica (Bondi y cols. 1997), progesterona (Anzaldúa y cols. 2007) y leptina (Zerani y cols. 2005), así como la presencia de células inmunitarias (Gu y cols. 2005), tienen acciones diferenciales a lo largo del oviducto, no se ha descrito si este gradiente de actividad o de expresión de las moléculas es continuo, si desaparece de manera gradual o terminante, o si existen zonas con mayor presencia de dichas moléculas dentro de una misma región.

### **Hipotiroidismo y células polimorfonucleares**

En el presente estudio encontramos que las conejas hipotiroideas tuvieron un mayor número de células polimorfonucleares infiltradas en la submucosa en comparación con las conejas controles. Sin embargo, no existen trabajos con quien comparar nuestros resultados, pues nadie ha reportado la infiltración de células polimorfonucleares en los oviductos ante esta condición hormonal. En lo referente a la presencia de estas células en el oviducto en condiciones normales, se ha reportado que su presencia varía a lo largo del mismo (Gu y cols. 2005), y sus funciones se relacionan no tan solo con la limpieza de células muertas y la protección (Anzaldúa y cols. 2008, Intan-Shameha y cols. 2011) contra agentes infecciosos sino también con la regulación de la secreción de proteínas, como las citocinas, que son moduladores de muchas respuestas celulares (De Vito y cols. 2012). Sin embargo, no se ha descrito si este gradiente de actividad o de expresión de las células es continuo, si desaparece de manera gradual o terminante, o si existen zonas con mayor presencia de dichas células dentro de una misma región. En lo referente al sistema inmunológico localizado en la mucosa del tracto reproductor femenino, se han reportado numerosas evidencias que señalan a la inmunidad mediada por células polimorfonucleares protectoras para hacer

frente a los patógenos que causan enfermedades o infecciones ya sea de transmisión sexual, virales y/o bacterianas (Wira y cols. 2005). En este sentido, se sabe que las células epiteliales de las superficies mucosas secretan citocinas pro-inflamatorias y quimiotrayentes (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en respuesta a infecciones causadas por bacterias, además de que producen señales de comunicación como, el factor estimulante de colonias (CSF-3) que inducen la infiltración de macrófagos en dicho tejido (Maisey y cols. 2002), por lo que se sugiere que varias citocinas proinflamatorias pueden contribuir al daño celular y tisular. La hipoxia en el tejido epitelial, consecuencia de la inflamación del mismo, induce la producción de citocinas pro-inflamatorias y la infiltración de células polimorfonucleares. Entre las citocinas quimioatrayentes de células polimorfonucleares están el TNF $\alpha$ , leptina e IL6. Se desconoce si las hormonas tiroideas regulan la expresión de TNF $\alpha$  e IL6 Sin embargo, se conoce que las hormonas tiroideas inhiben la actividad del factor inhibitorio de macrófagos (Al-Abed y cols. 2011).

La infiltración de células polimorfonucleares en el tejido epitelial de animales hipotiroideos podría deberse a la acción directa de las hormonas tiroideas sobre las propias células inmunitarias. Dicha propuesta se basa en la existencia de receptores a hormonas tiroideas en los linfocitos (Brisson-Lougarre y Blum 1985). Así como la presencia de desyodasas tipo tres en las células inmunitarias (Boelen y cols. 2008, 2011). Además, se ha reportado que la T3 incrementa las especies reactivas al oxígeno en células mononucleares, lo que provoca daño a la membrana celular y en consecuencia muerte de las mismas (Magsino y cols. 2000). Así mismo, se ha visto que la producción de especies reactivas de oxígeno favorece la migración en diversos tipos celulares, incluidos los monocitos y leucocitos a diversos tejidos (Marino y cols. 2006).

Cabe mencionar que la variabilidad que existe en las características histológicas de las diferentes regiones del oviducto ayuda a entender la compleja función que éste realiza. El oviducto es una estructura muy relevante en el proceso de fertilización, el transporte de gametos, la capacitación de los espermatozoides, la fecundación, y el desarrollo temprano del cigoto (Halbert y cols. 1989, Buhi y cols. 2000, Tienthai y cols. 2000, Suarez 2001, Anzaldúa y cols. 2003, Hunter 2005, Bergqvist y Rodríguez-Martínez 2006, Lyons y cols. 2006). Es preciso señalar que la integridad del oviducto tiene que ser la apropiada para que se lleve a cabo una fecundación satisfactoria, ya que cualquier daño o alteración que se produzca en este órgano puede afectar de manera negativa la fertilidad (Lyons y cols. 2006).

## 10. CONCLUSIONES

En el oviducto de las conejas adultas nulíparas, el hipotiroidismo farmacológico afecta:

- La longitud de las células ciliadas en las regiones infundíbulo, ampulla e istmo y de las células secretoras en las regiones infundíbulo, istmo y útero-tubal.
- La proporción de células epiteliales, ciliadas y secretoras en el ampulla.
- La cantidad de células polimorfonucleares presentes en la submucosa de las regiones de la fimbria, istmo y útero-tubal.

## 11. REFERENCIAS

- Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P y Scott JE. 2009. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reproductive Biomedicine Online* 18: 337-347.
- Al-jamal JA. 2004. Effect of different thyroid states on mitochondrial porin synthesis and hexokinase activity in developing rabbit brain. *Journal of Biochemistry* 135: 253-258.
- Amadi K, Nwana EJ, Otubu JA. 2007. Morphology and function of the rat oviduct: effects of thyroidectomy and thyroxine administration. *African Journal of Medicine and Medical Sciences* 36: 353-358.
- Anzaldúa SR, Pérez MM, Cerbón MAC, Camacho AI. 2003. Actividad secretora del oviducto de mamíferos domésticos durante la fertilización y el desarrollo embrionario temprano. *Ciencia Veterinaria* 9: 229-268.
- Anzaldúa SR, Arroyo CI, Neyra RA, Martínez PM, Cerbón M. 2007. Regional differences in expression of progesterone receptor in oviduct and uterus of rabbit during early pregnancy. *Comparative Biochemistry and Physiology* 147: 685-690.
- Anzaldúa SR, Gaona VH, Pérez-Martínez M. 2008. Variation in distribution of interstitial and epithelial lymphocytes in female uterine tubes of rabbit during early stages of pregnancy. *Técnicas pecuarias* 46: 333-344.
- Arruda AP, Ketzer LA, Nigro M, Galina A, Carvalho DP, de Meis L. 2008. Cold tolerance in hypothyroid rabbits: role of skeletal muscle mitochondria and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase isoform 1 heat production. *Endocrinology* 149: 6262-6271.
- Avilés M, Gutiérrez AA, Coy P. 2010. Oviductal secretions: will they be key factors for the future ARTs? *Molecular Human Reproduction* 16: 896-906.
- Bagavandoss P, England B, Asirvatham A, Bruot BC. 1998. Transient induction of polycystic ovary-like syndrome in immature hypothyroid rats. *Javascript: Al\_get (this, Jour, Proc Soc Exp Biol Med)* 219: 77-84.
- Baldini M, Colasanti A, Orsatti A, Airaghi L, Mauauri MC, Cappellini MD. 2009. Neuropsychological functions and metabolic aspects in subclinical hypothyroidism: The effects of L-thyroxine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33: 854-859.

