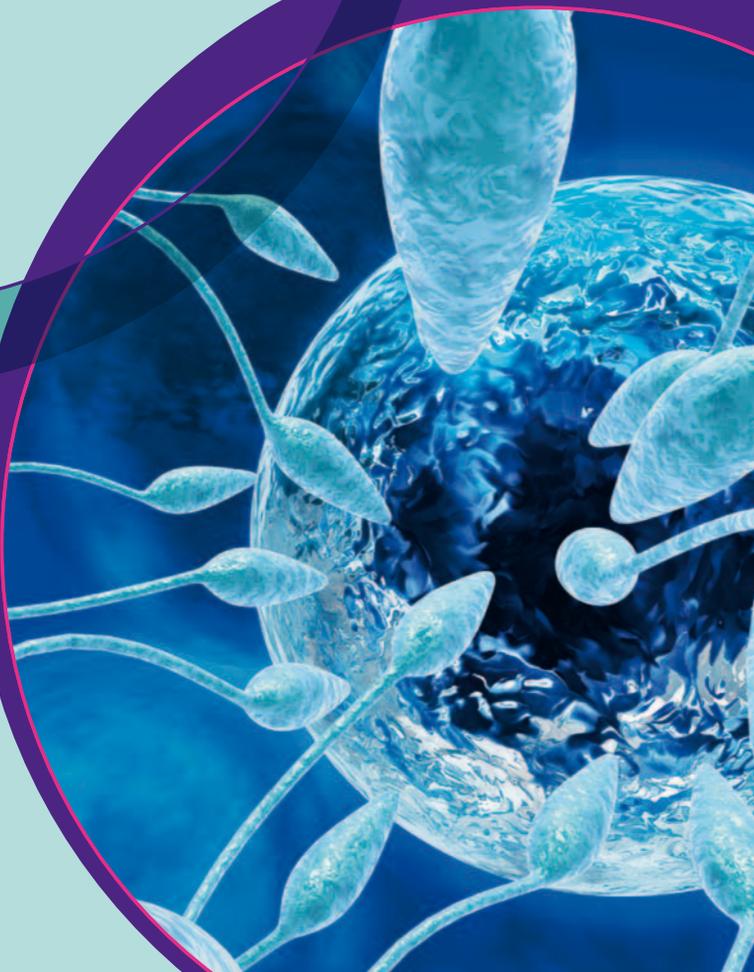


# Fisiología y fisiopatología de la LH

---



MERCK

# Índice

<b>1.</b>	<b>Introducción y comentarios generales</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Secreción de GnRH y gonadotropinas</b>	<b>4</b>
<b>2.1</b>	Fisiología de la secreción de GnRH y gonadotropinas	4
	Pulsatilidad de la GnRH	5
	Efectos de estimulación de la GnRH sobre la secreción de LH y FSH	7
	Puntos clave	8
<b>3.</b>	<b>Papel de la LH (y la FSH) en el desarrollo folicular</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	Estructura molecular de la LH	9
<b>3.2</b>	La LH y la FSH en las fases del desarrollo folicular	10
<b>3.3</b>	Actividad combinada <i>in vitro</i> de la FSH y la LH	14
	Puntos clave	15
<b>4.</b>	<b>LH circulante: evaluación y relevancia clínica</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	Ensayos para determinar la LH sérica	17
	Ensayo para determinar la LH sérica: cuestiones que siguen pendientes	19
<b>4.2</b>	Relevancia clínica de los niveles séricos de LH	20
	Variabilidad del patrón de pulsatilidad de la LH	20
	Perfiles de las isoformas de la LH	22
	Variantes de la subunidad beta de la LH	22
	Receptores de LH	23
	Puntos clave	24
<b>5.</b>	<b>Deficiencia grave de LH/FSH</b>	<b>25</b>
<b>5.1</b>	Causas de la deficiencia grave de LH/FSH	25
	Pacientes anovulatorias del grupo I de la OMS	29
	Deficiencia grave de LH/FSH iatrogénica, adquirida durante la reproducción asistida	31
	Protocolos con un agonista de la GnRH	32
	Protocolos con un antagonista de la GnRH	33
	Puntos clave	34
<b>6.</b>	<b>LH y hCG: fisiología diferente y distintas funciones</b>	<b>35</b>
<b>6.1</b>	Diferencias moleculares y funcionales	36
<b>6.2</b>	Acumulación en la sangre	37
<b>6.3</b>	Regulación por disminución de los receptores	37
<b>6.4</b>	LH frente a hCG: la ruta esteroideogénica	37
	Efectos <i>in vitro</i> de la combinación de LH o hCG con FSH	38
<b>6.5</b>	LH frente a hCG: señales proliferativas y proapoptóticas	39
<b>6.6</b>	Isoformas de la LH	40
<b>6.7</b>	Isoformas de la hCG	41
<b>6.8</b>	Información clínica de la diferente acción biológica de la LH y la hCG en la fase de desarrollo folicular	42
	Puntos clave	45
	<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>46</b>



## CAPÍTULO UNO

## Introducción y comentarios generales

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres adultas con deficiencia grave de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) (Pergoveris® [folitropina alfa, lutropina alfa], Información para la prescripción en la UE, agosto de 2018).

Según la bibliografía, la falta de secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o su falta de acción, o cualquier alteración en la secreción de LH y FSH, pueden ocasionar la deficiencia de LH/FSH capaz de impedir la ovulación y causar infertilidad.<sup>1</sup>

Además, en las normas internacionales no se ha establecido un umbral de nivel sérico de LH/FSH que permita definir a las pacientes hipogonadotrópicas (pacientes con deficiencia grave de FSH y LH).<sup>1,2</sup>

La deficiencia grave de FSH y LH abarca diferentes subpoblaciones de pacientes, todas ellas caracterizadas por un bajo nivel de estradiol y una función ovárica alterada.<sup>3</sup> Este padecimiento puede ser:

- congénito
- adquirido
- funcional (transitorio)

En pacientes con deficiencia grave de LH/FSH de tipo adquirido o funcional, por lo general la secreción de GnRH se restablece una vez corregida la anomalía subyacente, y se reinicia el ciclo menstrual.<sup>3</sup>

La determinación de la gravedad de la deficiencia se basa en la evaluación de las pacientes y en el criterio del médico tratante.

## CAPÍTULO DOS

# Secreción de GnRH y gonadotropinas

*El funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es fundamental en el desarrollo y la regulación del sistema reproductivo humano. En las mujeres, el desarrollo folicular y la regulación del ciclo menstrual dependen en gran medida del funcionamiento de este eje.<sup>4</sup>*

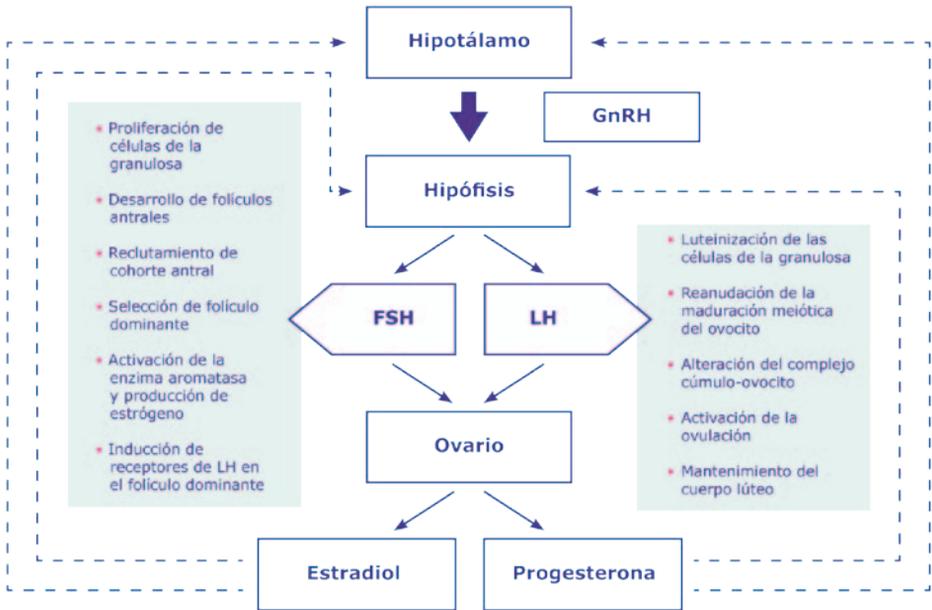
*La GnRH que segrega el hipotálamo estimula la producción de LH y FSH, que, a su vez, estimulan la foliculogénesis y la secreción de hormona esteroidea en los ovarios.<sup>4</sup> La LH y la FSH se liberan de manera más bien pulsátil, y no tanto en forma continua.<sup>5</sup>*

*La pulsatilidad de la GnRH regula el ciclo menstrual. En ausencia de una pulsatilidad funcional de la GnRH, las células gonadotropas de la hipófisis (glándula pituitaria) no son estimuladas y los ovarios permanecen durmientes. Los circuitos de retroalimentación positiva y negativa de las hormonas regulan la pulsatilidad de la GnRH y, por lo tanto, regulan también la secreción de LH y FSH; esta secreción varía a lo largo de las diferentes fases del ciclo menstrual.<sup>6</sup>*

## 2.1 Fisiología de la secreción de GnRH y gonadotropinas

La GnRH es el regulador clave del eje reproductivo, también denominado eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La secreción pulsátil de GnRH determina el patrón de pulsatilidad de la secreción de FSH y LH, que, a su vez, regula la función endocrina y la maduración de los gametos en las gónadas (Figura 1).<sup>4</sup>

La GnRh se produce en neuronas hipotalámicas especializadas en la secreción de esta hormona. Los cuerpos celulares se localizan en el área preóptica medial y en el núcleo arqueado/infundibular del hipotálamo, formando una red neuronal con proyecciones hacia la eminencia media. La GnRH es secretada desde la eminencia media hasta los capilares fenestrados de la circulación portal y es transportada a la hipófisis anterior.<sup>4</sup> Debido a la ubicación conjunta de las neuronas de GnRH y de otros reguladores centrales, la red de la GnRH está sometida a la influencia de una amplia gama de estímulos neuroendocrinos y metabólicos.<sup>8</sup>



**Figura 1.** El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la regulación hormonal de la ovulación.

La GnRH secretada por las neuronas hipotalámicas estimula la secreción de LH y FSH, que, a su vez, estimula la secreción gonadal de los esteroides sexuales estradiol y progesterona. En un circuito clásico de retroalimentación negativa, los esteroides sexuales inhiben la secreción de GnRH y, al parecer, también ejercen efectos negativos directos en las gonadotropinas. Flechas completas: retroalimentación positiva. Flechas punteadas: retroalimentación negativa. Adaptado de Ghuman, 2015.<sup>7</sup>

## Pulsatilidad de la GnRH

**La LH y la FSH se liberan más bien en forma pulsátil y no tanto en forma continua.**

Las neuronas de GnRH poseen una pulsatilidad eléctrica intrínseca. Las neuronas de GnRH coordinan su actividad, pero no se ha aclarado del todo el mecanismo preciso a través del cual llevan a cabo dicha coordinación.<sup>9,10</sup> La actividad eléctrica episódica y de unidades múltiples que se observa en el hipotálamo medial-basal está correlacionada con la liberación de LH, y esto sugiere que el "generador de pulsaciones de la GnRH" está anatómicamente ubicado en el hipotálamo medial-basal –o, por lo menos, está estrechamente relacionado con este en términos neurológicos y hormonales.<sup>11,12</sup>

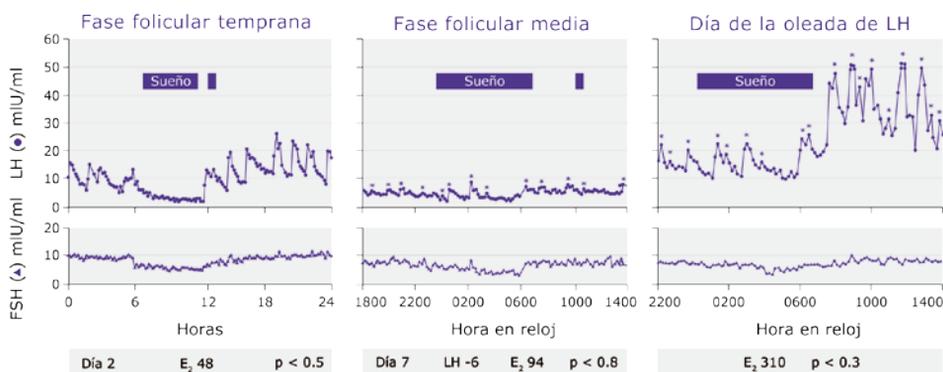
La LH y la FSH se liberan de manera pulsátil.<sup>4</sup>

La importancia de la pulsatilidad de la GnRH en la secreción de LH y FSH se demostró por primera vez en los macacos *Rhesus*, ya que en estos monos la secreción de GnRH se podía abolir mediante radiofrecuencia hipotalámica. En estos animales, la

administración pulsátil de GnRH restablecía la secreción de gonadotropinas, mientras que la administración continua de GnRH solo permitía obtener una respuesta transitoria. Además, al pasar de la administración continua a la administración pulsátil de GnRH se restablecía la secreción de gonadotropinas.<sup>13</sup>

El patrón de secreción de LH cambia en las diferentes fases del ciclo menstrual.<sup>16</sup>

Los antiseros contra la GnRH eliminan las pulsaciones de LH;<sup>14,15</sup> el restablecimiento de estas pulsaciones cuando se administran análogos de la GnRH sugiere que la pulsatilidad subyacente de GnRH determina las pulsaciones de LH.<sup>5</sup> En las mujeres se encontró que la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de LH se asociaban con el ciclo menstrual (Figura 2).



**Figura 2.** Secreción pulsátil de LH y FSH en una mujer con ciclo reproductivo normal.

Adaptado de Crowley *et al.*, 1985.<sup>6</sup>

De hecho, durante la fase folicular temprana, las pulsaciones se presentaban cada una o 2 horas, y se iban acercando hasta unirse al final en una oleada continua, a la mitad del ciclo, mientras que la frecuencia de las pulsaciones se reducía cada 4 horas durante la fase lútea.<sup>5</sup> En resumen, la cantidad de LH en circulación, que es regulada por la pulsatilidad de la GnRH, varía en las diferentes fases del ciclo menstrual, modulando así el desarrollo folicular.

## Definición

**Hipopituitarismo:** trastorno poco común en el que la hipófisis (glándula pituitaria) deja de producir una o más de sus hormonas, o no las produce en cantidad suficiente.

