



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TERAPIA CON MECASERMINA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE LARON**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GUIDO ANDRÉ ORTEGA ORTEGA

DIRECTOR: DRA. CLAUDIA GABRIELA CLAVIJO ROSALES

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TERAPIA CON MECASERMINA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE LARON**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GUIDO ANDRÉ ORTEGA ORTEGA

DIRECTOR: DRA. CLAUDIA GABRIELA CLAVIJO ROSALES

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Guido André Ortega Ortega portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1950000040. Declaro ser el autor de la obra: “**Terapia con Mecasermina en pacientes con Síndrome de Laron**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 05 de Agosto de 2025

F:

Guido André Ortega Ortega

C.I. 1950000040

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Terapia con Mecasermina en pacientes con Síndrome de Laron**" realizado por **Guido André Ortega Ortega** con documento de identidad **No. 1950000040**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 05 de Agosto de 2025

F:

Dra. Claudia Gabriela Clavijo Rosales

DIRECTOR / TUTOR


 **Dra. Claudia Clavijo R.**
Especialista
en Medicina Interna
Senescyt: 1037-2021-2295217

DEDICATORIA

Quiero expresar mi gratitud en esta tesis, comenzando por dedicársela principalmente a Dios, quien me ha dado vida, salud y la fortaleza necesaria para alcanzar esta meta que me he propuesto.

También, quiero reconocer el amor, cariño y apoyo incondicional a cada instante por parte de mis padres, Luz y Oswaldo, quienes han estado a mi lado en cada paso de este largo camino, impulsándome cada día a ser mejor persona tanto personal como profesionalmente.

Agradezco también a mis hermanos, Jhicela y Jonny, por ser un constante respaldo y por servirme de ejemplo para ser una mejor persona cada día.

A mi prima, Janeth y su esposo Marco, por su apoyo y comprensión durante mi estancia Universitaria en la ciudad de Cuenca.

Dedico mi tesis a mi novia Salome, por su apoyo, comprensión, motivación y compañía durante la ejecución de mi tesis. Reconozco su gran colaboración y aporte para lograr mis propósitos de vida.

Finalmente, dedico mi tesis a todas las personas que en un principio no confiaron en mí, ya que gracias a su actitud me impulsaron para esforzarme aún más para lograr alcanzar cada uno de mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecer a Dios por la salud y la vida. Agradezco de todo corazón a mis padres, quienes siempre me han brindado su apoyo y amor incondicional que ha sido fundamental para alcanzar mis objetivos. Su amor y aliento constante me han impulsado a perseverar en la consecución de mis objetivos, incluso en los momentos más difíciles. También quiero reconocer el valioso respaldo de mi hermano Jonny, tanto moral como económico, durante mis años de estudio.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Verónica Tito, mi primera tutora de tesis, por su dedicación, paciencia y enseñanzas en la presente revisión bibliográfica, cuyas palabras y correcciones precisas han sido fundamentales para alcanzar este importante logro. Así mismo, quiero expresar mi profunda gratitud a la Dra. Claudia Clavijo, mi segunda tutora de tesis, por su invaluable guía y consejos que han sido determinantes para culminar este proyecto académico.

Reconozco el invaluable aporte de los docentes que han sido parte de mi formación universitaria, a quienes les agradezco por trasmitirme los conocimientos necesarios para llegar a este punto tan anhelado en mi vida.

Agradezco también a mis compañeros, muchos de los cuales se han convertido en amigos cercanos, por su compañerismo, colaboración en trabajos académicos y las experiencias compartidas en la universidad. Un agradecimiento especial a mis amigos y compañeros, Helen, Byron, Paul, por las horas de estudio compartidas y los momentos inolvidables vividos juntos.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a la Universidad Católica de Cuenca por darme la oportunidad de obtener mi tan anhelado título. Reconozco el esfuerzo y dedicación de cada directivo, cuyo trabajo y gestión han sentado las bases para mi formación académica. Sin su apoyo, no habría sido posible alcanzar este importante logro.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Laron consiste en una patología genética rara que presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por talla baja, concentraciones elevadas de la hormona del crecimiento (GH), pero disminuidas de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) debido a alteraciones en los receptores de GH en el hígado. Es una enfermedad que presenta baja prevalencia y solo se han diagnosticado cerca de 350 casos en el mundo, de los cuales cerca de 200 casos se encuentran en Ecuador y los restantes distribuidos en países de Medio Oriente como Israel, Arabia Saudita, Egipto e Irak. Actualmente, el único tratamiento disponible para este trastorno es la mecasermina y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó su uso y comercialización en agosto del 2005. Esta terapia farmacológica se utiliza para reemplazar la deficiencia de IGF-1.