- Bandyopadhyay, Biswas K y Banerjee RK. 2002. Extrathyroidal actions of antithyroid thionamides. *Toxicology Letters* 128: 117-127.
- Bergqvist AS, Rodríguez-Martínez H. 2006. Sulphated glycosaminoglycans(S-GAGs) and syndecans in the bovine oviduct. *Animal Reproduction Science* 93: 46-60.
- Beyer C, Hoffman KL, González-Flores O. 2007. Neuroendocrine regulation of estrous behavior in the rabbit: similarities and differences with the rat. *Hormones and Behavior* 52: 2-11.
- Bianco AC, Kim BW. 2006. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation* 116: 2571-2579.
- Boelen A, Boorsma J, Kwakkel J, Wieland CW, Renckens R, Visser TJ, Fliers E, Wiersinga WM. 2008. Type 3 deiodinase is highly expressed in infiltrating neutrophilic granulocytes in response to acute bacterial infection. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association* 18: 1095-103.
- Bolarinwa AF, Olaleye SB. 1997. Blastocyst implantation: effect of thyroidectomy and thyroxine replacement in the rat. *African Journal Medicine and Medical Sciences* 26: 135-137.
- Bondi AM, Gabrielli MG, Marchetti L, Materazzi G, Menghi G. 1997. Cytomorphological changes in the rabbit oviductal epithelium after human chorionic gonadotropin treatment. *Histology and Histopathology* 12: 135-146.
- Bonita RE, Rose NR, Rasooly L, Caturegli P, Burek CL. 2003. Kinetics of mononuclear cell infiltration and cytokine expression in iodine-induced thyroiditis in the NOD-H2h4 mouse. *Experimental and Molecular Pathology* 74: 1-12
- Bouknight AL. 2003. Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryngologic Clinics of North America* 36: 9-15.
- Buchanan MA, Lee D. 2001. Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of post-operative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goitre. *Journal of Royal College of Surgeons of Edinburgh* 46: 86-90.
- Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Bayraktar B, Altuntas Y. 2011. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 16: 124-30.
- Buhi WC, Alvarez IM, Kouba AJ. 2000. Secreted proteins of the oviduct. *Cell Tissue Organs* 166: 165-179.

- Britt KL, Findlay JK. 2002. Estrogen actions in the ovary revisited. *Journal of Endocrinology* 175: 269-276.
- Brisson-Lougarre A, Blum CJ. 1985. Specific receptors for triiodothyronine in nuclei isolated from normal human polynuclear neutrophils. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences III* 300: 287-92.
- Cárdenas H, Pope WF. 2005. Estrogen receptors in the uterus and ovarian follicles of gilts treated with dihydrotestosterone. *Endocrinology* 29: 523-533.
- Chan WY, Ng TB. 1995. Effect of hypothyroidism induced by propylthiouracil and thiourea on male and female reproductive systems of neonatal mice. *Journal of Experimental Zoology* 273: 160-169.
- Chen ZJ, Shi Y. 2010. Polycystic ovary syndrome. *Frontiers of Medicine in China* 4: 280-284.
- Coleman R, Hay RJ. 1997. Chronic mucocutaneous candidosis associated with hypothyroidism: a distinct syndrome? *British Journal of Dermatology* 136: 24-9.
- Coria MJ, Carmona Viglianco YV, Marra CA, Gomez-Mejiba SE, Ramirez DC, Anzulovich AC, Gimenez MS. 2012. Hypothyroidism modifies lipid composition of polymorphonuclear leukocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry* 29: 713-724.
- Crain AD, Janssen JS, Edwards MT, Heindel J, Hunt P, Iguchi T, Juul A, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker Ch, Woodruff KT, Woodruff JT, Giudice CL, Guillette JL. 2008. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and Sterility* 90: 911-940.
- Dariyerli N, Andican G, Catakoğlu AB, Hatemi H, Burçak G. 2003. Hyperuricemia in hypothyroidism: is it associated with post-insulin infusion glycemic response? *Tohoku Journal Experimental Medicine* 199:59-68.
- De Vito P, Balducci V, Leone S, Percario Z, Mangino G, Davis PJ, Davis BF, Affabris E, Luly P, Pedersen JZ, Incerpi S. 2012. Nongenomic effects of thyroid hormones on the immune system cells: New targets, old players. *Steroids* 77: 988-995.
- Den Hartog JE, Morré SA, Land JA. 2006. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: Immunogenetic aspects and serological screening. *Human Reproduction Update* 12: 719-30.
- Dickson MW, Waldhalm JS, Amend N. 1974. Blood flow to the oviduct of the nonpregnant rabbit. *Biology of Reproduction* 10: 335-345.

- Dietrich CS 3rd, Gehrich A, Bacaya S. 2008. Surgical exposure and anatomy of the female pelvis. *Surgical Clinics of North America* 88: 223-243.
- Dijkstra G, de Rooij DG, de Jong FH, van den Hurk R. 1996. Effect of hypothyroidism on ovarian follicular development, granulosa cell proliferation and peripheral hormone levels in the prepubertal rat. *Javas Cript: Al\_get (this, Jour, Eur J Endocrinol)* 134: 649-654.
- Eren U, Kum S, Sandikçi M, Eren V, Ilhan F. 2009. MHC class II+ (HLA-DP-like) cells in the cow reproductive tract: II. Immunolocalization of MHC class II+ cells in oviduct and vagina. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 38: 286-291.
- Fedele L, Zamberletti D, Marchini M, Vercellini P, Cavalli G. 1984. Degree of endosalpingeal deciliation (by S.E.M.) in hydrosalpinx is not prognostic for post-surgical fertility. *Acta Europaea Fertilitatis* 15:199-204.
- Fredericks CM, Anderson WR, Smith CE, Mathur RS. 1982. Patterns of periovulatory oviductal motility and progesterone in the unanesthetized rabbit. *Biology of Reproduction* 27: 340-350.
- Fumuso E, Aguilar J, Herrera MF, Marinone AI, García J, Alvarenga M, Giguère S, Castañeira C, Losinno L. 2010. Preliminary results on the effect of superovulation on cytokines and transforming growth factor (TGFβ-) in the equine oviduct. *Animal Reproduction Science* 121: 79-80.
- Gu W, Janssens P, Holland M, Seamark R, Kerr P. 2005. Lymphocytes and MHC class II positive cells in the female rabbit reproductive tract before and after ovulation. *Immunology and Cell Biology* 83: 596-606.
- Givan AL, White HD, Stern JE, Colby E, Gosselin EJ, Guyre PM, Wira CR. 1997. Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina. *American Journal of Reproductive Immunology* 38: 350-359.
- Halbert SA, Becker DR, Szal SE. 1989. Ovum transport in the rat oviductal ampulla in the absence of muscle contractility. *Biology of Reproduction* 40: 1131-6.
- Hatsuta M, Abe K, Tamura K, Ryuno T, Watanabe G, Taya K, Kogo H. 2004. Effects of hypothyroidism on the estrous cycle and reproductive hormones in mature female rat. *European Journal of Pharmacology* 486: 343-348.
- Henry G, Warren L. 2000. *Anatomy of the Human Body*. 20a Ed. Philadelphia.
- Hugentobler SA, Sreenan JM, Humpherson PG, Leese HJ, Diskin MG, Morris DG. 2010. Effects of changes in the concentration of systemic progesterone on ions,