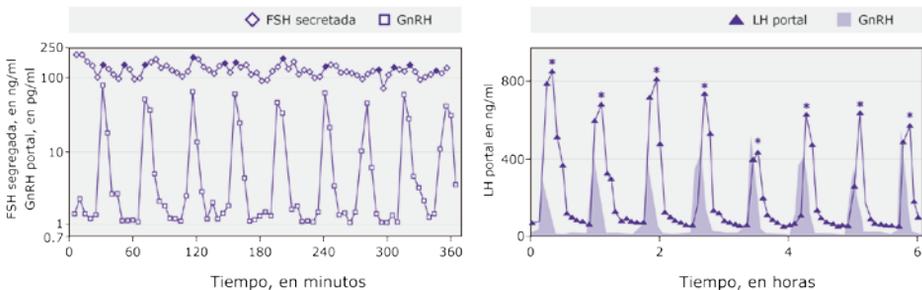
## Efectos de estimulación de la GnRH sobre la secreción de LH y FSH

El efecto de estimulación que la GnRH ejerce sobre la secreción de LH difiere del que ejerce sobre la secreción de FSH, en términos de frecuencia y de patrón. Aunque la LH y la FSH se almacenan en las mismas células hipofisarias en forma de gránulos, la cantidad liberada de cada una de estas gonadotropinas varía en respuesta a ciertos cambios fisiológicos (Figura 3).<sup>17</sup>

En las mujeres, el patrón de pulsatilidad de la FSH es más irregular que el patrón de pulsatilidad de la LH. De hecho, este último está estrechamente relacionado con la pulsatilidad de la GnRH y con los diferentes efectos de estimulación de la GnRH.<sup>4</sup>

Además, se ha observado que en ovejas sometidas a ooforectomía, tratadas con antisero contra la GnRH, la secreción pulsátil de LH se mostraba totalmente inhibida (a las 24 horas ya no se podía detectar LH), mientras que la concentración de FSH iba bajando lentamente y permanecía presente en niveles detectables.<sup>14</sup>

La cantidad de FSH y LH liberada varía en respuesta a los cambios fisiológicos.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Diferente almacenamiento y distinta respuesta a los estímulos de la LH y la FSH. Adaptado de Padmanabhan *et al.*, 1997.<sup>18</sup>

La LH y la FSH, juntas, regulan el desarrollo y la función de las gónadas.<sup>19</sup>

Además, a diferencia de la LH –que es segregada principalmente de manera pulsátil–, la FSH se segrega a través de una vía constitutiva, lo cual sugiere que quizás haya algún otro mecanismo o factor que controla los episodios no asociados con la GnRH y los componentes basales de la secreción de FSH.<sup>18,20</sup> El papel que desempeñan las subpoblaciones de células gonadotropas, que presentan respuestas diferentes a la GnRH o tiempos diferentes de respuesta, también puede tener que ver con las diferencias en la secreción de LH y de FSH.<sup>17</sup>

## Puntos clave

- El desarrollo folicular y la regulación neuroendocrina del ciclo menstrual dependen en gran medida del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.<sup>4</sup>
- La GnRH, que es secretada por las neuronas de GnRH en el hipotálamo, estimula la secreción de LH y la producción y liberación de FSH en la hipófisis anterior.<sup>4</sup>
- La secreción de LH y FSH es regulada por el patrón de pulsatilidad de la GnRH y varía durante las diferentes fases del ciclo menstrual.<sup>6</sup>
- Los efectos estimuladores que la GnRH ejerce sobre la secreción de LH y de FSH no son idénticos. La secreción de FSH es más irregular que la secreción de LH, y la secreción de esta última está estrechamente relacionada con la pulsatilidad. Además, tanto los diferentes efectos de estimulación que ejerce la GnRH como otros factores, incluido el almacenamiento de las gonadotropinas, podrían influir en la secreción de LH y FSH.<sup>6</sup>
- Los gránulos de LH y FSH se almacenan en las células gonadotropas y se secretan en forma diferente, dependiendo de la respuesta de la subpoblación de células gonadotropas a los estímulos de la GnRH.<sup>18</sup>
- La LH y la FSH estimulan la foliculogénesis y la secreción de hormona esteroidea en los ovarios.<sup>21,22</sup>

## CAPÍTULO TRES

## Papel de la LH (y la FSH) en el desarrollo folicular

*En los seres humanos, la LH y la FSH desempeñan un papel fundamental en la regulación de la gametogénesis. En las mujeres en edad fértil, el desarrollo folicular progresa gracias a la regulación dirigida por la FSH, la LH, los factores de crecimiento y las hormonas esteroideas.<sup>4</sup>*

*La FSH estimula el desarrollo y la maduración de los folículos del ovario, mientras que la LH también estimula la secreción de esteroides sexuales, además de participar en el desarrollo y la maduración folicular.<sup>19,21</sup>*

*En el ovario, los receptores de LH se expresan en las células de la teca y de la granulosa, desde las fases iniciales del ciclo del desarrollo folicular. La LH estimula la síntesis de andrógenos en las células de la teca (sobre todo de androstenediona) y media las señales de proliferación en las células de la granulosa, expresando al mismo tiempo los receptores de FSH (FSHR) y de LH/hCG (LHCGR).<sup>21,22</sup> La LH también induce la luteinización de las células de la granulosa y la síntesis de progesterona, además de garantizar el mantenimiento del cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo menstrual.<sup>21</sup> Además, el folículo preovulatorio debe ser expuesto y responder a niveles adecuados de LH y FSH, de manera que el cuerpo lúteo pueda segregar grandes cantidades de progesterona a lo largo de su intervalo de vida normal.*

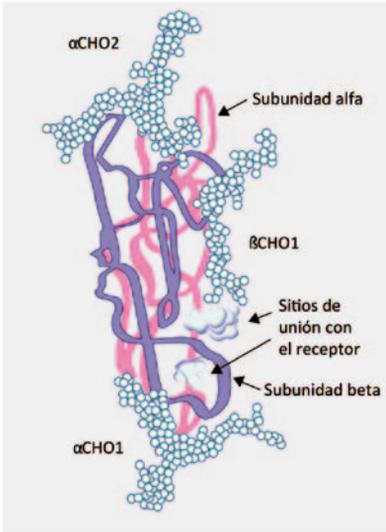
*Así, pues, las concentraciones de LH y FSH varían en las distintas fases del ciclo menstrual, reflejando los diferentes roles y acciones sinérgicas de la LH y la FSH que se requieren para garantizar un crecimiento y una maduración folicular normales.<sup>19</sup>*

### 3.1 Estructura molecular de la LH

La molécula de LH consta de dos subunidades (alfa y beta) que están unidas de forma no covalente. La subunidad alfa de la LH es idéntica a la de la FSH, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hCG, y contiene 92 aminoácidos. La subunidad beta de estas moléculas varía y confiere la especificidad hormonal. La LH tiene una subunidad beta con 121 aminoácidos, y es la responsable de la interacción con el receptor de LH (Figura 4).<sup>23</sup>

La glucosilación, que es el resultado de la unión de las fracciones de carbohidratos para la formación de heterodímeros, es fundamental para el espectro diferencial de cargas, la bioactividad y la vida media de la LH.<sup>24,25</sup>

Además, la actividad biológica de la LH está sujeta a la influencia del agregado, ya sea de ácido siálico (sialilación) o, bien, de un grupo sulfónico (sulfonación), a las



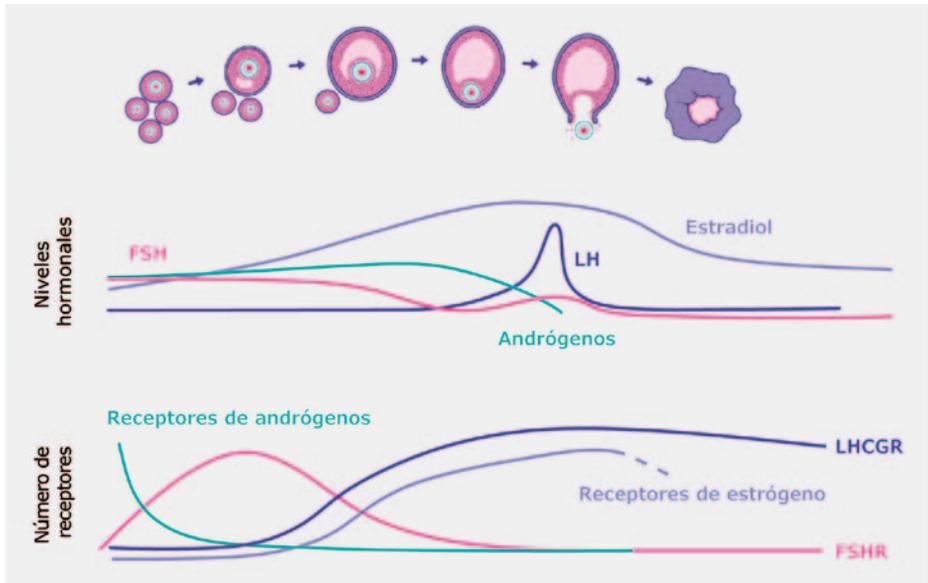
fracciones de carbohidratos.<sup>23,24</sup> La subunidad beta de la LH solo cuenta con un sitio para la glucosilación (Asn-30) y únicamente tiene uno o dos residuos del ácido siálico. La LH endógena tiene una vida media corta.<sup>24,26</sup>

**Figura 4.** Molécula de la hormona luteinizante.

La LH es una glicoproteína con dos subunidades, la subunidad alfa (color rosa), que es similar a la de la FSH y la hCG, con dos sitios de unión de carbohidratos, y la subunidad beta (color morado), con un solo sitio de unión de carbohidratos. Las estructuras redondas de color morado claro representan a las cadenas de carbohidratos. Adaptado de Leão y Esteves, 2014.<sup>23</sup>

### 3.2 La LH y la FSH en las fases del desarrollo folicular

En las mujeres, el desarrollo folicular progresa gracias a la regulación dirigida por la FSH, la LH, los factores de crecimiento y las hormonas esteroideas (Figura 5).



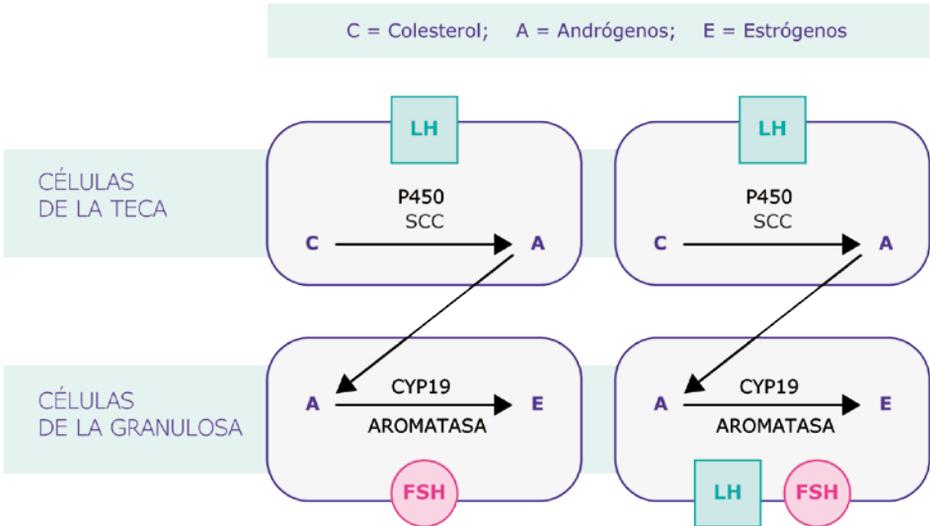
**Figura 5.** Cantidad de receptores y niveles hormonales en el ciclo menstrual normal de una mujer.

Adaptado de Marques *et al.* 2010.<sup>4</sup>

En la **fase folicular temprana**, los niveles séricos de LH son relativamente bajos y, por lo general, se consideran suficientes para mediar la síntesis de androstenediona en las células de la teca.<sup>21,22</sup> Además, se observan niveles relativamente altos de FSHR en la superficie de las células de la granulosa, que también expresan niveles bajos de LHCGR;<sup>27</sup> esto sugiere que la interacción entre estos dos receptores<sup>28</sup> modula las señales de las gonadotropinas.<sup>19</sup> Así, pues, en las células de la granulosa se requiere una acción sinérgica, dependiente de la FSH y de la LH, para asegurar un crecimiento folicular correcto (Figura 6).

A lo largo de este proceso, las células de la teca siguen proporcionando un sustrato de androstenediona para la producción de estrógeno en las células de la granulosa, sustentando así el crecimiento folicular y la maduración/el metabolismo del ovocito.

En las células de la granulosa se requiere una acción sinérgica dependiente de la LH y la FSH para garantizar el crecimiento normal del folículo y su maduración.<sup>19</sup>



**Figura 6.** La FSH y la LH ejercen una acción sinérgica.

Los receptores de FSH están presentes exclusivamente en las células de la granulosa. Los receptores de LH están presentes tanto en las células de la teca como en las células de la granulosa. En respuesta a la LH, las células de la teca convierten el colesterol en andrógenos (testosterona y androstenediona). El CYP17 solo se expresa en las células de la teca, mientras que el CYP19 (aromatasa) solo lo hace en las células de la granulosa. Por lo tanto, los andrógenos deben ingresar a la capa granulosa para ser convertidos en estrógeno mediante la aromatización inducida por la FSH. Tanto la FSH como la LH actúan mediante la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPC). En la fase folicular tardía, la FSH induce la formación de receptores de LH en las células de la granulosa, que así adquieren la capacidad de responder a la LH. En las células de la granulosa, la LH favorece la acción de la FSH, aumentando la producción de estrógeno. Adaptado de Esteves y Alviggi, 2016.<sup>29</sup>

Al ir reduciéndose la liberación de FSH en la hipófisis y la expresión folicular de FSHR, los niveles de LH aumentan progresivamente, junto con el desarrollo folicular, para entrar a la etapa antral avanzada. En la última parte de esta etapa, el crecimiento folicular depende de las gonadotropinas y del estrógeno. Sin embargo, la producción de FSH y LH continúa, induciendo así señales proliferativas y apoptóticas en los folículos dominantes y atrésicos, respectivamente.<sup>21</sup>

En la fase folicular tardía, los LHCGR reemplazan por completo a los FSHR en las células de la granulosa del folículo dominante, e inducen tanto la ovulación como los cambios de estado metabólico necesarios para la luteinización, es decir, una producción masiva de progesterona dirigida exclusivamente por la LH.<sup>21</sup>

Durante la fase lútea, la LH mantiene la actividad esteroideogénica y al cuerpo lúteo. La LH induce específicamente una regulación por aumento de los factores de crecimiento que participan en la angiogénesis lútea, como el factor de crecimiento epidérmico vascular EGF-A,<sup>30,31</sup> así como la regulación por aumento de los ligandos del factor de crecimiento epidérmico (anfíregulina y epiíregulina) que, a su vez, modulan la apoptosis en las células de la granulosa luteinizadas y respaldan la supervivencia del cuerpo lúteo.<sup>32</sup> Además, la LH estimula la expresión de citoquinas que participan en la implantación del embrión<sup>33</sup> y, al parecer, afecta la receptividad del endometrio, independientemente de la función de los ovarios.<sup>34</sup>

Los LHCGR y FSHR interactúan en la superficie de la célula para modular las señales intracelulares de las gonadotropinas, a través de la acción sinérgica de la LH y la FSH, con el fin de asegurar un desarrollo folicular normal.<sup>21</sup>

---

En la fase folicular temprana, la LH induce la producción de andrógenos y mejora el reclutamiento folicular.

— ... —

En la fase folicular intermedia y tardía, la LH optimiza la esteroideogénesis y la liberación de factores de crecimiento, para regular la maduración final del folículo/ovocito (reanudación de la meiosis).