Revisión bibliográfica: Los estudios evidenciaron que la mecasermina si es efectiva como terapia en pacientes con Síndrome de Laron, permite el crecimiento de 7,4 cm en el primer año de terapia y al culminar su manejo los pacientes tienen ganancia de unos 13,4 a 15,4 cm aproximadamente, lo cual es significativo, y por tanto el pronóstico a largo plazo es favorable con relación a aquellos pacientes sin tratamiento. Otros estudios demuestran que la ganancia de talla es de 8 cm en el primer año, pero no suele mantenerse en los años siguientes y la ganancia de talla es inferior en comparación con el primer año de tratamiento. Los pacientes suelen tener un buen pronóstico a largo plazo con mejoría en su bienestar que les permite vivir más de 70 años con y sin tratamiento. Entre los efectos secundarios comunes destaca la hipoglucemia acompañada de convulsiones, molestias en el área de inyección, tumores benignos y malignos, y con menos proporción hipertensión endocraneal.

Conclusiones: El síndrome de Laron es una patología que se caracteriza por estatura baja en relación a la edad. La GH suele tener concentraciones elevadas, pero con IGF-1 deficiente. El fenotipo típico es frente prominente, puente nasal hipoplásico, extremidades pequeñas, obesidad y micropene. La mecasermina mejora la calidad de vida, ofrece buen pronóstico a largo plazo, su efectividad depende de la edad en la que se inicia el tratamiento, mismo que ofrece mejores resultados en edades más tempranas. Sin embargo, aunque la terapia ayuda no se logran alcanzar rangos normales de estatura en el adulto.

Palabras clave: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), hormona de crecimiento, mecasermina y Síndrome de Laron.

ABSTRACT

Introduction: Laron Syndrome is a rare genetic disorder characterized by an autosomal recessive inheritance pattern. It is characterized by short stature, elevated growth hormone (GH) concentrations, but decreased insulin-like growth factor-I (IGF-1) due to alterations in hepatic GH receptors. This is a low-prevalence disease, with only about 350 cases diagnosed worldwide. Approximately 200 of these cases are in Ecuador, and the rest are distributed in Middle Eastern countries such as Israel, Saudi Arabia, Egypt, and Iraq. Currently, the only available treatment for this disorder is mecasermin, which was approved for use and marketing by the Food and Drug Administration (FDA) in August 2005. This drug therapy is used to compensate for IGF-1 deficiency.

Literature Review: Studies have shown that mecasermin is effective as a therapy in patients with Laron Syndrome, enabling a growth of 7.4 cm in the first year of therapy. At the end of treatment, patients gain approximately 13.4 to 15.4 cm, which is significant, indicating a favorable long-term prognosis compared to untreated patients. Other studies demonstrate a height gain of 8 cm during the first year, although this usually does not persist in subsequent years, and the height gain is less compared to the first year of treatment. Patients generally have a good long-term prognosis, with improved well-being allowing them to live beyond 70 years, with or without treatment. Common side effects include hypoglycemia accompanied by seizures, injection site discomfort, benign and malignant tumors, and, less frequently, intracranial hypertension.

Conclusions: Laron Syndrome is a disease characterized by short stature relative to age. GH concentrations are typically elevated, but with deficient IGF-1. The typical phenotype includes a prominent forehead, hypoplastic nasal bridge, small limbs, obesity, and micropenis. Mecasermin improves the quality of life and offers a good long-term prognosis. Its efficacy depends on the age at which treatment is initiated, with better results at younger ages. However, despite the benefits of the therapy, adult patients often do not reach normal height ranges.

Keywords: Insulin-like growth factor-I (IGF-1), growth hormone, mecasermin, Laron Syndrome.

INDICE

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 7 |
| ABSTRACT | 8 |
| INTRODUCCIÓN | 10 |
| METODOLOGÍA | 12 |
| DESARROLLO DEL TRABAJO | 13 |
| Definición..... | 13 |
| Epidemiología | 13 |
| Etiología | 14 |
| Características clínicas | 14 |
| Fisiopatología | 15 |
| Diagnóstico..... | 17 |
| MECASERMINA | 18 |
| Mecanismo de acción..... | 18 |
| Nombre comercial y presentación | 19 |
| Dosis..... | 19 |
| Indicaciones..... | 19 |
| Contraindicaciones | 19 |
| Seguridad..... | 20 |
| Efectos adversos..... | 20 |
| Duración del tratamiento | 21 |
| Efectividad y Pronóstico | 21 |
| CONCLUSIONES | 24 |
| BIBLIOGRAFÍA | 25 |
| ANEXOS | 31 |
| Figura 1. Flujoograma de selección de estudios..... | 31 |