- amino acids and energy substrates in cattle oviduct and uterine fluid and blood. *Reproduction, Fertility and Development* 22: 684-694.
- Hunter RH. 2005. The Fallopian tubes in domestic mammals: how vital is their physiological activity? *Reproduction, Nutrition, Development* 45: 281-290.
- Intan-Shameha AR, Zuki ABZ, Noordin MM, Wahid H, Azmi TI. 2001. The Effects of Oestrogen and Progesterone on Lymphocyte and Plasma Cell Population in the Oviduct and Uterine Mucosae during Follicular and Luteal Phases in Ewes. *Pertanika Journal* 34: 182-187.
- Inuwa IM, Williams MA. 2006. A morphometric study on the endometrium of rat uterus in hypothyroid and thyroxine treated hypothyroid rats. *Upsala Journal of Medical Sciences* 111: 215-225.
- Inuwa I, Williams MA. 1996. Morphometric study on the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid, and thyroxine treated hypothyroid rats. *Journal Anatomy* 188: 383-393.
- Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. 2009. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction (Cambridge, England)* 138: 903-919.
- Jiwakanon J, Persson E, Dalin AM. 2006. The influence of pre- and post-ovulatory insemination and early pregnancy on the infiltration by cells of the immune system in the sow oviduct. *Reproduction in Domestic Animals=Zuchthygiene* 41: 455-466.
- Jiwakanon J, Dalin AM. 2012. Short communication: Concentration of TGF- $\beta$ 1, IL-10 and IL-6 in boar seminal plasma and TGF- $\beta$ 1 level in different fractions of ejaculates. *Animal Reproduction Science* 131: 194-198.
- Karaca T, Arikan S, Kalender H, Yoruk M. 2008. Distribution and heterogeneity of mast cells in female reproductive tract and ovary on different days of the oestrus cycle in Angora goats. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene* 43: 451-456.
- Kölle S, Dubielzig, Reese S, Wehrend A, König P, Kummer W. 2009. Ciliary Transport, Gamete Interaction, and Effects of the Early Embryo in the Oviduct: Ex Vivo Analyses Using a New Digital Videomicroscopic System in the Cow. *Biology of reproduction* 81: 267-274.
- Kostoglou-Athanassiou I y Ntalles K. 2010. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia* 2: 82-87.

- Little JW, Minneapolis MN. 2006. Thyroid disorders. Part II: hypothyroidism and thyroiditis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 102: 148-153.
- Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. 2006. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Human Reproduction* 12: 360-372.
- Magsino CH Jr, Hamouda W, Ghanim H, Browne R, Aljada A, Dandona P. 2000. Effect of triiodothyronine on reactive oxygen species generation by leukocytes, indices of oxidative damage, and antioxidant reserve. *Metabolism* 49: 799-803.
- Maisey K, Nardocci G, Imarai M, Cardenas H, Rios M, Croxatto HB, Heckels JE, Christodoulides M, Velasquez LA. 2003. Expression of proinflammatory cytokines and receptors by human fallopian tubes in organ culture following challenge with *Neisseria gonorrhoeae*. *Infection and Immunity* 71: 527-32.
- Malozowski S y Chiesa A. 2010. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity and death. Hopefully, never more. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95: 3161-3163.
- Marino F, Guasti L, Cosentino M, De Piazza D, Simoni C, Piantanida E, Cimpanelli M, Klersy C, Bartalena L, Venco A, Lecchini S. 2006. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. *Life Science* 78: 1071-1077.
- Matsuda H, Okuda K, Imori T. 1983. Tissue concentrations of eosinophilia in the bovine oviduct and uterus of different stages of the oestrous cycle. *Research in Veterinary Science* 34: 369-370.
- Matzuk MM, DeMayo FJ, Hadsell LA, Kumar TR. 2003. Over expression of human chorionic gonadotropin causes multiple reproductive defects in transgenic mice. *Biology of Reproduction* 69: 338-346.
- McGee ZA, Jensen RL, Clemens CM, Taylor-Robinson D, Johnson AP, Gregg CR. 1999. Gonococcal infection of human fallopian tube mucosa in organ culture: relationship of mucosal tissue TNF-alpha concentration to sloughing of ciliated cells. *Sexually Transmitted Diseases* 26:160-165.
- National Research Council (US) Committee to Update Science, Medicine, and Animals. *Science, Medicine, and Animals*. 2004. National Academics Press (US); Washington (DC). Pág. 1-37.

- Nowosadzka E, Szymonik-Lesiuk S, Kurzepa J. 2009. The effects of hypo- and hyperthyroidism on nuclear, cytosolic, endoplasmic and mitochondrial fractions of sialoglycoproteins in rabbit hepatocytes. *Folia Biological* 55: 7-10.
- Ohashi H, Itoh M. 1994. Effects of thyroid hormones on the lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid function. *Endocrine Regulations* 28: 117-123.
- Olivera M, Ruiz T, Tarazona A, Giraldo C. 2006. El espermatozoide, desde la eyaculación hasta la fertilización. *Ciencias Pecuarias* 19: 426-436.
- Oner J, Oner H. 2007. Immunodetection of thyroid hormone receptor (alpha1/alpha2) in the rat uterus and oviduct. *Acta Histochemica et Cytochemica* 40: 77-81.
- Pascual A y Aranda A. 2012. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta* [Epub ahead of print].
- Pedrero BF. 2010. Descripción histológica del oviducto en la coneja adulta nulípara. Tesis de Licenciatura en Biología. Universidad Autónoma de Tlaxcala.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. 2007. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* 66: 309-321.
- Ribatti D. 2012. Angiogenic activity of classical hematopoietic cytokines. *Leukemia Research* 36: 537-543.
- Rodríguez-Martínez H, Saravia F, Wallgren M, Tienthai P, Johannisson A, Vázquez JM, Martínez E, Roca J, Sanz L, Calvete JJ. 2005. Boar spermatozoa in the oviduct. *Theriogenology* 63: 514-535.
- Rodriguez-Martinez H. 2007. Role of the oviduct in sperm capacitation. *Theriogenology* 68: 138-146.
- Rooney AA, Fournier M, Bernier J, Cyr DG. 2003. Neonatal exposure to propylthiouracil induces a shift in lymphoid cell sub-populations in the developing postnatal male rat spleen and thymus. *Cellular Immunology* 223: 91-102.
- Safer JD. 2012. Thyroid hormone action on skin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 19: 388-393.
- Shaw JLV, Fitch P, Cartwright J, Etrican G, Schwarze J, Critchley HOD, Horne AW. 2011. Lymphoid and myeloid cell populations in the non-pregnant human Fallopian tube and in ectopic pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology* 89: 84-91.
- Silva JF, Vidigal PN, Galvão DD, Boeloni JN, Nunes PP, Ocarino NM, Nascimento EF, Serakides R. 2012. Fetal growth restriction in hypothyroidism is associated