— ... —

En la fase lútea, la LH participa en la implantación mediante la regulación por aumento de los factores de crecimiento y la estimulación de la expresión de citoquinas que intervienen en la implantación del embrión.<sup>21</sup>

---

**Tabla 1. Papel que desempeña la LH en la foliculogénesis y en la fase lútea.**

Fases del ciclo	Acción de la LH	Impacto
Fase folicular temprana	<p>Inducción de la producción de andrógenos en las células de la teca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción de receptores de FSH en la capacidad de respuesta de las células de la granulosa ↑<sup>27,32</sup></li> <li>Acción sinérgica con crecimiento de IGF-1 ↑<sup>30,35</sup></li> <li>Mayor capacidad de reclutamiento de folículos antrales y preantrales †</li> </ul>	Reclutamiento folicular (cantidad de ovocitos)
Fase folicular intermedia y tardía	<p>Expresión de receptores de LH en las células de la granulosa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de actividades de la granulosa que dependen de la FSH, incluidas la inducción de aromatasa y la liberación de factores de crecimiento (como IGF-1, EGF)<sup>30,32,35</sup></li> <li>Regulación de la maduración final del folículo/ovocito (reanudación de la meiosis)</li> <li>Optimización de la esteroidogénesis<sup>36,37</sup></li> </ul>	Competencia del ovocito (cantidad)
Fase lútea	<p>Apoyo en la supervivencia del cuerpo lúteo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regulación por aumento de los factores de crecimiento (p. ej. EGF-A vascular)<sup>30,32</sup></li> <li>Regulación por aumento de los ligandos del factor de crecimiento epidérmico (anfirregulina y epirregulina)<sup>30</sup></li> <li>Estimulación de la expresión de citoquinas que participan en la implantación del embrión<sup>33</sup></li> </ul>	Implantación (embarazo)

## Definiciones

**Apoptosis:** tipo de muerte celular en la cual una serie de pasos moleculares dentro de la célula conducen a su muerte. Es un método que el cuerpo emplea para deshacerse de las células innecesarias o alteradas. El proceso de la apoptosis puede estar bloqueado en las células cancerosas. También se denomina muerte celular programada.<sup>38</sup>

**Antiapoptótico:** algo que evita la apoptosis. La apoptosis es un tipo de muerte celular en la cual una serie de pasos moleculares dentro de la célula conducen a su muerte.<sup>38</sup>

Solo en el caso de un embarazo, la función del cuerpo lúteo es mantenida por la hCG del trofoblasto, y los niveles de LH disminuyen debido a la retroalimentación negativa que ejercen las altas concentraciones de progesterona en el hipotálamo y la hipófisis. Por lo tanto, desde el punto de vista fisiológico, la actividad esteroidogénica de la LH en el ovario no es reemplazada por la hCG sino hasta este momento.<sup>21</sup>

La actividad esteroidogénica de la LH en el ovario es reemplazada por la hCG solo en caso de embarazo.

### 3.3 Actividad combinada *in vitro* de la FSH y la LH

Los estudios *in vitro* confirmaron la acción sinérgica de la FSH y la LH. La FSH modula la acción de la LH *in vitro*, lo cual concuerda con sus funciones fisiológicas.<sup>39,40</sup> De hecho, la FSH actúa sobre la proliferación folicular, mientras que la LH ejerce efectos tanto proliferativos como apoptóticos durante la fase folicular y antes del desarrollo del trofoblasto.<sup>41</sup>

Casarini *et al.*<sup>21</sup> demostraron que el tratamiento conjunto con FSH y LH activaba la expresión de los genes *ERK1/2* y *AKT*, de AMPc y fosfo-CREB, así como la producción de progesterona y estradiol en las células luteinizadas de la granulosa humana (hGLC). La FSH no altera el efecto esteroidogénico de la LH en términos de activación de la ruta AMPc/PKA. Además, la FSH aumenta la fosforilación de ERK1/2 y AKT dependiente de la LH, pero no la fosforilación de CREB, por lo que induce efectos antiapoptóticos.

Estos datos demuestran que la LH, sola o en presencia de FSH, regula los efectos proliferativos y antiapoptóticos en la foliculogénesis, el crecimiento de las células de la granulosa, la activación de la ovulación y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo menstrual.<sup>41</sup>

La diferente actividad de modulación de la FSH sobre la acción de la LH y la hCG, *in vitro*, corresponde a las diferentes funciones fisiológicas de estas últimas.<sup>21</sup>

La LH, junto con la FSH, regula efectos proliferativos y antiapoptóticos como la foliculogénesis, el crecimiento de las células de la granulosa y la activación de la ovulación.<sup>41</sup>

**Tabla 2. Papeles que desempeñan la FSH y la LH.**

FSH	LH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación de las células de la granulosa</li> <li>• Desarrollo del folículo antral</li> <li>• Reclutamiento de cohorte antral</li> <li>• Selección del folículo dominante</li> <li>• Activación de la enzima aromataasa y producción de estrógeno</li> <li>• Inducción de receptores de LH en el folículo dominante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción de la producción de andrógenos</li> <li>• Luteinización de las células de la granulosa</li> <li>• Regulación de la maduración final del folículo</li> <li>• Alteración del complejo cúmulo-ovocito</li> <li>• Reanudación de la meiosis</li> <li>• Activación de la ovulación</li> <li>• Apoyo para la supervivencia del cuerpo lúteo</li> </ul>

### Puntos clave

- Los efectos fisiológicos de la LH y la FSH en el desarrollo folicular se reflejan en los modelos *in vitro*.<sup>41</sup>
- La LH y la FSH se segregan en respuesta a la pulsatilidad de la GnRH. El patrón de pulsatilidad varía a lo largo de las diferentes fases del ciclo menstrual.<sup>6</sup>
- La LH y la FSH desempeñan una función sinérgica, aunque diferente, en el desarrollo folicular.<sup>41</sup>
- La LH desempeña un papel central en el desarrollo y la maduración folicular, y se requiere para mantener la función del cuerpo lúteo durante la fase lútea.<sup>21</sup>
  - Durante la fase folicular inicial (o temprana), la LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca.
  - En la fase folicular de intermedia a tardía, la FSH induce la expresión de receptores de LH en las células de la granulosa del folículo en desarrollo.
  - Al madurar el folículo, este reduce su dependencia de la FSH gracias a la adquisición de receptores de LH y al aumento de su capacidad de respuesta a la LH.
  - La LH induce la luteinización de las células de la granulosa, la síntesis de progesterona y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo menstrual.
- Los estudios *in vitro* confirman **los efectos proliferativos y antiapoptóticos de la LH durante la fase folicular fisiológica *in vivo***. También confirman que la modulación de la maduración del folículo y la señalización para el crecimiento requieren de la sinergia entre la FSH y la LH.<sup>41</sup>

## La LH en la gametogénesis masculina

Las señales que transmiten la FSH y la LH también son fundamentales en la gametogénesis de los hombres. De hecho, estas hormonas ofrecen apoyo mecánico y endocrino en la producción del esperma, mediante su acción en las células de Sertoli y las células de Leydig, respectivamente. Entre los mamíferos, el control hormonal de la espermatogénesis y, en particular, su dependencia de la FSH o la LH, son funciones altamente específicas para cada especie,<sup>42</sup> aunque en todos los casos la testosterona sea un requisito esencial para que progrese la maduración de los gametos. La testosterona es producida por las células de Leydig cuando estas son estimuladas por la LH, y sustenta la función de las células de Sertoli y la progresión de la espermatogénesis.<sup>43</sup>

## CAPÍTULO CUATRO

## LH circulante: evaluación y relevancia clínica

*La alteración en los niveles, la actividad o ambos de la LH tiene que ver con diversos trastornos clínicos que difieren en términos de sus manifestaciones clínicas. Por lo general, las pacientes que presentan estas condiciones son infértiles o subfértiles. Los niveles insuficientes de LH o la actividad alterada de la LH pueden afectar la ovulación. Sin embargo, los niveles elevados de LH y andrógenos también se pueden asociar con ovulación irregular o una anovulación (síndrome de ovarios poliquísticos [SOP]).<sup>1,3</sup>*

*En la actualidad, no se dispone de pruebas estandarizadas que permitan determinar los niveles clínicamente relevantes de gonadotropinas en condiciones basales, o después de la estimulación con GnRH exógena. Además, algunos estudios han demostrado que los niveles séricos de LH pueden variar dependiendo de la prueba que se emplee. Otro problema es que, aunque los fabricantes de las pruebas proporcionen información normativa sobre sus métodos, los intervalos de normalidad de la LH deben ajustarse a cada paciente.<sup>1,44</sup>*

*Además, debido a la naturaleza misma del patrón de secreción de la LH, los umbrales para determinar si los niveles séricos de LH son "normales" deben considerar no solo la edad de la paciente y la etapa del ciclo menstrual en la que esta se encuentra, sino también otros factores, como el perfil de las isoformas de la LH, la variante beta de la LH y la eficiencia de los receptores de LH, que pueden verse alterados por mutaciones, polimorfismos y otros factores que influyen en los niveles circulantes de LH o en su eficacia. De hecho, se observó que en pacientes con amenorrea hipogonadotrópica, el patrón de secreción de LH no se podía distinguir del que presentaba casi una cuarta parte de las pacientes de control en la fase folicular temprana.<sup>45</sup>*

*Por todo lo anterior, las deficiencias patológicas de LH/FSH no se pueden definir mediante umbrales en los niveles séricos de LH.*

### 4.1 Ensayos para determinar la LH sérica

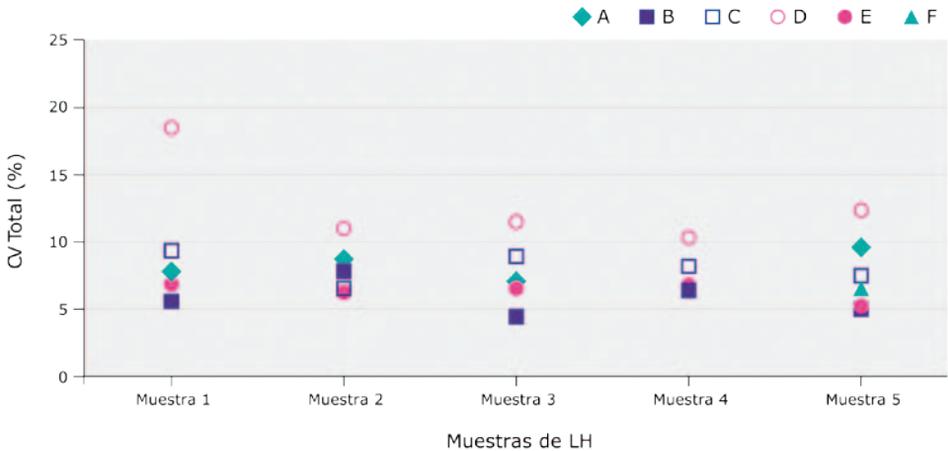
En la actualidad, casi todas las pruebas para medir los niveles séricos de LH consisten en inmunoensayos que utilizan anticuerpos con una gran afinidad por la molécula objetivo.

Radicioni *et al.* llevaron a cabo una evaluación externa de la calidad de varias plataformas automatizadas de ensayos multiplex que se usan para la medición de FSH, LH y testosterona, en 16 laboratorios. Entre los laboratorios encontraron un grado de congruencia de regular a fuerte en cuanto al desempeño analítico de los

inmunoensayos para FSH, LH y testosterona, pero los intervalos de referencia en el límite inferior de la sensibilidad del ensayo variaron ampliamente, incluso entre laboratorios que empleaban el mismo ensayo (Figura 7).<sup>44</sup>

Además, se debe observar que los intervalos de referencia para la LH y la FSH se tienen que ajustar según el sexo y la edad y, también, según la etapa de desarrollo y el período de fertilidad (Tabla 1).<sup>45-46</sup>

Los intervalos de referencia de la LH en el límite inferior de sensibilidad de la prueba variaron ampliamente, incluso entre laboratorios que usaban el mismo ensayo.<sup>44</sup>



**Figura 7.** Precisión analítica de los ensayos para la LH en 6 laboratorios. A-F: Métodos de ensayo. Los valores se expresan como coeficiente de variación (CV) total, en porcentaje.

Adaptado de Radicioni *et al.*, 2013.<sup>44</sup>

Los intervalos de referencia para la LH y la FSH se deben ajustar según el sexo, la edad y el período de fertilidad.<sup>21</sup>

**Tabla 3. Límites de concentración sérica de LH**

Etapa de desarrollo	Valor sérico de LH
Mujeres en edad prepuberal	0.0-4.0 UI/l
Mujeres no embarazadas, en edad fértil	Fase folicular: 0.0-0.2 UI/l Pico a la mitad del ciclo: 20.0-105.0 UI/l Fase lútea: 0.4-20 UI/l
Mujeres posmenopáusicas	15.0-63.0 UI/l
Hombres en edad fértil	1.8-12.0 UI/l

Modificado de Casarini *et al.*, 2018.<sup>21</sup>

## Ensayo para determinar la LH sérica: cuestiones que siguen pendientes

Aunque los fabricantes proporcionen la información normativa sobre sus métodos, los intervalos deben ajustarse de acuerdo con la población objetivo de pacientes. Otro problema en la aplicación clínica de los ensayos comerciales de alto rendimiento es que la mayor parte de los laboratorios no realiza validaciones externas mediante la calibración de los ensayos contra intervalos de referencia de hombres y mujeres que presentan una función reproductiva normal.<sup>47</sup> En cambio, la mayoría de los laboratorios usa los intervalos de referencia del fabricante del

ensayo, por lo general sin conocimiento suficiente sobre el origen y la validez de las poblaciones de referencia que recomienda el *Clinical and Laboratory Standards Institute*.<sup>47</sup>

*En resumen:*

- El diagnóstico clínico de los trastornos reproductivos de tipo endocrino se puede confundir, debido a factores tanto internos (metodología de los inmunoensayos) como externos (intervalos de referencia).<sup>44,47</sup>
- Los intervalos de normalidad deben establecerse tomando como referencia la metodología más exacta<sup>48</sup> y usando una estrategia sólida y estructurada, tal como lo recomienda el *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Reference Intervals and Decision Limits*.<sup>47,49</sup>

Los umbrales de LH sérica no definen las deficiencias patológicas de LH/FSH *per se*.

## 4.2 Relevancia clínica de los niveles séricos de LH

Además de las limitaciones metodológicas antes mencionadas, y de la variabilidad de la LH de acuerdo con la edad de la mujer y la etapa de su ciclo menstrual, no se ha podido establecer un umbral cuantitativo de LH sérica que permita determinar si hay una alteración patológica en el nivel de LH, definido como “deficiencia de LH”. De hecho, además de depender de las concentraciones de LH, la eficacia de la LH circulante puede depender de otros factores, como:

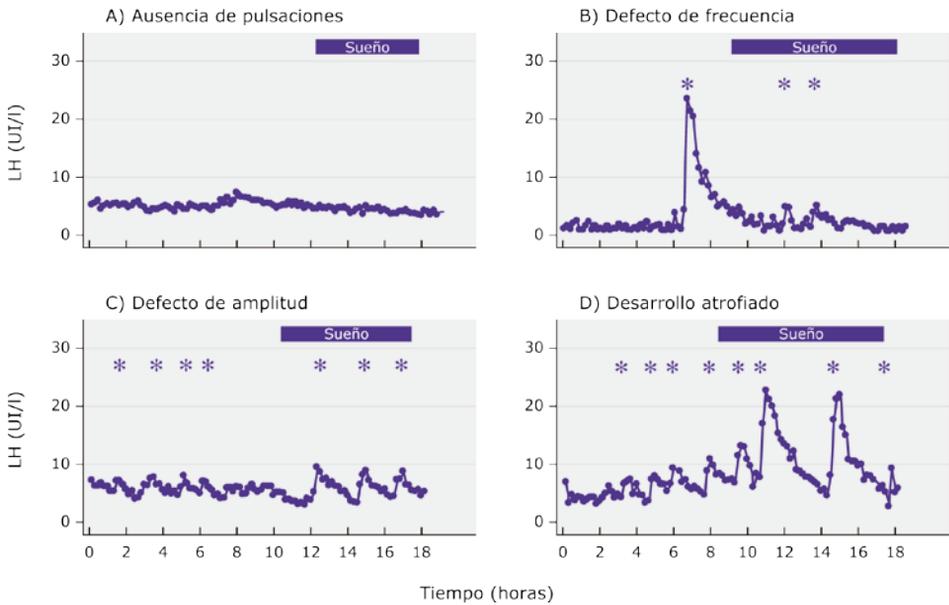
- el patrón de secreción de la LH (pulsatilidad)
- el perfil de las isoformas de la LH
- la variante beta de la LH
- los receptores de LH, cuyo efecto puede verse alterado por mutaciones, polimorfismos, el nivel de expresión, la dimerización de los receptores, la coexpresión de receptores de la FSH.<sup>25,50-52</sup>