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Laron es una enfermedad genética autosómica recesiva rara que fue descrita por primera vez en el año 1966 por el Doctor israelí Zvi Laron en familias judías de Yemen con alto grado de consanguinidad. Estos pacientes se caracterizaban por talla baja con niveles elevados de hormona del crecimiento (GH) que no aumentaban de estatura después del suministro de GH exógena. Esta enfermedad se caracteriza por resistencia al crecimiento asociado a concentraciones elevadas de GH, pero con niveles disminuidos de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) en sangre (1). En los años 1970 y 1980 se realizaron investigaciones que confirmaron que esta afección se origina por mutaciones en el gen del receptor de la hormona del crecimiento (GRH), lo cual conlleva a deficiencia de IGF-1. En el año 1990 varios estudios genéticos permitieron identificar distintas mutaciones específicas en el gen GRH, las cuales son responsables del Síndrome de Laron. Aunque esta enfermedad fue descrita por primera vez en la población judía de Yemen, actualmente más de la mitad de los casos se encuentran en Ecuador (2).

En la década 1990 se creó la mecasemina mediante tecnología de ADN recombinante, y actualmente es el único fármaco disponible y aprobado por la FDA en el año 2005 para el tratamiento de este trastorno (3).

Esta enfermedad es extremadamente rara y sólo afecta a 1 de cada 1.000.000 nacimientos a nivel mundial (3). Aproximadamente 350 personas con este trastorno se han identificado de manera global, en países de Latinoamérica y del mediterráneo como Irak, Egipto, Arabia Saudita e Israel, pero es difícil obtener datos precisos de la enfermedad porque probablemente algunos casos aún no han sido diagnosticados (4). En América Latina se encuentran aproximadamente el 75% de todos los casos de Síndrome de Laron de todo el mundo (5). Hasta la actualidad, solo se han reportado 19 pacientes con Síndrome de Laron en Brasil (6). En México, se reportó que una paciente con diagnóstico de Anemia de Fanconi tenía los niveles disminuidos de IGF-1, por lo que hasta el momento se sugiere una relación entre Síndrome de Laron y Anemia de Fanconi (7). En el año 2017, en Ecuador se reportaron 200 casos, siendo así el país con mayor prevalencia a nivel mundial (8). En la región sur de Ecuador, en Loja y El Oro se formó la cohorte más grande de la patología (9). Además, las investigaciones de los últimos años han reportado que las personas con esta enfermedad presentan baja probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo II y cáncer (10).

Este trastorno aparece principalmente en Ecuador, esto hace que sea un asunto de interés público que necesita ser abordado con soluciones médicas, siendo esa la importancia de la investigación y de informarnos acerca de la mecasermina. Por lo tanto, dada la frecuencia de pacientes con la patología y con el objetivo de precautelar la integridad, el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Ecuador gestionó el acceso a un fármaco llamado mecasermina, mismo que no siempre se encuentra disponible debido a sus elevados costos y temas políticos. En marzo del 2023 se invirtieron 136.640\$ en 224 viales, siendo esta la última entrega en Ecuador por parte del MSP hasta el momento (11).

La mecasermina es un análogo sintético de la IGF-1 producido a partir de E. coli, que reemplaza la hormona producida de manera natural en el hígado para el correcto crecimiento de los órganos y tejidos (12). En los años 1990 y 2000 se conocía poco acerca de este fármaco, pero desde el año 2005 FDA aprobó su uso como terapia en personas con Síndrome de Laron (13). En 2007, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó que se comercialice en la Unión Europea (14).

Actualmente, el fármaco está sujeto a seguimiento debido a sus efectos adversos y escasos estudios, por lo tanto el propósito de este análisis bibliográfico es obtener información actualizada sobre el uso de la mecasermina en personas que han sido diagnosticadas con este síndrome para optimizar el manejo clínico y los resultados a largo plazo.

METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica se realizó del 09 al 14 de abril en bases de datos como Pubmed y Scielo, haciendo uso de palabras claves: efectividad, effectiveness, mecasermina, mecasermin, pronóstico, prognosis, Síndrome de Laron, Laron Syndrome, terapia and therapy, las cuales fueron consultadas en el sitio web de descriptores en ciencias de la salud DECS/MESH, de igual manera se empleó "AND" para construir las próximas ecuaciones de búsqueda ("Mecasermin"[Mesh]) AND "Laron Syndrome"[Mesh], ("Mecasermin"[Mesh]) AND "effectiveness"[Mesh], ("Mecasermin"[Mesh]) AND "prognosis"[Mesh], ("Mecasermin"[Mesh]) AND "therapy"[Mesh].

Se logró obtener 86 artículos en total, luego se evaluaron según los parámetros de inclusión:

Criterios de inclusión

- Artículos completos gratuitos Q1-Q3.
- Documentos publicados durante la última década desde 19 julio 2013 hasta 21 diciembre del año 2023.
- Documentos publicados en idioma español, inglés y portugués

Criterios de exclusión

- Archivos sin lectura completa
- Artículos publicados en sitios web sin relevancia científica
- Documentos que no satisfagan los propósitos del estudio.