- with changes in proliferative activity, apoptosis and vascularisation of the placenta. *Reproduction, Fertility and Development* 24: 923-931.
- Song Y, Yao X y Ying H. 2011. Thyroid hormone action in metabolic regulation. *Protein and Cell* 2: 358-368.
- Starling JR, Weese JL. 1985. Lysosomal enzyme activity in pulmonary alveolar macrophages, peritoneal macrophages, and blood mononuclear leukocytes in the hypothyroid rat. *Journal of Surgical Research* 39: 413-9.
- Stavreus-Evers A. 2012. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility. *Frontiers in Endocrinology* 3: 1-8.
- Suarez SS. 2001. Carbohydrate-mediated formation of the oviductal sperm reservoir in mammals. *Cell Tissue Organs* 168: 105-111.
- Suarez S, Pacey A. 2006. Sperm transport in the female reproductive tract. *Human Reproduction* 12: 23-37.
- Suarez SS. 2008. Regulation of sperm storage and movement in the mammalian oviduct. *International Journal of Developmental Biology* 52: 455-462.
- Tagoe CE, Zeron A, Khattri S. 2012. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease. *Journal of Rheumatology* 39:1125-1129.
- Tienthai P, Kjellen L, Pertoft H, Suzuki K, Rodriguez-Martinez H. 2000. Localisation and quantitation of hyaluronan and sulphated glycosaminoglycans in the tissues and intraluminal fluid of the pig oviduct. *Reproduction, Fertility and Development* 12: 173-82.
- Tummaruk P, Tienthai P. 2010. Infiltration of local immune cells in the sow reproductive tracts after intra-uterine and deep intra-uterine insemination with a reduced number of spermatozoa is less than conventional artificial insemination. *Journal of Veterinary Medical Science* 73: 641-647.
- Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, Santos RO y Abrahão M. 2012. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia* 56:168-172.
- Villalón M, Velasquez L y Croxatto HB. 1999. Oocyte and embryo transport. In *Encyclopedia of Reproduction Academic Press*. Knobil E y Neill JD (eds). San Diego, CA. pp. 459.

- Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. 2001. Theories of endometriosis. *European Journal of Obstetrics Gynecology, and Reproductive Biology* 96: 21-34.
- Vuillemin M, Pexieder T, Janecek P, Stamm H. 1986. Rabbit oviduct mucosa healing after accidental transmucosal suture passage. *Microsurgery* 7:138-145.
- Watanabe K, Iwatani Y, Hidaka Y, Watanabe M, Amino N. 1995. Long-term effects of thyroid hormone on lymphocyte subsets in spleens and thymuses of mice. *Endocrine Journal* 42: 661-668.
- Wang X, Li Q, Zhou X, Kolosov VP, Perelman JM. 2012. Triiodothyronine represses MUC5AC expression by antagonizing Sp1 binding to its promoter in human bronchial epithelial HBE16 cells. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012:648170.
- Wilson DB, Wilson WJ. 1978. *Human Anatomy*. Editorial Oxford. San Diego California.
- Whitaker KN. 2011. Polycystic ovary syndrome: an overview. *Journal of Pharmacy Practice* 24: 94-101.
- Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, Pioli PA, Shen L. 2005. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunological Reviews* 206: 306-35.
- Wollen AL, Flood PR, Sandvei R, Steier JA. 1984. Morphological changes in tubal mucosa associated with the use of intrauterine contraceptive devices. *British Journal Obstetrics and Gynaecology* 91: 1123-1128.
- Wollen AL, Sandvei R, Mørk S, Marandon JL, Matre R. 1994. In situ characterization of leukocytes in the fallopian tube in women with or without an intrauterine contraceptive device. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 73: 103-112.
- Wu SM, Cheng WL, Lin CD, Lin KH. 2012. Thyroid hormone actions in liver cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Epub ahead of print].
- Yoshimura Y, Okamoto T, Tamura T. 1997. Localisation of MHC class II, lymphocytes and immunoglobulins in the oviduct of laying and moulting hens. *British Poultry Science* 38: 590-596.
- Zamoner A, Pessoa-Pureur R, Silva FR. 2011. Membrane-initiated actions of thyroid hormones on the male reproductive system. *Life Sciences* 10:507-514.
- Zerani M, Boiti C, Dall'Aglio C, Pascucci L, Maranesi M, Brecchia G, Mariottini C, Guelfi G, Zampini D, Gobbetti A. 2005. Leptin receptor expression and in vitro

leptin actions on prostaglandin release and nitric oxide synthase activity in the rabbit oviduct. *Endocrinology* 185: 319-325.

Zheng WM, Yoshimura Y, Tamura T. 1997. Effects of sexual maturation and gonadal steroids on the localization of IgG-, IgM- and IgA-positive cells in the chicken oviduct. *Journal of Reproduction and Fertility* 111: 277-284.

## 12. GLOSARIO

1. Hiperfagia: Aumento excesivo en la sensación de apetito e ingesta descontrolada de alimentos.
2. Edema periorbitario: Aumento patológico de líquido intersticial, produciendo hinchazón localizada o difusa.
3. Taquicardia: Frecuencia excesiva del ritmo de las contracciones cardíacas.
4. Hipertensión: Tensión excesivamente alta de la sangre.
5. Arritmias: Irregularidad y desigualdad en las contracciones del corazón.
6. Fibrilación auricular: Arritmia cardíaca en donde las aurículas superiores del corazón laten de una manera no coordinada y desorganizada, produciendo un ritmo cardíaco rápido e irregular.
7. Anticuerpos: Es una proteína que se une específicamente a una sustancia particular, que constituye su antígeno. Cada molécula de anticuerpo presenta una estructura única que le permite unirse de forma específica a su antígeno correspondiente, pero todos los anticuerpos poseen la misma estructura general y se conocen colectivamente como inmunoglobulinas o Ig. Los anticuerpos son producidos por células plasmáticas en respuesta a una infección o inmunización, y unen y neutralizan patógenos o los preparan para su destrucción por los fagocitos.
8. Compuestos organoclorados: Son compuestos químicos orgánicos, es decir, compuesto por un de carbono, en el cual, algunos de los átomos de hidrogeno unidos al carbona, han sido reemplazados por átomos de cloro, unidos por enlaces covalentes al carbono.
9. Células de la granulosa: Células que tapizan la superficie interna del folículo de Graaf en el ovario. Desempeña un papel esencial en la síntesis de estrógenos, que se lleva a cabo mediante la aromatización de los andrógenos por efecto de la enzima aromatasa, que es estimulada por la acción de la FSH hipofisaria.
10. Células de la teca interna: Son un tipo de células productoras de hormonas que se encuentran en los ovarios. Éstas células sintetizan andrógenos y progestágenos a partir del colesterol en respuesta a la hormona luteinizante secretada por la hipófisis.
11. Cigoto: Célula resultante de la unión del gameto masculino con el femenino en la reproducción sexual de los animales y de las plantas.