### Variabilidad del patrón de pulsatilidad de la LH

Como se señaló anteriormente, la secreción de LH depende de la pulsatilidad de la GnRH. En un estudio con 40 mujeres que presentaban amenorrea hipogonadotrópica, se observó que el patrón de secreción de LH podía variar, desde la ausencia de pulsaciones hasta la presencia de defectos en la frecuencia y amplitud de las pulsaciones, o hasta aumentos en la secreción de LH durante el sueño (Figura 8). Las mujeres de este estudio fueron divididas en dos grupos: 19 tenían amenorrea primaria y 21 presentaban amenorrea hipogonadotrópica clínicamente diagnosticada. Ninguna de las pacientes, excepto una, presentaba pulsaciones de LH endógena (Figura 8A). La paciente que era la excepción mostró una sola pulsación de LH a lo largo de las 24 horas que duró el estudio. Sin embargo, en las pacientes con amenorrea hipogonadotrópica, la anomalía más común fue la reducción en la frecuencia de las pulsaciones de LH, que se observó en aproximadamente el 40% de estas pacientes (Figura 8B). En casi una cuarta parte de las pacientes con amenorrea hipogonadotrópica del estudio, el patrón de secreción de la LH no se podía distinguir respecto del patrón en las pacientes de control en la fase folicular temprana.<sup>45</sup>

Los estudios repetidos realizados en una mujer con amenorrea hipogonadotrópica, a lo largo de un período de 12 meses, revelaron diferencias notables en el patrón de secreción de LH durante el tiempo de duración del estudio,

El 25% de las pacientes con amenorrea hipogonadotrópica presenta un nivel de LH igual al nivel fisiológico que se mide al inicio de la fase folicular en las mujeres sanas.<sup>44</sup>



**Figura 8.** Patrones de secreción de GnRH en mujeres con amenorrea asociada con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Los asteriscos indican las pulsaciones de LH detectadas. (A) Ausencia de pulsaciones de LH endógena. (B) Frecuencia alterada en el patrón de secreción de la LH. (C) Reducción de la amplitud en el patrón de secreción de la LH. (D) Aumento de la pulsatilidad (atrofia del desarrollo) o patrón de secreción de LH asociado con el sueño, con aumento de las pulsaciones de la LH durante los períodos de sueño. Adaptado de Seminara *et al.*, 1998.<sup>45</sup>

que iban desde un patrón igual al de las mujeres control, hasta distintas anomalías en la frecuencia de las pulsaciones de LH.<sup>6</sup> Los cambios en el patrón de secreción de la GnRH a lo largo del tiempo podrían explicar la variabilidad considerable, tanto en los niveles séricos de gonadotropinas como en la respuesta a las maniobras de diagnóstico y clínicas, que se observa clínicamente en las mujeres con amenorrea hipogonadotrópica.<sup>45</sup>

En el hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) idiopático, los patrones de secreción de LH van desde la total ausencia de pulsaciones hasta patrones aparentemente normales (aunque esta normalidad sea inadecuada, debido a la pérdida de una retroalimentación negativa en relación con los esteroides sexuales).<sup>53,54</sup>

En las mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico, los patrones de secreción de LH van desde la total ausencia de pulsaciones hasta patrones aparentemente normales.<sup>45</sup>

## Perfiles de las isoformas de la LH

La LH varía a lo largo del ciclo menstrual en términos de vida media y bioactividad. Durante la fase folicular, el coeficiente actividad biológica-actividad inmunológica de la LH alcanza su pico, hacia la mitad del ciclo,<sup>55</sup> y este coeficiente llega a su nivel más bajo en la fase lútea. A la mitad del ciclo también se observa un pico en la sialilación y la sulfonación de la LH.<sup>56</sup> En este contexto, la sialilación prolonga la vida media de la LH, mientras que la sulfonación apresura la eliminación de proteínas.<sup>57</sup>

De manera similar, también se observan variaciones en la composición de la isoforma de la LH a lo largo del ciclo de vida reproductivo. Tal como ocurre en el caso de la FSH, en las mujeres jóvenes, después de la pubertad, las isoformas de la LH tienen vidas medias más cortas, pero muestran aumento de la potencia biológica, mientras que en las mujeres posmenopáusicas predominan las isoformas de la LH con vida media más prolongada.<sup>40</sup> Hacia la mitad del ciclo reproductivo se detectan en la sangre isoformas más básicas de la LH y la FSH, mientras que después de la menopausia se detectan isoformas más ácidas. Estos cambios en la carga pueden reflejar diferencias en el número de residuos con carga negativa de las gonadotropinas; la sulfonación de la LH se ve considerablemente disminuida hacia la mitad del ciclo reproductivo.<sup>25</sup>

Las isoformas de la LH son incluso más básicas en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y aumento ligero en la sialilación. En un estudio con mujeres que en la fase folicular temprana mostraban niveles séricos normales de FSH ( $< 10$  UI/l), mujeres con niveles séricos de FSH normales o en aumento, mujeres posmenopáusicas y mujeres con deficiencia ovárica prematura, la sulfonación de la LH aumentaba en la fase lútea, mientras que la sialilación de ambas hormonas, LH y FSH, era más elevada después de la menopausia.<sup>52</sup> Este hallazgo puede reflejar alteraciones en la composición de las isoformas de las hormonas secretadas por la hipófisis, que producen cambios en algunas de sus propiedades biológicas, por ejemplo, en su vida media.<sup>25</sup>

---

Los niveles de LH circulante y su eficacia también están sujetos a la influencia del perfil de las isoformas de la LH, la variante beta de la LH y la eficacia de los receptores de LH.<sup>25,50,51</sup>

---

## Variantes de la subunidad beta de la LH

La variante v-beta de la LH es una variante genética bastante común (se halla en el 7.1% de las mujeres de raza hispana en los EE.UU. y en el 41.9% de las mujeres de la Laponia finlandesa); es causada por dos cambios poli-

mórficos del gen en la subunidad beta que alteran la secuencia de los aminoácidos (Trp8Arg y Ile15Thr).<sup>58</sup> Es interesante observar que la LH v-beta se caracteriza por una señal extra de glucosilación en la subunidad beta, que al parecer añade una segunda cadena del lado de los oligosacáridos en la secuencia Asn13 de la proteína beta. Esta variación molecular influye en las propiedades farmacocinéticas de la LH v-beta, que muestra una alta actividad biológica *in vitro*, pero una vida media en la circulación significativamente más corta (26 minutos), en comparación con la vida media de la LH no mutada (48 minutos).<sup>50</sup>

---

El perfil de las isoformas de la LH difiere entre las mujeres jóvenes y las mayores. La LH de alta sialilación, que tiene una vida media más prolongada y menor actividad biológica en comparación con otras isoformas de la LH, se expresa sobre todo en las mujeres mayores.<sup>52</sup>

---

## Receptores de LH

También las mutaciones en el gen de los LHCGR, como podrían ser los polimorfismos sin consecuencias funcionales, la activación persistente o la inactivación crónica, pueden afectar los niveles plasmáticos de LH. La inactivación de los LHCGR, por ejemplo, produjo amenorrea en mujeres que presentaban características sexuales primarias y secundarias con desarrollo normal, aumento en los niveles de LH y FSH, así como niveles bajos de estradiol y progesterona. Estas mujeres no respondieron al tratamiento con hCG, lo cual confirma la mutación inactivante en el gen de los receptores de LH.<sup>51</sup>

---

La LH v-beta muestra una actividad biológica alterada.<sup>50</sup>

---

## Puntos clave

- Los niveles bajos de LH pueden ocasionar infertilidad, ya que pueden limitar la producción de esperma, alterar la ovulación o ambas.<sup>1</sup>
- Es imposible establecer un límite cuantitativo único en el nivel sérico LH que permita definir su deficiencia.<sup>21,44</sup>
- Los resultados de los ensayos séricos para determinar el nivel de LH varían mucho entre los diferentes laboratorios.<sup>44</sup>
- La concentración de LH y su eficacia están sujetas a la influencia de diversos factores, que incluyen los siguientes:
  - edad
  - patrón de secreción de LH (pulsatilidad)
  - perfil de las isoformas de la LH
  - variante beta de la LH
  - receptores de la LH.<sup>25,50-52</sup>

## CAPÍTULO CINCO

## Deficiencia grave de LH/FSH

*Se requiere de la secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo para iniciar y mantener el eje reproductivo en los seres humanos. La falta de secreción de GnRH o su falta de acción, o cualquier alteración en la secreción de LH y FSH, pueden ocasionar una deficiencia grave de LH/FSH capaz de impedir la ovulación y el desarrollo folicular y de causar así infertilidad.<sup>3,4</sup>*

*Los niveles de LH y su eficacia también están sujetos a la influencia del perfil de las isoformas de la LH, de la variante beta de la LH y de la eficiencia de los receptores de LH.<sup>25,50-52</sup>*

*No se pueden usar los límites de los niveles séricos de LH para definir una disfunción patológica de la LH/FSH, es decir, una deficiencia de LH.<sup>1,44</sup>*

*Las mujeres pueden presentar deficiencia de LH/FSH (mujeres hipogonadotrópicas) asociada con amenorrea, anovulación y, finalmente, gónadas pequeñas (hipogonadismo).<sup>3</sup> En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo I está constituido por pacientes anovulatorias con niveles bajos de estrógeno y niveles de gonadotropinas de bajos a normales. Este grupo incluye a las mujeres con amenorrea hipotalámica, HH e hipopituitarismo. Cabe observar que esta clasificación no abarca a todas las pacientes con deficiencia grave de LH/FSH.<sup>1</sup>*

*Debe destacarse que la clasificación de la OMS ni las normas en muchos países e internacionales<sup>1,2</sup> indican un nivel sérico específico de LH/FSH con el que se pueda definir a las pacientes hipogonadotrópicas.*

*Otros subgrupos con deficiencia grave de LH/FSH incluyen pacientes que presentan otras condiciones clínicas (por ejemplo, diabetes, anorexia y el uso de ciertos fármacos), que pueden ocasionar deficiencia, ya sea crónica o transitoria.<sup>3</sup>*

*Un tipo particular de deficiencia grave de LH /FSH es causado por los fármacos que se usan en la reproducción asistida, que son principalmente las pastillas anticonceptivas y los análogos de la GnRH empleados para la regulación negativa/inhibición.<sup>59</sup>*

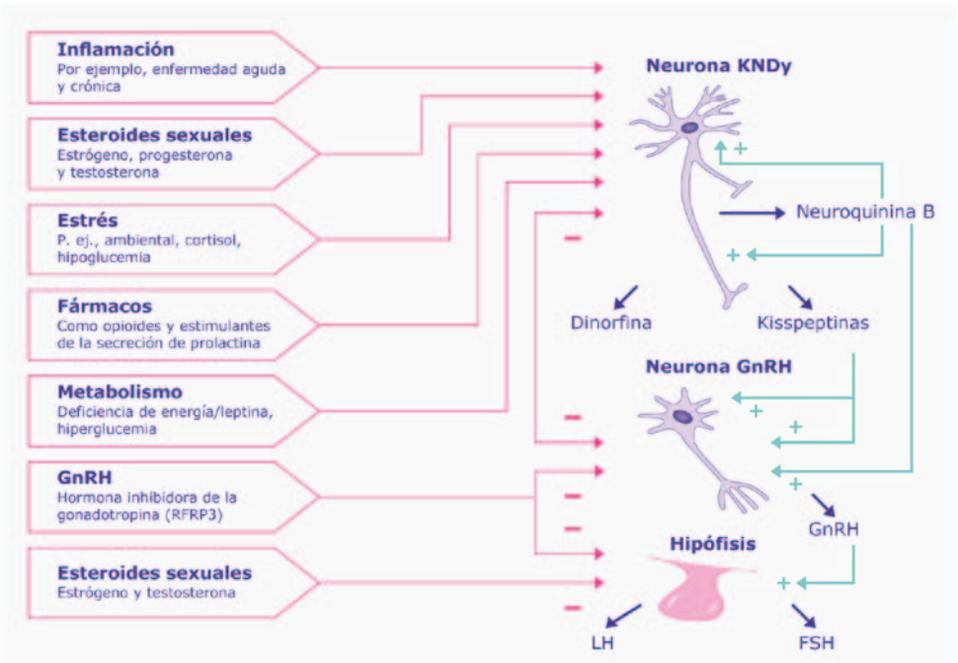
### 5.1 Causas de la deficiencia grave de LH/FSH

La deficiencia grave de LH/FSH puede ser congénita, adquirida o funcional (Tabla 4).

1. Las anomalías congénitas que llevan al HH no son frecuentes y, por lo general, se presentan a consecuencia de una alteración en la secreción de GnRH que ocurre, ya sea aislada (HH normosómico congénito [HHCn]) o asociada con anosmia (síndrome de Kallmann). En la última década, estos padecimientos se han aso-

ciado con una alta prevalencia de mutaciones en los receptores de GnRH y en las subunidades LH-b y FSH-b.<sup>60,61</sup>

2. La mayor parte de los casos de deficiencia grave de LH/FSH son de tipo adquirido y pueden deberse a una condición o trastorno crónico que afecta el eje hipotálamo-hipofisario, incluidos los tumores y los traumatismos encefálicos, o también el VIH y la diabetes (véase la Tabla 2).<sup>3</sup> Estos padecimientos pueden no ser reversibles.
3. Las formas funcionales de deficiencia grave de LH/FSH se caracterizan por un defecto transitorio en la secreción de GnRH. Este tipo de deficiencia grave suele presentarse en mujeres hipogonadotrópicas con amenorrea hipotalámica transitoria (AH). En mujeres susceptibles, la AH puede ser precipitada por factores como una pérdida significativa de peso, exceso de ejercicio o estrés.<sup>62,63</sup> También se ha podido identificar una predisposición a la AH. De hecho, en algunas mujeres con AH se han detectado variantes poco comunes de los genes asociados con el HHC.<sup>64</sup> Finalmente, algunos fármacos, incluidas las pastillas anticonceptivas y los análogos de la GnRH, son causas iatrogénicas del hipogonadotropismo.<sup>65-67</sup>



**Figura 9.** Regulación neurológica y endocrinológica de la secreción de GnRH/gonadotropinas. Adaptado de Marques *et al.*, 2000.<sup>4</sup>

En las pacientes con deficiencia grave de LH/FSH adquirida o funcional, por lo general la secreción de GnRH se reanuda una vez corregida la anomalía subyacente, y la menstruación se restablece.<sup>3</sup>

## Definiciones

**Deficiencia:** falta o escasez de una sustancia o elemento; condición caracterizada por la presencia de una cantidad o competencia inferior a lo normal o a lo necesario.<sup>68</sup>

**Deficiencia crónica:** deficiencia persistente o duradera de una sustancia o elemento necesario.

**Deficiencia transitoria:** deficiencia de una sustancia o elemento necesario, que no es permanente.

**Deficiencia adquirida:** deficiencia de una sustancia o elemento necesario, que no ha sido heredada ni está presente desde el nacimiento (no es congénita), sino que aparece después del nacimiento.

**Deficiencia congénita:** deficiencia de una sustancia o elemento necesario, que está presente desde el nacimiento y que puede o no ser heredada.

**Deficiencia funcional:** deficiencia caracterizada por la presencia de reservas adecuadas de una sustancia o elemento según los criterios convencionales, pero con una capacidad inadecuada o insuficiente para lograr los efectos clínicos normales.