12. Prostaglandinas: Son eicosanoides derivados de lípidos de membrana. Proceden del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclooxigenasa. El ácido araquidónico procede de un fosfolípido de membrana. Hay varios tipos de prostaglandinas. Cada una presenta células diana y funciones diferentes. La función más importante es ser mediador de la inflamación, especialmente la prostaglandina D2 que actúa sobre las células endoteliales de vasos sanguíneos, provocando vasodilatación y aumento de permeabilidad con una llegada de mayor flujo de sangre a la zona. Produce quimiotaxis de eosinófilos, basófilos y linfocitos T. También actúa sobre células musculares lisas estimulando su contracción. Todas estas células diana presentan receptores para las prostaglandinas. Esto conduce a una respuesta inflamatoria con rubor, calor, hiperalgesia, llegada de otras células y edema, entre otros signos, en la zona afectada. Los procesos inflamatorios, a través de prostaglandinas, citoquinas y especies reactivas de oxígeno, entre otros mediadores de la inflamación, pueden producir mutaciones en el ADN. Esto vincula a las prostaglandinas con algunos procesos cancerosos y neurodegenerativos.
13. Útero grávido: Útero que contiene un embrión o un feto.
14. Oviductina: Glicoproteína específica de los oviductos, provoca una modificación en la zona pelúcida que contribuye al bloqueo de la polispermia.
15. Transferrina: Proteína transportadora específica del hierro en el plasma. La transferrina es sintetizada en el sistema retículo endotelial (S.R.E.), glándulas endócrinas como ovarios y testículos, pero principalmente en el hígado.
16. Etapa folicular: Es la primera fase del ciclo menstrual y se llama así porque en ella se desarrolla el folículo donde se encuentra el futuro óvulo. Durante esta etapa, la hipófisis comienza a segregar grandes cantidades de una hormona llamada folículo-estimulante o FSH, que viaja a través de la sangre para actuar en los ovarios, desarrollando los folículos. Éstos a su vez comienzan a segregar grandes cantidades de estrógeno, hormona que circula también por la sangre para actuar en todos los tejidos de la mujer. Simultáneamente el hipotálamo libera otra hormona en pequeña cantidad llamada prolactina, que interviene en la maduración de los folículos del ovario. Cada ciclo selecciona aleatoriamente un folículo que crece hasta alcanzar una medida aproximada de 20 mm. En ese momento, se rompe y se libera al futuro óvulo.

17. Etapa estrogénica: Es la primera fase del ciclo menstrual. Ocurre cuando los estrógenos permiten la maduración del folículo y el endometrio empieza a engrosar preparándose para un posible embarazo.
18. Etapa luteínica: Es la tercera fase del ciclo menstrual, empieza justo después de la ovulación y va hasta el día antes de que el siguiente periodo menstrual empiece. Esta fase dura normalmente de 12 a 14 días.
19. Etapa progestacional: Etapa posterior a la ovulación, se caracteriza por la aparición en el ovario, tras la liberación del óvulo, de un tejido muy rico en colesterol, de color amarillento, que da nombre al cuerpo lúteo o cuerpo amarillo. Este tejido comienza a formar grandes cantidades de progesterona, cuya función principal es la de preparar al endometrio, engrosando sus paredes, para alimentar al huevo fecundado hasta que este último pueda nutrirse de la sangre materna a través de la placenta. La progesterona también estimula que el cuello del útero segregue un moco muy espeso, que impide la entrada de gérmenes, para que no puedan afectar al huevo en crecimiento. En el caso de que no se produzca la fecundación, se caracteriza por el síndrome premenstrual.
20. Hidrosalpinx: Es una alteración en la que una o las dos trompas de Falopio de la mujer se encuentran bloqueadas y dilatadas debido a una acumulación de líquido en su interior, generalmente como consecuencia de una infección previa.
21. Ovocito: Óvulo liberado por el ovario en cada ovulación.
22. Cúmulus: Células de la granulosa que rodean al ovulo.
23. Hialuronidasa: Es una enzima cuya función es degradar al ácido hialurónico. Se encuentra en el acrosoma y su función es degradar la corona radiada durante el proceso de fecundación.
24. Zona pelucida: Lamina glicoproteica de varias micras de espesor que rodea al óvulo.
25. Uteroglobulina: Proteína inmunosupresora encargada de controlar el rechazo natural por parte del sistema inmunitario del tracto reproductor femenino.
26. Estrogenos: Son hormonas sexuales esteroideas de tipo femenino principalmente, producidos por los ovarios y en menor cantidad por las glándulas adrenales y son los responsables de las características sexuales femeninas tales como el crecimiento de las mamas y el ciclo menstrual.
27. Factores de crecimiento: Son proteínas capaces de estimular el crecimiento y diferenciación celular, regulando de esta manera, una gran variedad de procesos

- celulares de cicatrización, curación y reparación de tejidos del cuerpo lesionados, como pueden ser: huesos, tendones, piel, pelo, vasos sanguíneos y diferentes partes de los órganos internos.
28. Catecolaminas: Derivado de la tirosina, como la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina.
  29. Espacio perivitelino: Espacio situado entre el óvulo y la zona pelúcida de los mamíferos, en el que son liberados los cuerpos polares en el momento de la maduración.
  30. Acrosoma: Vesícula derivada del aparato de Golgi que contiene enzimas.
  31. Linfocitos: Constituyen un tipo de leucocitos, y son responsables de de todas las respuestas inmunitarias adaptativas. Expresan receptores del antígeno codificados por segmentos génicos reordenados.
  32. Sistema inmunológico: Se encuentra formado por una gran diversidad de células altamente especializadas, las cuales cumplen dos funciones: 1) reconocer sustancias extrañas (antígenos) para el organismo y 2) reaccionar contra de ellas, evitando así enfermedades infecciosas causadas por microorganismos como bacterias, virus y hongos. El sistema inmunológico se encuentra y tiene acceso en todas las partes corporales ya que están protegidas contra microorganismos. Las células más importantes del sistema inmunológico están concentrados en médula ósea, timo, sangre, bazo, ganglios linfáticos.
  33. Linfocitos T: Subpoblación de linfocitos definida por su desarrollo en el timo y por sus receptores de antígeno heterodiméricos, asociados con el complejo CD3, son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular, segregan proteína o cotocinas.
  34. Linfocitos B: Son leucocitos de los cuales depende la inmunidad mediada por anticuerpos con actividad específica de fijación de antígenos.
  35. Endometriosis: Presencia de tejido uterino fuera del útero.
  36. Amenorrea: Ausencia de la menstruación por un periodo de tiempo mayor a los 90 días.
  37. Hirsutismo: Crecimiento excesivo de bello terminal en mujeres siguiendo un patrón masculino de distribución, en zonas andrógeno-dependientes: patillas, barbilla, cuello, areolas mamarias, tórax, en área inmediatamente superior o inferior al ombligo, así como en muslos y espalda.
  38. Hiperandrogenismo: Aumento en la concentración de andrógenos.