**Tabla 4. Causas de la deficiencia grave de LH/FSH****Congénita**

- HH normosómico
- Síndrome de Kallmann
- HH idiopático que se manifiesta en la edad adulta
- Síndrome del eunuco fértil
- Hipoplasia adrenal congénita
- Defectos genéticos de las subunidades de la gonadotropina
- HH asociado con otras deficiencias de hormonas hipofisarias
- HH asociado con obesidad
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

**Adquirida**

- Tumores
  - Craneofaringiomas
  - Adenomas hipofisarios (por ejemplo: prolactinoma, tumor no funcional)
  - Germinoma, glioma, meningioma
- Trastornos infiltrativos
  - Sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis X
- Enfermedades crónicas
  - Diabetes tipo 1
  - Enfermedad renal en etapa terminal
  - VIH
- Traumatismo de cráneo
- Radioterapia
- Apoplejía hipofisaria

**Funcional**

- Ejercicio
- Dietas
- Esteroides anabólicos
- Terapia con glucocorticoides
- Narcóticos
- Tratamiento con análogos de la GnRH, pastillas anticonceptivas

Adaptado de Hayes *et al.*, 2000.<sup>3</sup>

## Definiciones

**Hipogonadismo:** disminución de la actividad funcional gonadal (testículos u ovarios), que puede ocasionar la disminución en la producción de hormonas sexuales.

**Hipogonadotropismo:** condición alterada ocasionada por la disminución en la producción de gonadotropinas, un grupo de hormonas que estimulan las partes del sistema reproductivo que producen y liberan óvulos de los ovarios o esperma de los testículos.

**Hipogonadismo hipogonadotrópico:** insuficiencia gonadal asociada con la reducción en la gametogénesis y la disminución en la producción de esteroides gonadales, debido a la reducción en la producción de gonadotropinas o la disminución en su acción.

## Pacientes anovulatorias del grupo I de la OMS

Las pacientes con deficiencia grave de LH/FSH pueden presentar anovulación. De acuerdo con la clasificación de la **anovulación** de la **OMS** (véase la Tabla 5), el **grupo I** está constituido por pacientes con niveles bajos de estrógeno y con niveles de bajos a normales de gonadotropinas. Cabe observar que esta clasificación no abarca a todas las pacientes con deficiencia grave de LH/FSH.

Como lo indica la *British Fertility Society*, las tres condiciones incluidas en la definición de las mujeres anovulatorias del grupo I de la OMS son: AH, HH e hipopituitarismo (HP) (Tabla 4).<sup>1</sup>

**La deficiencia congénita de GnRH o HH idiopático** se caracteriza por la presencia de amenorrea con concentraciones séricas bajas de FSH y LH, combinadas con concentraciones bajas de estradiol. El inicio y el mantenimiento del eje reproductivo dependen de la secreción pulsátil de GnRH. El HH idiopático es una consecuencia de la falta de pulsaciones episódicas de GnRH que, a su vez, ocasiona la ausencia total o parcial de secreciones de LH y FSH inducidas por la GnRH.<sup>3</sup> El HH asociado con anosmia se denomina "síndrome de Kallmann" y se estima que es una consecuencia de la alteración de la migración embrionaria de neuronas de GnRH desde la placoda nasal hasta su destino final, en el hipotálamo.<sup>69</sup> En las pacientes con HH idiopático y síndrome de Kallmann, se han identificado anomalías cromosómicas y mutaciones monogénicas.<sup>70</sup>

El HH también puede ser causado por tumores en el sistema nervioso central o en la hipófisis, enfermedades infiltrativas, infecciones, radioterapia en el cerebro/la hipófisis, apoplejía hipofisaria, traumatismo encefálico, tratamiento con fármacos

como los glucocorticoides o los narcóticos y quimioterapia. A diferencia de la AH, las pacientes con HH pueden presentar sobrepeso u obesidad.<sup>1</sup>

**El hipopituitarismo se refiere a la disminución en la secreción** de hormonas hipofisarias y puede ser ocasionado por tumores en la hipófisis o por el tratamiento contra estos. Otras causas conocidas son: tumores extrapituitarios, sarcoidosis, hemocromatosis y síndrome de Sheehan. Las manifestaciones clínicas del HP dependen de la causa, así como del tipo y el grado de insuficiencia hormonal.<sup>1</sup>

**La amenorrea hipotalámica** se caracteriza por ser una amenorrea secundaria, con niveles de bajos a normales de gonadotropinas y niveles bajos de estrógeno. Se encontró que, en esta enfermedad, la secreción de LH se ve más afectada que la secreción de FSH.<sup>71</sup> El exceso de ejercicio, la masa corporal muy magra, la pérdida de peso, las restricciones muy fuertes en la dieta, la anorexia o la bulimia nerviosa y las enfermedades crónicas pueden ocasionar AH.

**Tabla 5. Clasificación de la anovulación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

	Gonadotropinas	Estradiol
Grupo I de la OMS	Nivel bajo	Nivel bajo
Grupo II de la OMS	Nivel normal o bajo de FSH Nivel normal o alto de LH	Nivel normal
Grupo III de la OMS	Nivel alto	Nivel bajo

Modificado de Yasmin *et al.*, 2013.<sup>1</sup>

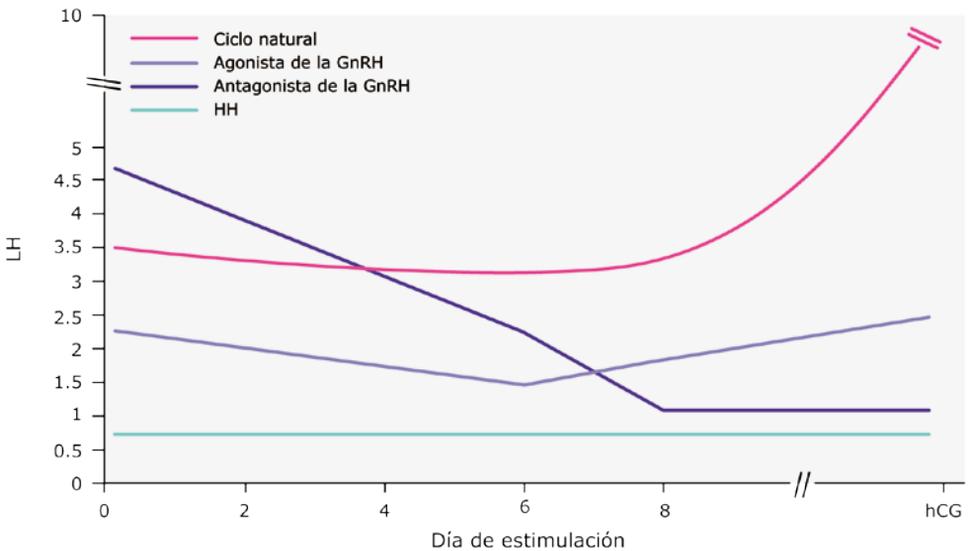
**Tabla 6. Grupo I de anovulación de la OMS**

Amenorrea	IMC	FSH	LH	E <sub>2</sub>	Signos en ultrasonido
AH Secundaria	Generalmente bajo	Nivel normal/bajo	Nivel bajo	Nivel bajo	Ovarios pequeños, quiescentes; MCO o a veces apariencia poliquística en un 30% a 50%
HH Primaria	-	Nivel bajo	Nivel bajo	Nivel bajo	Ovarios pequeños, difíciles de visualizar; útero pequeño; endometrio fino
HP Primaria/secundaria	-	Nivel bajo	Nivel bajo	Nivel bajo	Ovarios pequeños y útero pequeño

MCO, ovarios multiquisticos; PCO, ovarios poliquísticos. Modificado de Yasmin *et al.*, 2013.<sup>1</sup>

## Deficiencia grave de LH/FSH iatrogénica, adquirida durante la reproducción asistida

Durante los ciclos de la reproducción asistida, la estimulación del ovario se lleva a cabo con FSH recombinante (rFSH), en combinación con un análogo de la GnRH para evitar oleadas prematuras de LH. Los protocolos en los que se usa un agonista de la GnRH (GnRH-a) inducen a la desensibilización de la hipófisis que normalmente se inicia en la fase lútea, antes del ciclo de estimulación establecido, mientras que un antagonista de la GnRH induce la desensibilización a través de la regulación por disminución/inhibición de los receptores hipofisarios (Figura 10).<sup>59</sup>



**Figura 10.** En los ciclos naturales, las pulsaciones rápidas y persistentes de GnRH aumentan la LH, que, a su vez, estimula la secreción de  $E_2$  para culminar con la retroalimentación positiva del  $E_2$  y producir una oleada de LH a la mitad del ciclo.<sup>4</sup> En la estimulación ovárica controlada, el ambiente de LH endógena fue mayor en el protocolo con un antagonista de la GnRH que en el protocolo con un agonista de la GnRH. Sin embargo, las concentraciones séricas de LH aumentaron significativamente desde el día 6 hasta el día de la administración de hCG en las pacientes tratadas con un agonista de la GnRH, mientras que los valores del día 6 se redujeron en forma significativa cuando se usó el esquema del antagonista de la GnRH.<sup>72</sup> Información adaptada de Marques *et al.*, 2000, Hugues *et al.*, 2011, Kol *et al.*, 2014, Alviggi *et al.*, 2006.<sup>4,67,73,74</sup>

Por lo general, el aporte suplementario solo con rFSH es suficiente para un adecuado crecimiento del folículo y para su maduración, después de la fase de la regulación por disminución/inhibición.<sup>22,75</sup> Sin embargo, en algunos casos, los análogos de la GnRH pueden privar de LH a los folículos en crecimiento, en una fase en la cual la actividad de esta hormona es crucial y la rFSH por sí sola puede no

ser suficiente para inducir un adecuado desarrollo folicular una vez efectuada la regulación por disminución/inhibición de la GnRH hipofisaria.<sup>75-78</sup> En estos casos, los folículos ya podrían no ser mantenidos por la LH.<sup>74</sup>

## Definición

**Deficiencia iatrogénica:** deficiencia de una sustancia o elemento necesario, que se induce de manera inadvertida mediante un tratamiento clínico o por los procedimientos para el diagnóstico.

## Protocolos con un agonista de la GnRH

En los protocolos de estimulación ovárica se puede emplear un agonista de la GnRH (GnRH-a) para inducir la desensibilización de la hipófisis durante la fase de la regulación por disminución/inhibición del ciclo. El protocolo largo con un GnRH-a bloquea de manera reversible el funcionamiento de la hipófisis, impidiendo así una oleada prematura de LH, mediante la depleción de las gonadotropinas hipofisarias. Solo se administran gonadotropinas exógenas cuando se logra la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal inducida por el GnRH-a.<sup>73</sup>

En algunos casos, la administración de un GnRH-a puede producir un estado transitorio de hipopituitarismo iatrogénico y deficiencia grave de LH/FSH.<sup>74</sup> De hecho, después de la supresión hipofisaria hay un declive en las concentraciones de FSH (intervalo: 1.5 UI/l a 3.5 UI/l) y LH (intervalo: 0.5 UI/l a 2 UI/l).<sup>74</sup> Algunas veces, la concentración de LH baja a menos de 0.5 UI/l durante la estimulación, desde la etapa intermedia hasta la etapa tardía.<sup>74</sup> Lahoud *et al.* sugirieron que los cambios observados en el nivel de LH durante los protocolos largos con un GnRH-a (reducción del nivel sérico de LH de aproximadamente un 50% respecto del nivel en la etapa folicular de temprana a media) indicaban una deficiencia de LH que ocasionaba una reducción en la tasa de nacidos vivos.<sup>79</sup>

La administración de un GnRH-a puede causar un estado de hipopituitarismo iatrogénico transitorio y deficiencia grave de LH/FSH.<sup>74</sup>

Una caída en el nivel de LH del 50% o más, respecto de la fase folicular de temprana a intermedia, produce una reducción en la tasa de nacidos vivos.<sup>79</sup>

## Protocolos con un antagonista de la GnRH

La administración de un antagonista de la GnRH (GnRH-ant) induce rápidamente una profunda supresión hipofisaria.<sup>65,75,77</sup> En los estudios realizados para encontrar las dosis óptimas, se ha determinado cuál es la dosis de GnRH-ant capaz de generar la supresión adecuada de la LH para evitar una oleada prematura de LH endógena, pero manteniendo un nivel de LH endógena suficiente para lograr una maduración folicular adecuada.<sup>67,75</sup> Sin embargo, en algunas pacientes se ha informado la supresión excesiva de LH y FSH, lo cual ha causado deficiencias graves de LH y FSH de carácter transitorio.

Kol *et al.* encontraron que, después del tratamiento con un GnRH-ant, el 26% de las mujeres (n = 12) presentaba una supresión excesiva (el nivel de LH era del 37% respecto del nivel previo a la inyección del antagonista).

Estas pacientes también mostraron una reducción significativa en los niveles de estradiol durante las primeras 24 horas, después de la administración del antagonista.<sup>67</sup> Huirne *et al.* encontraron que, si los cambios en los niveles de LH durante la administración del GnRH-ant eran muy profundos, las posibilidades de lograr un embarazo clínico con el tratamiento estándar de estimulación de la FSH eran prácticamente nulas.<sup>75</sup>

El protocolo de estimulación ovárica que incluye el tratamiento con un antagonista de la GnRH induce una deficiencia grave de LH/FSH en aproximadamente el 26% de las pacientes.<sup>67</sup>

---

Durante la reproducción asistida, en la estimulación ovárica, puede haber una deficiencia grave de LH/FSH debido al tratamiento con análogos de la GnRH: ya sea un agonista o un antagonista.<sup>59</sup>

---

## Puntos clave

- La falta de secreción de GnRH o su falta de acción, o la alteración en la secreción de LH y FSH, pueden ocasionar una deficiencia grave de LH/FSH que puede ser congénita, adquirida o funcional.<sup>3</sup>
- El grupo I de mujeres anovulatorias, según la clasificación de la OMS, incluye tres condiciones: amenorrea hipotalámica, hipogonadismo hipogonadotrópico e hipopituitarismo.<sup>1</sup>
- No se ha establecido un umbral que permita definir la deficiencia grave de LH/FSH.<sup>1,2</sup>
- Un tipo particular de deficiencia grave de LH/FSH iatrogénica se adquiere durante el tratamiento con análogos de la GnRH, en la reproducción asistida.<sup>59</sup>
- El 26% (n = 12) de las pacientes tratadas con análogos de la GnRH presentó niveles de LH con supresión excesiva después de aplicar el protocolo con un antagonista de la GnRH.<sup>67</sup>

## CAPÍTULO SEIS

## LH y hCG: fisiología diferente y distintas funciones

La LH y la hCG son ampliamente reconocidas por los papeles que desempeñan en el crecimiento folicular, la ovulación y el mantenimiento del embarazo. En cambio, se ha ignorado por mucho tiempo la diferente fisiología de estas dos hormonas y sus distintas funciones.<sup>21</sup> La hCG es una molécula que solo está presente en los primates. De hecho, en otros modelos animales es imposible reconocer las diferencias entre la LH y la hCG una vez que se han unido a los mismos receptores de las células blanco. Esta diferencia en las moléculas ha llevado a resultados científicos ambiguos, cuando las actividades biológicas de la LH y la hCG se han estudiado en modelos que no son primates. Esto generó la creencia errónea de que las dos moléculas eran intercambiables en cuanto a su papel biológico.<sup>21</sup> Además, como su vida media es más prolongada, la hCG incluso se llegó a considerar preferible en la práctica clínica para conseguir una actividad similar a la de la LH.

Gracias a los avances tecnológicos, incluido el desarrollo de gonadotropinas altamente purificadas y recombinantes, quedó claro que estas hormonas no eran tan intercambiables como antes se suponía. La LH es segregada y sintetizada por la glándula pituitaria anterior, en respuesta a la secreción pulsátil de la GnRH por parte del hipotálamo, y participa en el desarrollo folicular;<sup>23</sup> en cambio, la hCG es producida por el embrión después de la implantación y se considera la hormona del embarazo.

La LH y la hCG actúan sobre los mismos receptores (LHCGR), aunque estimulan diferentes respuestas celulares y moleculares en las células blanco.<sup>21</sup>

La LH y la hCG ejercen efectos divergentes a lo largo de las cascadas de señalización. Además, las isoformas de estas dos hormonas poseen características únicas en términos de vida media y función biológica. Los datos de los estudios que se están llevando a cabo sugieren que estas diferencias tienen una relevancia funcional.

En resumen, las diferencias entre la LH y la hCG determinan distintos efectos fisiológicos en términos de:

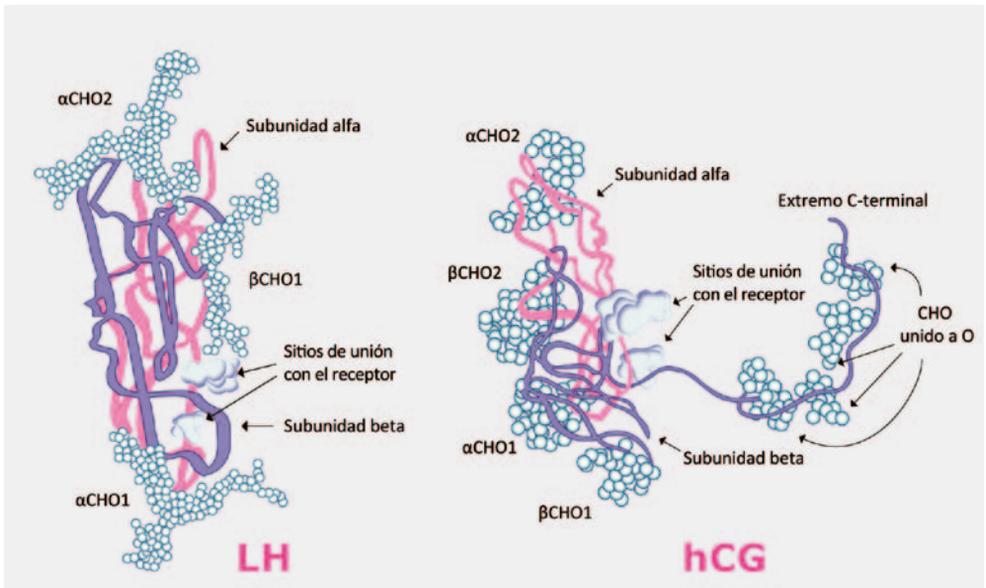
- regulación por disminución de los receptores
- LH y hCG en la ruta de la apoptosis
- producción de progesterona y estradiol
- acción biológica en asociación con la FSH.

La comprensión de las diferencias entre la LH y la hCG, tanto en los procesos fisiológicos normales (como en la reproducción y la placentación) como en los estados disfuncionales (como la infertilidad y las neoplasias gestacionales y no gestacionales), tiene un valor diagnóstico y pronóstico en una gran variedad de contextos clínicos, y puede servir para individualizar las estrategias de tratamiento de algunas condiciones fisiopatológicas, particularmente en la infertilidad y la reproducción asistida.<sup>40</sup>

## 6.1 Diferencias moleculares y funcionales

La subunidad alfa es idéntica en la LH y en la hCG (como también en la FSH; es decir, en todas las gonadotropinas). Esta subunidad contiene 92 aminoácidos (con una secuencia idéntica) y dos sitios de N-glucosilación. La subunidad beta es la que diferencia entre sí a estas tres hormonas, otorgándoles una particular especificidad biológica a los receptores, así como diferentes propiedades biológicas e inmunológicas. La subunidad beta de la LH contiene un solo sitio de N-glucosilación, mientras que la subunidad beta de la hCG contiene dos sitios de N-glucosilación. Además, la hCG posee un extremo C-terminal extendido que contiene cuatro sitios de O-glucosilación (Figura 10).<sup>23,40</sup>

La glucosilación (que se lleva a cabo mediante la unión de las fracciones de carbohidratos para formar heterodímeros), la sialilación y la sulfonación (que se logran mediante la añadidura a las fracciones de carbohidratos de un grupo de ácido siálico o un grupo sulfónico) proporcionan a las subunidades la actividad biológica de las proteínas y brindan un espectro diferencial de las cargas, las actividades biológicas y las vidas medias tanto de la LH como de la hCG.<sup>23</sup>



**Figura 11.** Hormona luteinizante. La LH es una glucoproteína con dos subunidades, la subunidad alfa (color rosa), que es similar a la de la FSH y la hCG, con dos sitios de unión de carbohidratos, y la subunidad beta (color morado), con un solo sitio de unión de carbohidratos.

Gonadotropina coriónica humana. La hCG posee atributos estructurales similares a los de la LH. Una diferencia importante es la presencia de un extremo carboxilo terminal prolongado que se somete a una O-glucosilación (CHO-O), lo cual le otorga a la hCG una vida media más prolongada.

Adaptado de Leño y Esteves, 2014.<sup>23</sup>

A pesar de sus similitudes estructurales, existe una diferencia que es muy importante: la hCG contiene un extremo carboxilo terminal más largo, que se somete a una O-glucosilación (en las características estructurales es CHO unido al O) y determina la vida media en circulación más prolongada de la hCG, en comparación con la vida media de la LH.<sup>23</sup>

## 6.2 Acumulación en la sangre

La LH humana (hLH) y la CG humana (hCG) difieren en cuanto a su vida media y algunas otras características estructurales, que básicamente son la presencia de un péptido carboxilo terminal y el tipo y la cantidad de glucosilación. Además, la prolongada vida media de la hCG hace que, incluso en dosis muy bajas (50 UI al día), esta gonadotropina se pueda acumular en la sangre.<sup>80</sup> En cambio, la LH no lo hace.<sup>81,82</sup> La acumulación en sangre de la hCG induce a la regulación por disminución de los receptores, tal como se ha demostrado cuando se usa hCG durante la estimulación ovárica controlada (EOC), o para inducir la activación del ovocito.<sup>83,84</sup>

## 6.3 Regulación por disminución de los receptores

Los receptores de LHCG responden con una regulación por disminución al recibir las dosis farmacológicas del ligando.<sup>85</sup> Al usar células ováricas, Menon *et al.* demostraron que la regulación por disminución que se observa en respuesta a las dosis farmacológicas de hCG ocurre predominantemente mediante la degradación acelerada del ARNm de los receptores de LH (LHR).<sup>86,87</sup> Estos investigadores pudieron identificar una proteína denominada "proteína de unión al ARNm de los receptores de LH" (LRBP [*LH receptor mRNA binding protein*]), que se une con la región de codificación del ARNm de los LHR y dispara la generación de LHR.<sup>88</sup> En otros estudios, se demostró que la expresión de ARNm de los LHR y la actividad de unión al ARNm de la LRBP tienen una relación recíproca durante la maduración del folículo, y al incrementar los niveles intracelulares de AMPc se puede imitar la regulación por disminución del ARNm de los LHR inducida por la LH o la hCG.<sup>89,90</sup> La LRPB fue purificada y se encontró que era mevalonato quinasa.<sup>91</sup>

## 6.4 LH frente a hCG: la ruta esteroideogénica

La modulación de la respuesta esteroideogénica es crítica durante la gametogénesis y el embarazo, que es cuando las variaciones en los estrógenos, los andrógenos y la progesterona tienen mayor impacto.<sup>21</sup> La LH y la hCG pueden unirse a los controles de la ruta esteroideogénica, que se induce con la unión de LH o hCG a los LHCGR para regular algunas funciones específicas (Figura 11). En un estudio sobre la producción de AMPc en las células lúteas primarias de la granulosa que expresan LHCGR, se identificaron varios potenciales esteroideogénicos

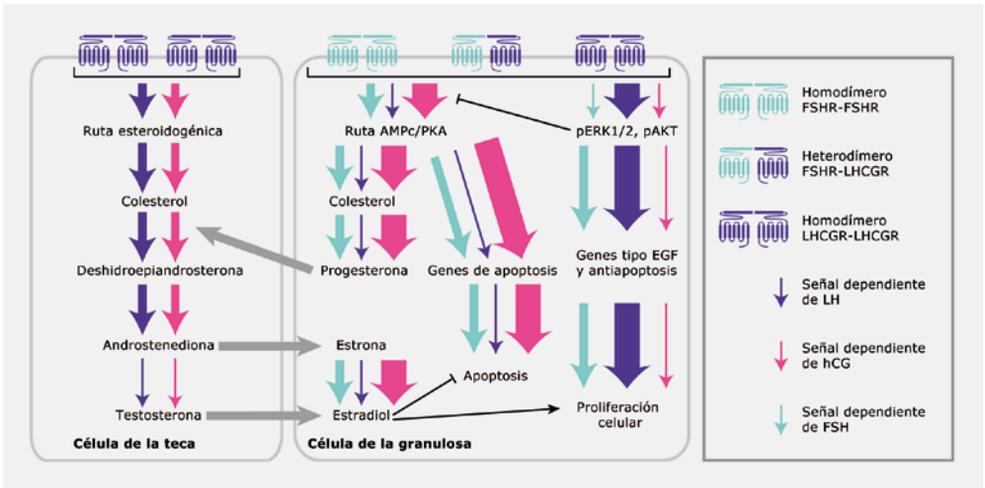
relacionados con la LH y la hCG.<sup>92</sup> Los experimentos para determinar la respuesta a las diferentes dosis demostraron que la hCG es casi cinco veces más potente que la LH para inducir la producción de AMPc. Es interesante observar que las concentraciones de ambas gonadotropinas con potencia equivalente (EC50) indujeron niveles estables de AMPc que se alcanzaron en aproximadamente una hora, aunque con diferente cinética.<sup>92</sup> Específicamente, la respuesta de AMPc inducida por la LH es rápida y llega al nivel meseta después de 10 minutos, mientras que el tratamiento con hCG requiere de más tiempo; esto sugiere que hay diferentes mecanismos de regulación detrás de la esteroidogénesis mediada por la unión de los LHCGR a cada uno de los ligandos. Sin embargo, la traducción de los datos *in vitro* al ámbito de la fisiología se ve obstruida por los factores que están presentes *in vivo*, que pueden llevar a evaluaciones sesgadas y pueden afectar la interpretación de los datos.<sup>93</sup>

### Efectos *in vitro* de la combinación de LH o hCG con FSH

La LH combinada con FSH muestra una actividad diferente, *in vitro*, en comparación con la hCG. Por ejemplo, el agregado de FSH a la LH y la hCG, produjo un aumento cinco veces mayor en la potencia de la hCG para inducir la producción de AMPc, por los estímulos proapoptóticos, pero no afectó las respuestas específicas a la LH en las células de la granulosa.<sup>41</sup> Esto destaca la importancia de la presencia de LH y FSH en la fase folicular del ciclo menstrual, para no alterar las señales esteroidogénicas mediadas por la FSH; en cambio, el agregado de hCG a la FSH en los ciclos de EOC no produce efectos similares a nivel molecular. Estos datos refuerzan la hipótesis de que la hCG tiene un mayor potencial esteroidogénico que la LH, y reflejan el papel de la coriogonadotropina en el embarazo, que favorece una producción masiva de progesterona.



LH y hCG tienen un potencial esteroidogénico diferente.<sup>41</sup>



**Figura 12.** Comparación de la señalización en el ovario mediada por la LH o por la hCG. En la fase folicular antral media, las células de la granulosa expresan receptores tanto FSHR como LHCGR, capaces de formar homodímeros y heterodímeros; las células de la teca solo expresan LHCGR. En las células de la granulosa, la hCG muestra mayor potencial esteroidogénico que la LH, el mismo que se ejerce a través de niveles relativamente altos de activación de la ruta AMPc/PKA; esta característica se potencia en presencia de FSH. La acción de la hCG es exacerbada por la producción masiva de progesterona, que se convierte en androstenediona en las células de la teca; la testosterona es un producto menor en las gónadas femeninas. Los andrógenos sirven como sustrato para la enzima aromataasa, que los convierte en estrógenos con un alto potencial proliferativo y antiapoptótico. El aumento en los niveles intracelulares de AMPc está vinculado con los estímulos proapoptóticos, que *in vitro* se ven exacerbados por la ausencia de un sustrato derivado de las células de la teca para la síntesis de estrógeno. La LH muestra menor potencia que la hCG en términos de activación de la ruta AMPc/PKA, lo cual lleva a un potencial esteroidogénico y un potencial proapoptótico relativamente bajos. Las señales de la LH se transmiten preferentemente a través de la fosforilación de ERK1/2 y AKT, después del reclutamiento de la proteína G y las β-arrestinas produciendo eventos proliferativos y antiapoptóticos. Las señales específicas de la LH se potencian en presencia de FSH, que ofrece el principal estímulo esteroidogénico en las células de la granulosa. El potencial androgénico de las células de la teca aumenta, junto con la progresión del crecimiento del foliculo antral y la expresión de LHCGR; esto proporciona androstenediona suficiente, que luego se convierte en estradiol. A la fecha, no hay estudios *in vitro* que comparen la acción de la LH con la acción de la hCG en las células de la teca.

Reproducido de Casarini *et al.*, 2018.<sup>21</sup>

## 6.5 LH frente a hCG: señales proliferativas y proapoptóticas

Las señales proliferativas controlan el crecimiento del foliculo antral en presencia tanto de FSH como de LH,<sup>93</sup> mientras que la hCG actúa fisiológicamente sobre las células que expresan LHCGR y que se usan en la síntesis de la progesterona. Sin

La LH,  
a diferencia  
de la hCG,  
ejerce un efecto  
antiapoptótico.

embargo, el embarazo se caracteriza también por una proliferación celular correlacionada con eventos angiogénicos mediados por la variante hiperglicosilada (hCG-H), los factores de crecimiento y los esteroides.

Debido a las propiedades moleculares específicas que se requieren para la optimización del crecimiento folicular y la producción masiva de progesterona, es posible que la LH y la hCG "clásica" afecten en forma diferente la proliferación celular. Se ha demostrado que, en las células lúteas primarias de la granulosa humana, hay una señalización diferente mediada por la LH y la hCG en los LHCGR.<sup>92,94</sup> En comparación con la hCG, el tratamiento con LH produjo una activación mayor y más sostenida de las moléculas pERK1/2 y pAKT,<sup>92,94</sup> **lo cual refleja los papeles proliferativos y antiapoptóticos que ejerce la LH durante la fase antral del desarrollo folicular.**<sup>95,96</sup> Además, **el espectro de las concentraciones eficaces de LH se amplía en presencia de FSH combinada con LH, pero no cuando la FSH se combina con hCG; esto confirma que las actividades específicas de las gonadotropinas se potencian mediante el cotratamiento con FSH.**<sup>41</sup>

La expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos en las células de la granulosa refleja la transducción de señales específicas de cada hormona. La expresión del gen de promoción del crecimiento *AREG*,<sup>92</sup> que codifica a la anfirregulina del factor de crecimiento epidérmico (EGF), es regulada por aumento en mayor medida por la LH, en comparación con la hCG. En cambio, en las células primarias de la granulosa, *in vitro*, el alto potencial esteroidogénico de la hCG, que depende de la producción eficiente de AMPc, está vinculado con la expresión de genes proapoptóticos, especialmente en presencia de FSH. Estos datos sustentan el concepto de que la LH tiene un mayor potencial proliferativo que la hCG, por lo menos en las células de la granulosa, subrayando así su función fisiológica como regulador del crecimiento folicular.