39. Perforación apendicular: Perforación del apéndice.
40. Embarazo ectópico: Implantación y desarrollo del ovulo fecundado fuera de su sitio natural, endometrio.
41. Células polimorfonucleares: Son células del sistema inmunitario y tienen una diversidad celular como son linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas y células asesinas naturales.
42. Matriz extracelular: Es una entidad estructuralmente compleja que rodea y soporta las células que se encuentran en los tejidos de los mamíferos, también es comúnmente conocida como tejido conectivo y está compuesta principalmente de tres clases de moléculas: 1) Proteínas estructurales: colágeno y elastina. 2) Proteínas especializadas: e.j. Fibrilina, fibronectina y laminina. 3) Proteoglicanos: estos están compuestos de una proteína central a la cual se unen cadenas largas de unidades de disacáridos repetitivos llamados glicosaminoglicanos (GAGs) formando así compuestos complejos de alto peso molecular que conforman la matriz extracelular.
43. Citocinas: Son proteínas que regulan la función de las células que las producen. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son nombradas de diferente manera de acuerdo al tejido que la secreta.
44. Leucotrienos: Son mediadores lipídicos inflamatorios, que derivan del ácido araquidónico. Son producidos por los macrófagos y otros tipos celulares.
45. Macrófagos: Son células de larga vida que viajan por la sangre en forma de monocitos que se convierten en macrófagos cuando salen del torrente circulatorio. Pueden ser macrófagos libres o macrófagos fijos, estos últimos están localizados en los ganglios linfáticos.
46. Mastocitos: Células grandes que se hallan distribuidas en el tejido conectivo de todo el organismo, pero de manera más abundante en la submucosa y la dermis. Contienen gránulos grandes que almacenan una gran variedad de mediadores inflamatorios como la histamina, una amina vasoactiva. Los mastocitos poseen receptores Fcε de alta afinidad (FcεRI) que les permiten unirse a monómeros de IgE. La unión del antígeno a IgE provoca una reacción de hipersensibilidad

inmediata, local o sistémica. Los mastocitos desempeñan un papel crucial en las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE.

47. Granulocitos: Son leucocitos con núcleos multilobulados y gránulos citoplasmáticos. Existen tres tipos: los neutrófilos con gránulos que se tiñen con colorantes neutros, los eosinófilos con gránulos que se tiñen con eosina y los basófilos con gránulos que se tiñen con colorantes básicos.
48. Neutrófilos: Son la clase más abundante de leucocitos en la sangre periférica humana. Poseen un núcleo multilobulado y gránulos neutrofílicos. los neutrófilos son fagocitos que desempeñan un papel importante en la captura y muerte de patógenos extracelulares.
49. Actividad lisosomal: Degradación de todas las moléculas inservibles para la célula mediante enzimas hidrolíticas que realizan la digestión intracelular controlada de los materiales extracelulares y de los orgánulos inservibles
50. Orofaringe: Parte posterior de la garganta.

## 13. ANEXOS

### TIEMPOS DE DESHIDRATACION

Etanol 60%	7 min
Etanol 60%	7 min
Etanol 70%	30 min
Etanol 80%	30 min
Etanol 80%	60 min
Etanol 96%	60 min
Etanol 96%	60 min
Etanol 100%	60 min
Etanol 100%	60 min
Xileno-Etanol	50 min
Xileno I	50 min
Xileno II	50 min
Paraplas I	2 hrs
Paraplas II	8 hrs

## TINCIÓN TRICROMICA DE MASSON

Desparafinar	Xileno	2x5 min
	Xileno-Etanol	5 min
	Etanol 100%	2x5 min
	Etanol 96%	3 min
	Etanol 80%	3 min
	Etanol 60%	3 min
	Agua destilada	3 min
Mordente	Fijador Bouin	12 hrs
	Agua corriente	15-20 min
	Hematoxilina de Weigert	11 min
	Agua corriente	40 seg.
	Agua destilada	40 seg.
Azuleamiento	Amoniaco al 1%	4 min
	Agua corriente	40 seg
	Biebrich Scarlet-Fushina Ácida	10 min
	Agua corriente	40 seg
Contraste	Ác. Fosfomolibdico-Ác. Fosfotungstico	4 min
	Azul de Anilina	5 min
	Ác. Acético Glacial al 1%	3 min
	Agua Corriente	40 seg
Deshidratación	Etanol 80%	40 seg
	Etanol 96%	30 seg
	Etanol 100%	2x30 seg
	Etanol-Xileno	10 seg
	Xileno	2x10 seg
Montaje	Cytoseal T M 60	

## TINCIÓN HEMATOXILINA–EOSINA

Desparafinar	Xileno I	5 min
	Xileno II	5 min
	Xileno Etanol 100%	5 min
Hidratación	Etanol 100%	5 min
	Etanol 100%	5 min
	Etanol 96%	3 min
	Etanol 80%	3 min
	Etanol 60%	3 min
	Agua destilada	3 min
	Hematoxilina de Harris	22-25 min
Contraste	Agua corriente	40 seg
	Etanol Ácido	2 min
Azuleamiento	Agua destilada	40 seg
	Etanol Amoniacal	7 min
	Agua destilada	40 seg
	Eosina	4 min
Deshidratación	Agua destilada	40 seg
	Etanol 96%	40 seg
	Etanol 96%	40 seg
	Etanol 100%	30 seg
	Etanol 100%	30 seg
	Etanol-Xileno	10 seg
	Xileno I	10 seg
Xileno II	10 seg	
Montaje	Cytoseal T M 60	

## 14. PUBLICACIONES

curso internacional bases biológicas de la conducta

### Efecto del hipotiroidismo en el epitelio del oviducto de la coneja adulta nulípara

Faviola Pedrero-Badillo<sup>1</sup> y Estela Cuevas-Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala

<sup>2</sup>Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala

Uno de los aspectos conductuales más importantes de los seres vivos es la capacidad de reproducirse. La reproducción es un proceso biológico que permite la creación de nuevos organismos, siendo una característica común de todas las formas de vida conocidas. En la especie humana, las parejas pueden ejercer a voluntad su capacidad de tener hijos, lo que ha llevado a una reducción drástica en la tasa de natalidad. A dicha reducción en el número de hijos por parte de muchas parejas, se suman algunos padecimientos presentes en aquellas parejas que sí deciden tener descendencia, estos padecimientos pueden provocar infertilidad tanto masculina como femenina. En lo que se refiere a la infertilidad femenina, ésta se relaciona con disfunciones ováricas, endometriosis y alteraciones en las trompas de Falopio. Dichos padecimientos se asocian con hormonas ováricas (estradiol y progesterona), infecciones vaginales o urinarias y/o hormonas tiroideas (tetrayodotironina y triyodotironina, sintetizadas y almacenadas en la glándula tiroidea). Las mujeres con deficiencia de hormonas tiroideas o hipotiroidismo presentan problemas reproductivos, tales como ciclos menstruales irregulares o con mucho sangrado, anovulación, galactorrea, infertilidad y abortos. En modelos animales se ha encontrado que el hipotiroidismo reduce el número de óvulos y reduce el grosor de la pared del útero, afectando así los procesos de ovulación e implantación del cigoto. Sin embargo, se desconoce si otras estructuras del tracto reproductivo femenino como las trompas de Falopio u oviductos también están siendo afectados. Por ello en el presente estudio, estamos interesados en investigar el efecto del hipotiroidismo en las características histológicas de las trompas de Falopio en la coneja, ya que es en éstas estructuras donde se lleva a cabo el transporte de gametos, la preparación de los espermatozoides, la fecundación y las primeras etapas de la división celular en el cigoto. Nos enfocaremos únicamente en la capa epitelial de este tracto, ya que sus células secretoras producen moléculas que mantienen viables a los gametos y al cigoto, y sus células ciliadas promueven el transporte de los mismos. De manera que si la función de las células epiteliales se altera, podrían afectarse todos los procesos involucrados en la fertilización.

**METODOLOGÍA.** Se utilizarán conejas adultas nulíparas (8-12 meses) de la raza chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*), divididas en dos grupos: control (sin tratamiento; n=10) e hipotiroideo (n=10, tratadas con metimazol 0.02%, durante 30 días). Después de este tiempo, los animales serán sacrificados con una sobredosis de anestésico para la extracción de sangre y de las trompas de Falopio. Las muestras de sangre serán utilizadas para la medición de hormonas T3 total, T4 total, T3 libre, T4 libre, TSH y estradiol mediante quimioluminiscencia. Posteriormente, el tejido será seccionado (7 µm de grosor) y separado en cinco series paralelas, las cuales se utilizarán para la tinción de tricrómica de Masson (medición de la capa epitelial y cuantificación de la proporción de células epiteliales ciliadas y secretoras), tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff, para la identificación del tipo de secreción) e inmunohistoquímica (análisis de la proliferación

celular -con el anticuerpo anti-Ki67- y la expresión de receptores de hormonas tiroideas y estrógenos). Cabe mencionar que en otros tejidos como el endometrio se ha encontrado que el hipotiroidismo afecta la proliferación de células epiteliales, por lo que es posible que en las trompas de Fallopio se observe el mismo efecto. Los estrógenos regulan la función (secreción) de las células secretoras del epitelio oviductal. Las secciones de tejido con las diferentes tinciones, así como los de inmunohistoquímica serán fotografiadas, para posteriormente analizarlas con el programa de Axionvision Rel 4.8. Los datos obtenidos de las hormonas tiroideas serán analizados con la prueba t de Student. Mientras que las células o núcleos inmunoreactivos, así como los grosores de la capa epitelial serán comparados con la prueba ANOVA de dos vías (regiones del oviducto vs. tratamiento) y Tukey-Kramer como prueba post-hoc. En todos los casos se usará el programa de análisis estadístico GB-STAT para Windows, versión 5.0; Dynamic Microsystems, Silver Springs, MD.

**CONCLUSIÓN.** Se pretende que los resultados obtenidos en el presente estudio permitan ayudar en el entendimiento de los mecanismos fisiológicos involucrados en el efecto de las hormonas tiroideas sobre la infertilidad femenina.

Proyecto financiado por CONACyT (E.C. 106226).



## ¿ES POSIBLE DELIMITAR LAS DISTINTAS REGIONES DEL OVIDUCTO? DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA EN LA CONEJA

Pedrero-Badillo F<sup>1</sup>, Anaya-Hernández A<sup>1</sup>, Luna M<sup>2</sup>, Pacheco P<sup>3</sup>, Martínez-Gómez M<sup>2,3</sup>  
y Cuevas E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala

<sup>2</sup>Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala

<sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala,  
s/n, carretera Tlaxcala-Puebla Km 1.5, C.P. 90070.

Tel. 0442461325799, e-mail: faviola\_2104@hotmail.com

Las trompas de Falopio u oviductos son tubos pares que participan en el transporte de gametos, la preparación de los espermatozoides y la fecundación, ya que proveen las condiciones microambientales favorables. Si bien estas estructuras han sido muy estudiadas en diversos mamíferos, existe controversia en cuanto a las regiones que los conforman. En la coneja, modelo de estudio del presente trabajo, algunos autores describen cuatro regiones: infundíbulo, ámpula, istmo y útero-tubal. Otros mencionan la existencia de una región más que es la fimbria, mientras que otros la incluyen como parte del infundíbulo. Otros agrupan al infundíbulo con el ámpula asumiendo características similares. Algunos más se refieren a la unión istmo-ampular como la zona de transición entre ambas regiones sin describir sus características. Como podemos ver no existe un acuerdo general en la regionalización del oviducto, ni en los límites entre las regiones. En el presente trabajo delimitamos las regiones del oviducto de la coneja basándonos en sus características histológicas. **METODOLOGÍA.** Se utilizaron conejas adultas nulíparas de la raza chinchilla (n=4), cuyos oviductos fueron procesados, cortados y teñidos con tricrómica de Masson. Se tomaron fotografías cada 1500  $\mu\text{m}$  y se observaron las características histológicas. Posteriormente, se midió el grosor de las capas epitelial y muscular, y se cuantificó la proporción de células ciliadas y secretoras a lo largo del oviducto. Las mediciones realizadas fueron comparadas entre regiones con la prueba de Kruskal Wallis. **RESULTADOS.** Análisis cualitativo. De acuerdo a las características histológicas se distinguieron cinco regiones, desde el ovario hasta el útero: a) fimbria, porción no circular con prolongaciones largas de epitelio principalmente ciliado y sin musculatura lisa; b) infundíbulo, porción circular entreabierto con epitelio predominantemente ciliado y una capa delgada de fibras musculares con distribución circular; c) ámpula, epitelio plegado con predominio de células ciliadas y una capa delgada de fibras musculares con distribución circular; d) istmo, epitelio con pliegues pequeños predominantemente secretor y doble capa

muscular (una longitudinal interna y una circular externa); y e) útero-tubal, lamina propia gruesa con presencia de cavernas, epitelio con pliegues anchos de escasa altura, doble capa muscular (una longitudinal interna y una circular externa) y una capa serosa con gran número de vasos sanguíneos. Análisis cuantitativo. El grosor de la capa epitelial fue similar a lo largo del oviducto. Aunque se encontró una mayor proporción de células ciliadas en la región del ampulla en comparación con el istmo, caso contrario de las células secretoras. El grosor de la capa muscular fue significativamente menor a nivel del ampulla e infundíbulo, y mayor a nivel de istmo y región útero-tubal. **CONCLUSIÓN.** Si es posible delimitar las distintas regiones del oviducto. A pesar de ello, recomendamos, para posteriores estudios, enfocarse a la porción central de cada región para evitar las zonas de transición entre una región y otra. La adecuada regionalización del oviducto es necesaria para mejorar el análisis de los efectos de fármacos, hormonas o condiciones patológicas en esta estructura. Proyecto financiado por CONACyT (106226 a C.E, 367145 a P.F y 367041 a A.A).