## 6.6 Isoformas de la LH

Como se señaló anteriormente, la composición de las isoformas de la LH, su vida media y su actividad biológica, varían a lo largo del ciclo menstrual. El coeficiente de actividad biológica-actividad inmunológica alcanza su punto más bajo en la fase lútea, aumenta lentamente durante la fase folicular y llega a su pico hacia la mitad del ciclo.<sup>55</sup> Cabe observar que el pico a la mitad del ciclo corresponde al aumento de la sialilación y la sulfonación de la LH.<sup>56</sup> La sialilación prolonga la vida media de la LH, mientras que la sulfonación apresura la eliminación de proteínas.<sup>57,97</sup> También se observan variaciones en la composición de las isoformas de la LH a lo largo de la vida reproductiva. En las mujeres jóvenes pospuberales, las isoformas

de la LH tienen una vida media más corta, pero mayor potencia biológica, mientras que en las mujeres posmenopáusicas predominan las isoformas de la LH con vida media más larga.<sup>40</sup>

## 6.7 Isoformas de la hCG

Se han descrito cuatro isoformas de la hCG que son importantes desde el punto de vista fisiológico: la hCG regular, la hCG hiperglucosilada (h-hCG), la subunidad beta libre de la h-hCG y la hCG hipofisaria.<sup>98</sup> Estas isoformas son producidas por diferentes tipos de células, que poseen funciones únicas, aunque a veces coincidentes. Todas las variantes comparten una secuencia común de las proteínas (por lo menos por lo que se refiere a la subunidad beta), pero cada una presenta modificaciones diferentes que producen isoformas con diferente vida media y distintas funciones biológicas. La distribución y la cantidad de isoformas de la hCG varían durante el embarazo, así como en el contexto de un desarrollo alterado o enfermedad. En el inicio del embarazo, por ejemplo, una proporción anormalmente baja de h-hCG, respecto de la hCG total (< 50%), indica que el embarazo está fracasando,<sup>99, 100</sup> mientras que los niveles séricos bajos de subunidad beta libre de la hCG durante el primer trimestre se han asociado con embarazos ectópicos.<sup>101</sup> Además, los niveles altos de h-hCG pueden indicar embarazo con presencia de coriocarcinoma o síndrome de Down.<sup>102-104</sup>

La hCG regular es segregada por sincitiotrofoblastos fusionados y diferenciados. Es la isoforma de hCG predominante en las mediciones séricas durante el embarazo, después de la oleada inicial temprana de h-hCG.<sup>98</sup> Siempre se había considerado que el papel principal de la hCG era la promoción de la secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo, en los inicios del embarazo. Sin embargo, los niveles de hCG siguen aumentando una vez que ya no se necesita para la producción de

**Tabla 7. Resumen de las principales diferencias entre LH y hCG**

LH	hCG
Vida media corta	Vida media larga
No se acumula en la sangre	Se acumula en la sangre
No hay una regulación por disminución de los receptores de LH	Hay una regulación por disminución de los receptores de LH
Ejerce una acción intracelular que inhibe la apoptosis de las células	Ejerce una acción intracelular que estimula la producción de progesterona y la proliferación celular
En combinación con la FSH, las señales específicas de la LH se potencian y producen efectos proliferativos y antiapoptóticos	En combinación con la FSH, la acción de la hCG se ve exacerbada con la producción masiva de progesterona y el aumento del efecto apoptótico

**Tabla 8. Comparación de las vidas medias de la LH recombinante y de la hCG**

	rLH, 150 UI (horas)	rhCG, 250 µg (horas)
Vida media inicial o de distribución	1.0 ± 0.2	4.7 ± 0.8
Vida media terminal, vía intravenosa	11 ± 8	28 ± 3
Vida media terminal, vía subcutánea	21 - 24	72 - 96

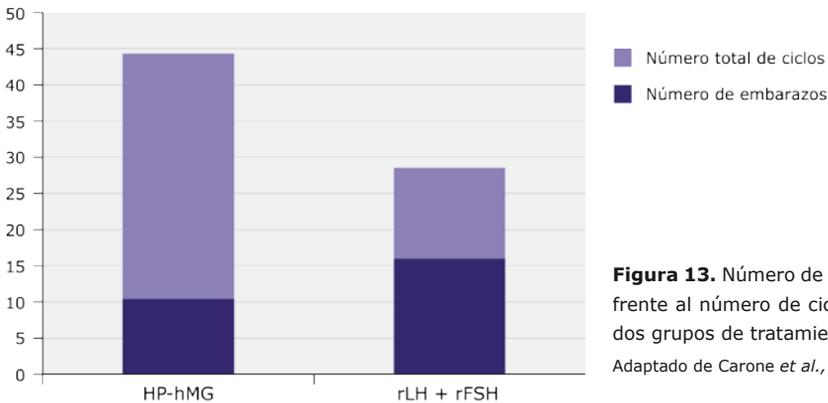
progesterona, lo cual sugiere que esta hormona tiene otras funciones durante el embarazo.<sup>105</sup> Ahora se considera que la hCG participa en la placentación, por ejemplo, manteniendo la angiogénesis en la vascularización uterina y promoviendo la diferenciación de los citotrofoblastos en los sincitiotrofoblastos.<sup>106-108</sup> La información nueva también sugiere que la hCG regular participa en el fomento de la implantación, evitando el rechazo del feto, coordinando el crecimiento uterino y fetal y coordinando el crecimiento y el desarrollo de los órganos fetales.<sup>98</sup>

## 6.8 Información clínica de la diferente acción biológica de la LH y la hCG en la fase de desarrollo folicular

El estudio de Carone *et al.* (2012) investigó el efecto de LH recombinante (rLH) + FSH recombinante (rFSH) frente a la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG), en mujeres con deficiencia grave de FSH y LH (pacientes del grupo I de la OMS) sometidas a técnicas de reproducción asistida.<sup>109</sup> Los resultados del estudio mostraron una tendencia a favor de la LH, en comparación con la hCG, en el mantenimiento del crecimiento folicular inducido por la FSH en mujeres con diferentes resultados en términos de tasa de embarazos: 15 de 17 en el caso de FSH humana recombinante (r-hFSH)/LH humana recombinante (r-hLH) y 11 de 18 en el caso de HP-hMG. Cabe observar que en el grupo de rLH, el embarazo se logró en un número significativamente menor de ciclos, en comparación con el grupo de hMG (27 frente a 43 ciclos, respectivamente).

Los resultados podrían depender de las diferentes fuentes de actividad de la LH ejercidas por estos dos compuestos farmacéuticos (rLH, en el primer grupo, y actividad de la LH derivada de la hCG en el grupo que recibió hMG).

Como se mencionó antes, la LH y la hCG se unen a los mismos receptores, pero al hacerlo activan diferentes mecanismos. Además, debido a su larga vida media y a su capacidad para acumularse en la sangre, la hCG es capaz de desensibilizar y regular por disminución los receptores de LH, reduciendo así la actividad de la LH que se requiere para el desarrollo folicular. Esto no ocurre cuando se emplea rLH.<sup>109</sup>



**Figura 13.** Número de embarazos frente al número de ciclos, en los dos grupos de tratamiento.

Adaptado de Carone *et al.*, 2012.<sup>109</sup>

**Tabla 9. Resumen de los resultados clínicos**

Resultados clínicos	rFSH + rLH n = 17	HP-hMG n = 18	Valor de p
Número de folículos	3,7 ± 2,2	n = 18	< 0,05
Número de folículos de más de 17 mm	4,4 ± 2,5	5,4 ± 2,4	0,06
Tasa de embarazos en todos los ciclos	15/27 (56%)	10/43 (23%)	< 0,05
Tasa de embarazos por pacientes	15/17 (88%)	10/18 (56%)	0,07

Adaptado de Carone *et al.*, 2012.<sup>109</sup>

El estudio también demostró que la administración de LH exógena con FSH en proporción de 1:2 fue eficaz para obtener un desarrollo folicular óptimo y la esteroidogénesis en las pacientes del grupo I de la OMS. Específicamente, para lograr la ovulación se requirieron menos unidades de rLH, en comparación con otras unidades similares a la LH; esto confirma que, también en el ámbito de un escenario clínico, la actividad de la LH y la actividad de las proteínas parecidas a la LH difieren entre sí.<sup>109</sup>

Los datos más recientes del *German IVF-Registry* mostraron que suplementar con LH puede brindar efectos clínicos (Tabla 10).

En resumen, aunque en el grupo de la rLH se obtuvo un número significativamente menor de ovocitos por ciclo, en comparación con el grupo de hMG, la tasa de embarazos fue más alta en el grupo de rLH. Esto podría sugerir que en este grupo los ovocitos eran de mejor calidad, probablemente debido a la mayor competencia meiótica mediada por las células de la granulosa en el grupo de rLH.<sup>109</sup>

**Tabla 10. Tasa de gestaciones clínicas (CPR [*clinical pregnancy rate*]), en función del protocolo de estimulación. Datos prospectivos de 2017.**

	uFSH	hMg	rLH y rFSH	rFSH y hMG	rFSH acción larga**	h-rFSH**	Otros*	S/I	Total	%	
<b>Corto/GnRH-a</b>	13	679	552	204	444	14	1	2	7	1916	<b>4.1</b>
TT %	68.4	75.7	74.2	64.8	73.3	73.7	100.0	66.7	70.0	73.5	
EC/ET %	7.7	20.9	24.5	22.1	23.0	21.4	0.0	0.0	14.3	22.8	
<b>Largo/GnRH-a</b>	46	4055	1624	980	1970	78	20	31	93	8897	<b>19.4</b>
TT %	76.1	90.3	76.4	76.6	77.1	77.2	76.9	59.6	76.9	77.1	
EC/ET %	28.3	30.6	29.9	49.5	32.1	32.1	30.0	0.0	33.3	33.4	
<b>Sin análogo de GnRH-a</b>	11	670	520	275	367	32	2	1313	113	3303	<b>7.2</b>
TT %	78.6	80.4	72.2	72.2	70.6	71.1	50.0	65.7	60.1	70.8	
EC/ET %	36.4	33.7	30.2	30.2	32.7	28.1	50.0	15.5	32.7	25.9	
<b>GnRH-ant</b>	234	17 571	3841	4466	3731	1187	84	57	624	31 813	<b>69.3</b>
TT %	75.7	73.1	71.9	67.1	72.3	71.9	71.2	71.3	71.6	71.6	
EC/ET %	29.1	32.9	26.9	37.6	30.0	29.9	29.8	17.5	28.3	32.6	
<b>Total</b>	<b>304</b>	<b>22 975</b>	<b>6537</b>	<b>5925</b>	<b>6512</b>	<b>1311</b>	<b>107</b>	<b>1403</b>	<b>855</b>	<b>45 929</b>	<b>100.0</b>

La tasa de embarazos es respecto de los ciclos de estimulación iniciados.

\* Por ejemplo: uFSH y hMG, clomifeno/rFSH, clomifeno/hMG, etcétera.

\*\* Estos grupos nuevos solo se pudieron documentar en los registros DIR más recientes.

Por este motivo, las cifras no representan todo 2017.

S/I, sin información; TT, tasa de transferencia; EC/ET, embarazo clínico/embriones transferidos; uFSH, FSH urinaria.

Adaptado de Blumenauer *et al.*, 2018.<sup>110</sup>

La acción de la LH y la hCG también está sujeta a la influencia de la combinación con la FSH. De hecho, en presencia de la FSH, las señales específicas de la LH se potencian y se desencadenan eventos proliferativos y antiapoptóticos. En cambio, la acción de la hCG se exagera en presencia de la FSH, llevando a la producción masiva de progesterona y a un mayor efecto apoptótico.<sup>46</sup>

En los tratamientos para la fertilidad, la hCG suele emplearse para reproducir la actividad de la LH. Se ha demostrado que esta molécula ejerce una actividad biológica diferente en los modelos *in vitro* de LH. Esto se confirma en la experiencia

clínica, donde las dos moléculas se han comparado en términos de eficacia para desarrollar el crecimiento folicular, en pacientes con deficiencia grave de LH y FSH de tipo congénito.<sup>109</sup>

## Puntos clave

- La LH y la hCG comparten las homologías de las proteínas, pero tienen diferentes perfiles de las isoformas, que muestran diferentes vidas medias y distintas funciones biológicas.<sup>40</sup>
- Aunque la LH y la hCG se unen a los mismos receptores de LH, generan diferentes cascadas de señalización, confirmando así que la LH y la hCG difieren en términos de relevancia funcional.<sup>21</sup>
  - La LH está presente en las mujeres no embarazadas y es responsable, junto con la FSH, del desarrollo folicular.
  - La hCG es producida por las células del trofoblasto de la placenta durante el embarazo.
- Cuando la actividad biológica de estas dos hormonas se evalúa en las mismas células objetivo, es decir, las células de la granulosa de la etapa folicular, el análisis de las cascadas de señalización mediadas por los LHCGR revela un panorama complejo de eventos intracelulares que se producen cuando la LH y la hCG se unen a estos receptores; esto sugiere que puede haber señales específicas de cada hormona a diferentes niveles, que producen una modulación específica del efecto biológico en cada tipo de célula.<sup>21</sup>
- La acción de la LH y la hCG también está sujeta a la influencia de la combinación con la FSH. De hecho, en presencia de la FSH, las señales específicas de la LH se potencian y se desencadenan eventos proliferativos y antiapoptóticos. En cambio, la acción de la hCG se exagera en presencia de la FSH, llevando a la producción masiva de progesterona y a un mayor efecto apoptótico.<sup>41</sup>
- En los tratamientos para la fertilidad, la hCG suele emplearse para reproducir la actividad de la LH. Se ha demostrado que esta molécula ejerce una actividad biológica diferente en los modelos *in vitro* de LH. Esto se confirma en la experiencia clínica, donde las dos moléculas se han comparado en términos de eficacia para desarrollar el crecimiento folicular, en pacientes con deficiencia grave de LH y FSH de tipo congénito.<sup>109</sup>

## Referencias bibliográficas

- 1 Yasmin E, Davies M, Conway G, Balen AH, British Fertility Society null. British Fertility Society. Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. Hum Fertil Camb Engl 16:228-234, 2013.
- 2 Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 102:1413-1439, 2017.
- 3 Hayes F, Dwyer A, Pitteloud N. Hypogonadotropic hypogonadism (HH) and gonadotropin therapy. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al. (eds.), Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
- 4 Marques P, Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. Physiology of GNRH and gonadotropin secretion. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al. (eds.), South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
- 5 Yen SS, Tsai CC. The biphasic pattern in the feedback action of ethinyl estradiol on the release of pituitary FSH and LH. J Clin Endocrinol Metab 33:882-887, 1971.
- 6 Crowley WF, Filicori M, Spratt DI, Santoro NF. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women in: proceedings of the 1984 Laurentian Hormone Conference, Recent Progress in Hormone Research (Greep RO ed), pp. 473-531. Boston: Academic Press; 1985.
- 7 Ghuman K, Mittal P. Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART. Detection of Ovulation and Aetiology of Anovulation. 1ª ed, 2015.
- 8 Maeda K-I, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Oka Y, Tsukamura H, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. Brain Res 1364:103-115, 2010.
- 9 Moenter SM, DeFazio AR, Pitts GR, Nunemaker CS. Mechanisms underlying episodic gonadotropin-releasing hormone secretion. Front Neuroendocrinol 24:79-93, 2003.
- 10 Rasmussen DD. Episodic gonadotropin-releasing hormone release from the rat isolated median eminence in vitro. Neuroendocrinology 58:511-518, 1993.
- 11 Thiéry JC, Pelletier J. Multiunit activity in the anterior median eminence and adjacent areas of the hypothalamus of the ewe in relation to LH secretion. Neuroendocrinology 32:217-224, 1981.
- 12 Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, Uemura T, Akema T, Knobil E. Central

- electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 39:256-260, 1984.
- 13 Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 202:631-633, 1978.
- 14 Caraty A, Martin GB, Montgomery G. A new method for studying pituitary responsiveness in vivo using pulses of LH-RH analogue in ewes passively immunized against native LH-RH. *Reprod Nutr Dev* 24:439-448, 1984.
- 15 Lincoln GA, Fraser HM. Blockade of episodic secretion of luteinizing hormone in the ram by the administration of antibodies to luteinizing hormone releasing hormone. *Biol Reprod* 21:1239-1245, 1979.
- 16 Santoro N, Filicori M, Crowley WF. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev* 7:11-23, 1986.
- 17 Pincus SM, Padmanabhan V, Lemon W, Randolph J, Rees Midgley A. Follicle-stimulating hormone is secreted more irregularly than luteinizing hormone in both humans and sheep. *J Clin Invest* 101:1318-1324, 1998.
- 18 Padmanabhan V, McFadden K, Mauger DT, Karsch FJ, Midgley AR. Neuroendocrine control of follicle-stimulating hormone (FSH) secretion. I. Direct evidence for separate episodic and basal components of FSH secretion. *Endocrinology* 138:424-432, 1997.
- 19 Jonas KC, Chen S, Virta M, Mora J, Franks S, Huhtaniemi I, et al. Temporal reprogramming of calcium signaling via crosstalk of gonadotrophin receptors that associate as functionally asymmetric heteromers. *Sci Rep* 8:2239, 2018.
- 20 Currie RJ, McNeilly AS. Mobilization of LH secretory granules in gonadotrophs in relation to gene expression, synthesis and secretion of LH during the preovulatory phase of the sheep oestrous cycle. *J Endocrinol* 147:259-270, 1995.
- 21 Casarini L, Santi D, Brigante G, Simoni M. Two hormones for one receptor: evolution, biochemistry, actions and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev* 2018.
- 22 Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod Oxf Engl* 6:1206-1212, 1991.
- 23 Leão R de BF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clin Sao Paulo Braz* 69:279-293, 2014.
- 24 Ulloa-Aguirre A, Espinoza R, Damian-Matsumura P, Chappel SC. Immunological and biological potencies of the different molecular species of

gonadotrophins. *Hum Reprod Oxf Engl* 3:491-501, 1988.

25 Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K. Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4410-4417, 2007.

26 Campbell RK. Molecular pharmacology of gonadotropins. *Endocrine* 26:291-296, 2005.

27 Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, Humaidan P, Dal Canto M, Fadini R, et al. LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1524-1531, 2012.

28 Ji I, Lee C, Song Y, Conn PM, Ji TH. Cis- and trans-activation of hormone receptors: the LH receptor. *Mol Endocrinol Baltim Md* 16:1299-1308, 2002.

29 Esteves E, Alviggi C, The Role of LH in Controlled Ovarian Stimulation, en *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART* (pp.171-196), 2016

30 Sugino N, Kashida S, Takiguchi S, Karube A, Kato H. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3919-3924, 2000.

31 Wang T-H, Horng S-G, Chang C-L, Wu H-M, Tsai Y-J, Wang H-S, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3300-3308, 2002.

32 Ben-Ami I, Armon L, Freimann S, Strassburger D, Ron-El R, Amsterdam A. EGF-like growth factors as LH mediators in the human corpus luteum. *Hum Reprod Oxf Engl* 24:176-184, 2009.

33 Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 19:37-47, 2001.

34 Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Luteinizing hormone affects uterine receptivity independently of ovarian function. *Reprod Biomed Online* 7:59-64, 2003.

35 Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2951-2956, 1999.

36 Spinder T, Spijkstra J, Gooren L, Burger C. Pulsatile luteinizing hormone release and ovarian steroid levels in female-to-male transsexuals compared to heterosexual women. *PubMed - NCBI [Online Document]*. (accessed 25/9/2018). 1989.

- 37 Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 61:353-357, 1999.
- 38 NIH Diccionario de cáncer, disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
- 39 Casarini L, Pignatti E, Simoni M. Effects of polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes on reproductive function. *Rev Endocr Metab Disord* 12:303-321, 2011.
- 40 Choi J, Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference. *Mol Cell Endocrinol* 383:203-213, 2014.
- 41 Casarini L, Riccetti L, De Pascali F, Nicoli A, Tagliavini S, Trenti T, et al. Follicle-stimulating hormone potentiates the steroidogenic activity of chorionic gonadotropin and the anti-apoptotic activity of luteinizing hormone in human granulosa-lutein cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 422:103-114, 2016.
- 42 Huhtaniemi I. A short evolutionary history of FSH-stimulated spermatogenesis. *Horm Athens Greece* 14:468-478, 2015.
- 43 Pareek TK, Joshi AR, Sanyal A, Dighe RR. Insights into male germ cell apoptosis due to depletion of gonadotropins caused by GnRH antagonists. *Apoptosis Int J Program Cell Death* 12:1085-1100, 2007.
- 44 Radicioni A, Lenzi A, Spaziani M, Anzuini A, Ruga G, Papi G, et al. A multicenter evaluation of immunoassays for follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone: concordance, imprecision and reference values. *J Endocrinol Invest* 36:739-744, 2013.
- 45 Dighe AS, Moy JM, Hayes FJ, Sluss PM. High-resolution reference ranges for estradiol, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in men and women using the AxSYM assay system. *Clin Biochem* 38:175-179, 2005.
- 45 Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 19:521-539, 1998.
- 46 Radicioni AF, Anzuini A, De Marco E, Nofroni I, Castracane VD, Lenzi A. Changes in serum inhibin B during normal male puberty. *Eur J Endocrinol* 152:403-409, 2005.
- 47 Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, 2<sup>nd</sup> ed. 2000.
- 48 Demers LM. Testosterone and estradiol assays: current and future trends. *Steroids* 73:1333-1338, 2008.

- 49 Ichihara K, Boyd JC, IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 48:1537-1551, 2010.
- 50 Haavisto AM, Pettersson K, Bergendahl M, Virkamäki A, Huhtaniemi I. Occurrence and biological properties of a common genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1257-1263, 1995.
- 51 Themmen APN and Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 21:551-583, 2000.
- 52 Thomas CMG, Span PN, Smeenk MJJ, Hanssen RGJM, Braat DDM, Sweep FCGJ. Occurrence of postmenopausal-like acidic follicle-stimulating hormone (FSH) isoforms precedes the rise of FSH before menopause. *Fertil Steril* 92:613-619, 2009.
- 53 Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud N, Crowley WF. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4235-4243, 2010.
- 54 Spratt DI, Carr DB, Merriam GR, Scully RE, Rao PN, Crowley WF. The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 64:283-291, 1987.
- 55 Anobile CJ, Talbot JA, McCann SJ, Padmanabhan V, Robertson WR. Glycoform composition of serum gonadotrophins through the normal menstrual cycle and in the post-menopausal state. *Mol Hum Reprod* 4:631-639, 1998.
- 56 Wide L, Eriksson K. Dynamic changes in glycosylation and glycan composition of serum FSH and LH during natural ovarian stimulation. *Ups J Med Sci* 118:153-164, 2013.
- 57 Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation and increased by sialylation in women. *J Clin Endocrinol Metab* 94:958-964, 2009.
- 58 Nilsson C, Pettersson K, Millar RP, Coerver KA, Matzuk MM, Huhtaniemi IT. Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: an international collaborative research. International Collaborative Research Group. *Fertil Steril* 67:998-1004, 1997.
- 59 Rinaldi L, Selman H. Profile of follitropin alpha/lutropin alpha combination for the stimulation of follicular development in women with severe luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone deficiency. *Int J Womens Health* 8:169-179, 2016.
- 60 Salvi R, Pralong FP. Molecular characterization and phenotypic expression of

- mutations in genes for gonadotropins and their receptors in humans. In: Quinton R (ed.). *Frontiers of hormone research*, pp. 1-12. Basel: KARGER; 2010.
- 61 Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 326:179-183, 1992.
- 62 Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 83:25-32, 1998.
- 63 Warren MP. The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1150-1157, 1980.
- 64 Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 364:215-225, 2011.
- 65 Garcia-Velasco JA, Coelingh Bennink HJT, Epifanio R, Escudero E, Pellicer A, Simón C. High-dose recombinant LH add-back strategy using high-dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared with standard GnRH antagonist. *Reprod Biomed Online* 15:280-287, 2007.
- 66 van Heusden AM, Fauser BC. Activity of the pituitary-ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives. *Contraception* 59:237-243, 1999.
- 67 Kol S. Individualized treatment from theory to practice: the private case of adding LH during GnRH antagonist-based stimulation protocol. *Clin Med Insights Reprod Health* 8:59-64, 2014.
- 68 Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, Séptima edición, Saunders, 2003
- 69 Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Def* 48:203-36, 1944.
- 70 Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4388-4395, 1996.
- 71 Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Bouc Y, Chanson P, Schaison G. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:229-235, 1999.
- 72 Hugues J-N, Massé-Laroche E, Reboul-Marty J, Boïko O, Meynant C, Cédric-Durnerin I. Impact of endogenous luteinizing hormone serum levels on progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 96:600-604, 2011.

- 73 Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 58:888-896, 1992.
- 74 Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, Ranieri A, De Placido G. Outlook: who needs LH in ovarian stimulation? *Reprod Biomed Online* 12:599-607, 2006.
- 75 Huirne JAF, van Loenen ACD, Schats R, McDonnell J, Hompes PGA, Schoemaker J, et al. Dose-finding study of daily GnRH antagonist for the prevention of premature LH surges in IVF/ICSI patients: optimal changes in LH and progesterone for clinical pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl* 20:359-367, 2005.
- 76 Balasch J, Vidal E, Peñarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analyzing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod Oxf Engl* 16:1636-1643, 2001.
- 77 Chen C-D, Chiang Y-T, Yang P-K, Chen M-J, Chang C-H, Yang Y-S, et al. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 33:449-457, 2016.
- 78 Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl* 15:1003-1008, 2000.
- 79 Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J, Ryan J, Driscoll G. A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Hum Reprod Oxf Engl* 21:2645-2649, 2006.
- 80 Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, de Fatis CT, et al. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2659-2663, 1999.
- 81 le Cottonnec JY, Loumaye E, Porchet HC, Beltrami V, Munafo A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between recombinant human luteinizing hormone and recombinant human follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 69(2):201-209, Feb 1998.
- 82 Trincharad-Lugan I, Khan A, Porchet HC, Munafo A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human chorionic gonadotrophin in healthy male and female volunteers. *Reprod Biomed Online*. 4(2):106-115, Mar-Apr 2002.

- 83 Borgbo T, Povlsen BB, Andersen CY, Borup R, Humaidan P, Grøndahl ML. Comparison of gene expression profiles in granulosa and cumulus cells after ovulation induction with either human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertil Steril* 100:994-1001, 2013.
- 84 Grøndahl ML, Borup R, Lee YB, Myrhøj V, Meinertz H, Sørensen S. Differences in gene expression of granulosa cells from women undergoing controlled ovarian hyperstimulation with either recombinant follicle-stimulating hormone or highly purified human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 91:1820-1830, 2009.
- 85 Menon KMJ, Menon B. Regulation of luteinizing hormone receptor expression by an RNA binding protein: role of ERK signaling. *Indian J Med Res* 140 Suppl: S112-119, 2014.
- 86 Lu DL, Menon KM. 3' untranslated region-mediated regulation of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor expression. *Biochemistry* 35:12347-12353, 1996.
- 87 Menon KMJ, Munshi UM, Clouser CL, Nair AK. Regulation of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor expression: a perspective. *Biol Reprod* 70:861-866, 2004.
- 88 Kash JC, Menon KM. Sequence-specific binding of a hormonally regulated mRNA binding protein to cytidine-rich sequences in the lutropin receptor open reading frame. *Biochemistry* 38:16889-16897, 1999.
- 89 Nair AK, Kash JC, Peegel H, Menon KMJ. Post-transcriptional regulation of luteinizing hormone receptor mRNA in the ovary by a novel mRNA-binding protein. *J Biol Chem* 277:21468-21473, 2002.
- 90 Peegel H, Towns R, Nair A, Menon KMJ. A novel mechanism for the modulation of luteinizing hormone receptor mRNA expression in the rat ovary. *Mol Cell Endocrinol* 233:65-72, 2005.
- 91 Nair AK, Menon KMJ. Isolation and characterization of a novel trans-factor for luteinizing hormone receptor mRNA from ovary. *J Biol Chem* 279:14937-14944, 2004.
- 92 Casarini L, Lispi M, Longobardi S, Milosa F, La Marca A, Tagliasacchi D, et al. LH and hCG action on the same receptor results in quantitatively and qualitatively different intracellular signaling. *PLoS One* 7:e46682, 2012.
- 93 Casarini L, Santi D, Simoni M, Potì F. "Spare" Luteinizing Hormone Receptors: Facts and Fiction. *Trends Endocrinol Metab* 29:208-217, 2018.
- 94 Casarini L, Riccetti L, De Pascali F, Gilioli L, Marino M, Vecchi E, et al. Estrogen Modulates Specific Life and Death Signals Induced by LH and hCG in Human Primary Granulosa Cells In Vitro. *Int J Mol Sci* 18, 2017.

- 95 Brown C, LaRocca J, Pietruska J, Ota M, Anderson L, Smith SD, et al. Subfertility caused by altered follicular development and oocyte growth in female mice lacking PKB alpha/Akt1. *Biol Reprod* 82:246-256, 2010.
- 96 Qiu M, Quan F, Han C, Wu B, Liu J, Yang Z, et al. Effects of granulosa cells on steroidogenesis, proliferation and apoptosis of stromal cells and theca cells derived from the goat ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol* 138:325-333, 2013.
- 97 Burgon PG, Stanton PG, Robertson DM. In vivo bioactivities and clearance patterns of highly purified human luteinizing hormone isoforms. *Endocrinology* 137:4827-4836, 1996.
- 98 Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta* 31:653-664, 2010.
- 99 Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T, Ozaki N, Sauer M, Lindheim S, et al. Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope. *J Endocrinol* 172:497-506, 2002.
- 100 Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril* 89:1781-1786, 2008.
- 101 Borrelli PTA, Butler SA, Docherty SM, Staite EM, Borrelli AL, Iles RK. Human chorionic gonadotropin isoforms in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Chem* 49:2045-2049, 2003.
- 102 Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Rinne KM, Omrani A, Bahado-Singh RO, et al. Urinary screening tests for fetal Down syndrome: II. Hyperglycosylated hCG. *Prenat Diagn* 19:351-359, 1999.
- 103 Elliott MM, Kardana A, Lustbader JW, Cole LA. Carbohydrate and peptide structure of the alpha- and beta-subunits of human chorionic gonadotropin from normal and aberrant pregnancy and choriocarcinoma. *Endocrine* 7:15-32, 1997.
- 104 Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE, Wyatt P. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimesters of pregnancy. *Prenat Diagn* 27:808-813, 2007.
- 105 Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 7:8, 2009.
- 106 Rao CV, Alsip NL. Use of the rat model to study hCG/LH effects on uterine blood flow. *Semin Reprod Med* 19:75-85, 2001.
- 107 Shi QJ, Lei ZM, Rao CV, Lin J. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinology* 132:1387-1395, 1993.
- 108 Zygumt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Münstedt K, Rao CV, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic

factor. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5290-5296, 2002.

109 Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/ human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest* 35:996-1002, 2012.

110 Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Fiedler K, Gnoth C, Krüssel JS, et al. D·I·R annual 2017 – the German IVF-registry. *J Reproduktionsmed Endrokrinol.* 15:217–250, 2018.