León, Guanajuato, del 10 al 14 de septiembre, 2011



## ¿ES LA FECUNDACIÓN AFECTADA POR EL HIPOTIROIDISMO? EFECTO SOBRE LA MUSCULATURA LISA DEL OVIDUCTO

Anaya-Hernández A<sup>1</sup>, Pedrero-Badillo F<sup>1</sup>, Luna M<sup>2</sup>, Jiménez I<sup>3</sup>, Pacheco P<sup>4</sup>, Martínez-Gómez M<sup>2,4</sup> y Cuevas E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala

<sup>2</sup>Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala

<sup>3</sup>Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional

<sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, s/n, carretera Tlaxcala-Puebla Km 1.5, C.P. 90070.

(arena\_cs@hotmail.com; 044 246 122 44 62)

En años recientes, se ha propuesto que las hormonas tiroideas (triyodotironina, T3, y tetrayodotironina, T4) participan en los procesos reproductivos (ovulación e implantación del embrión). Ya que mujeres con deficiencia de dichas hormonas (hipotiroidismo) presentan falta de ovulación, abortos espontáneos e infertilidad. En lo que se refiere a la fecundación, ésta se lleva a cabo en las trompas de Falopio u oviductos, requiriéndose tanto de las secreciones de las células epiteliales como de la contracción de la capa muscular para el transporte de gametos, la preparación de los espermatozoides y las primeras etapas de división del cigoto. Se desconoce si las hormonas tiroideas pudieran afectar alguno de los procesos antes mencionados. En ratas, previa tiroidectomía, el hipotiroidismo reduce el grosor de la capa muscular del oviducto, sugiriendo la afectación del proceso de fertilización. Sin embargo, dicho estudio presenta el inconveniente de que la extirpación de la glándula tiroidea puede afectar la síntesis de la hormona paratiroidea y los niveles de calcio. Es conocido que estos últimos regulan tanto la secreción vesicular de las células epiteliales como la contracción de la musculatura lisa, por lo que es discutible si los efectos encontrados son exclusivamente consecuencia de la disminución de los niveles de hormonas tiroideas. Por ello, en el presente estudio analizamos el efecto del hipotiroidismo farmacológico sobre el grosor de las capas epitelial y muscular del oviducto de la coneja. **METODOLOGÍA.** Se utilizaron dos grupos de conejas adultas nulíparas: control (n=4) y con inducción de hipotiroidismo (n=4, administración oral de Metimazol al 0.02% durante 30 días). Al término del tratamiento, se sacrificaron ambos grupos. Se cuantificaron los niveles de T3 y T4, totales y libres, en plasma mediante la técnica de quimioluminiscencia. En cortes de oviductos teñidos con tricrómica de Masson, se cuantificó el grosor de las capas epitelial y muscular, la proporción de células ciliadas y secretoras, así como el área total del oviducto (incluye capa muscular, capa epitelial y lumen). Las mediciones se compararon con la prueba U de Mann Whitney. **RESULTADOS.** En comparación con los animales controles, las hembras tratadas con Metimazol mostraron: a) niveles menores de T3 libre (U=3, P=0.01); b) un grosor similar de la capa epitelial a lo largo del oviducto; c) una mayor proporción de células secretoras y menor proporción de células ciliadas (U=2, P=0.04) en la región del ámpula; d) un menor grosor de la capa muscular en las regiones de ámpula (U=0, P=0.009), istmo (U=2, P=0.04) y útero-tubal (U=1, P=0.03); y e) un área total similar. **CONCLUSIÓN.** El tratamiento con Metimazol fue efectivo para inducir hipotiroidismo. Nuestros resultados sugieren que el hipotiroidismo afecta el proceso de fertilización, ya que reduce el grosor de la capa muscular (efecto previamente reportado en animales tiroidectomizados) y modifica la proporción de células epiteliales. Proyecto financiado por CONACyT (367041 a A.A., 367145 a P.F. y 106226 a C.E).

León, Guanajuato, del 10 al 14 de septiembre, 2011

## Efecto del hipotiroidismo sobre la capa epitelial del oviducto de la coneja nulípara



Pedrero-Badillo F<sup>1</sup>, Anaya-Hernández A<sup>1</sup>, Carrillo-Portillo Y<sup>1</sup>, Nicolás-Toledo L<sup>2</sup>, Martínez-Gómez M<sup>2,3</sup> y Cuevas E<sup>2</sup> (avalado por Margarita Martínez-Gomez).

<sup>1</sup>Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala; <sup>2</sup>Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala; <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

En años recientes, las hormonas tiroideas (triyodotironina, T3 y tetrayodotironina, T4) han sido involucradas en procesos reproductivos. Las mujeres con deficiencia de hormonas tiroideas (condición denominada hipotiroidismo) presentan alteraciones reproductivas tales como: ciclos menstruales irregulares, anovulación, abortos e infertilidad. En animales de laboratorio con hipotiroidismo (inducido por tiroidectomía) se ha reportado un mayor número de folículos atrésicos (disfuncionales); así como un menor grosor del endometrio del útero y de la capa epitelial y muscular de los oviductos. Sin embargo, durante la tiroidectomía también se extrae la glándula paratiroides, por lo que se desconoce si los efectos reportados son exclusivos de la falta de hormonas tiroideas. Dado que las trompas de Falopio u oviductos participan en el transporte de gametos, la preparación de los espermatozoides, la fecundación y las primeras etapas de división celular del cigoto, es importante corroborar si el hipotiroidismo altera las características histológicas de dicha estructura reproductiva. Previamente, ya reportamos que el hipotiroidismo farmacológico (tratamiento con Metimazol por un mes) no afecta las características histológicas de la capa muscular del oviducto en conejas adultas nulíparas, pero desconocemos sus efectos en la capa epitelial. **OBJETIVO.** Determinar los efectos del hipotiroidismo farmacológico en las características histológicas del epitelio oviductal de conejas adultas nulíparas. **RESULTADOS.** En comparación con las conejas controles, las hembras tratadas tuvieron: a) niveles bajos de T3 y T4, b) niveles altos de la hormona estimulante de la tiroides, c) mayor peso de la glándula tiroides, d) mayor proporción de células ciliadas en la región del ámpula, e) mayor longitud de las células ciliadas en las regiones istmo, ámpula e infundíbulo, f) mayor longitud de las células secretoras en las regiones istmo e infundíbulo, g) menor proliferación celular en la región útero-tubal, y h) mayor área de los núcleos en la región del ámpula. **CONCLUSIÓN.** El hipotiroidismo farmacológico modifica diversas características histológicas del epitelio oviductal, lo que podría afectar los procesos reproductivos que se llevan a cabo en esta estructura.

*Proyecto financiado por CONACyT (EC 106226), becas CONACyT a FP 367145 y AA 367041.*

27-30 de junio de 2012. Pachuca, Hidalgo