Obteniendo en total 45 artículos, se procedió con el análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyendo 6 artículos por presentar un resumen no relevante para la investigación, se analizaron los 39 artículos de forma completa y se suprimieron 5 artículos por datos incompletos y 1 por ser estudio irrelevante. Se agregaron 3 artículos de sitios web y 1 de una organización. Finalmente, se incluyeron 37 artículos de calidad para la presente revisión bibliográfica

DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

El Síndrome de Laron o también denominado Enanismo tipo Laron es una condición genética rara que presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. Fue descubierta en 1966 en un grupo de familias judías en Yemen con alta consanguinidad por el médico israelí Zvi Laron, al cual debe su nombre. La patología se distingue por evidente estatura baja, relacionada con niveles aumentados de GH, y bajas concentraciones de IGF-1 en suero, que no incrementan tras el suministro exógeno de somatotropina (15). Los niveles de GH no disminuyen debido a que el hipotálamo produce más hormona liberadora de GH (GHRH) como un proceso compensatorio dada la falta de respuesta a la GH por los defectos en los receptores de la GH a nivel hepático, esto provoca que independientemente de grados altos de somatotropina no se sintetice somatomedina C o IGF-1, por lo tanto, el paciente no experimenta un crecimiento adecuado en relación a su edad. Los niveles séricos aumentados de somatotropina y bajos de somatomedina C son el resultado de mutaciones del gen receptor de GH (GHR) ubicado en 5 p14-p12 (16).

Epidemiología

Es una enfermedad muy rara y su incidencia es 1 de cada 1.000.000 nacidos vivos a nivel mundial. Ecuador, es el país que tiene mayor prevalencia de pacientes con Síndrome de Laron. Sin embargo, Medio Oriente también destaca por presentar algunos casos. El INEC en el año 2016 indica que la prevalencia de esta patología en Ecuador es de 0.01 por cada 100.000 habitantes. Hasta el año 2017, se han reportado cerca de 350 personas con Síndrome de Laron de manera global, y de esa cifra 200 pacientes se localizan en nuestro país, mismos que se encuentran distribuidos en El Oro, Guayas, Loja y Cañar. Los casos restantes están dispersos en poblaciones judías y mediterráneas en países como Irak, Egipto, Arabia Saudita e Israel (17).

La literatura indica que afecta de manera similar tanto al sexo masculino y femenino. Además, los estudios indican que los pacientes con Síndrome de Laron tienen menos probabilidad de desarrollar diabetes tipo II y cáncer debido a una expresión reducida de K-RAS, proteína quinasa A (PKA) y regulación positiva de superóxido dismutasa 2 (SOD2). El K-RAS es una proteína que normalmente promueve la proliferación celular, pero en este trastorno debido a IGF-1 deficiente existe una menor activación de la vía de señalización del K-RAS, lo que reduce la proliferación celular excesiva. La PKA es una proteína importante en la regulación de glucosa y síntesis de insulina, pero el déficit de

IGF-1 disminuye la activación de PKA con mayor sensibilidad a la insulina y mejor regulación de glucosa. El SDO2 es una enzima antioxidante que protege a las células del daño oxidativo porque neutraliza los radicales libres, los niveles disminuidos de IGF-1 aumentan los niveles de esta enzima, y esto reduce el riesgo de mutaciones que pueden conllevar a un cáncer. No obstante, una investigación publicada recientemente reportó que una persona con Síndrome de Laron de cuarenta y dos años de edad padeció de diabetes mellitus tipo 2 añadido a varios síndromes metabólicos (18).

Etiología

Esta patología es provocada por un patrón de herencia autosómica recesiva debido a mutaciones del gen receptor de la GH ubicado en el brazo corto del cromosoma 5 (5p14- p12). Dichas mutaciones se correlacionan y conllevan a grados reducidos de GHBP, síntesis defectuosa de somatomedina C o IGF-1 y como resultado ocasiona falta de crecimiento y división de las células. Una mutación especial encontrada en la población ecuatoriana fue E180 y R43X. Recientemente, se han reportado casos de Laron con mutación del gen STAT5B situado en el cromosoma 17 (17q11.2) (19).

Características clínicas

La patología suele presentarse como un cuadro clínico único y su identificación se fundamenta en un historial clínico exhaustivo, debe sospecharse en aquellos con antecedentes familiares o cuadros de relaciones de consanguinidad entre padres. La principal característica fenotípica es el enanismo que suele ser simétrico los 3 primeros meses. Actualmente, se sabe que el desarrollo durante el embarazo transcurre con absoluta normalidad, sin embargo, en el nacimiento la talla oscila entre 42-45 cm y el peso es inferior a 2.100-2.500 g (20).

La clínica empieza a manifestarse después del tercer mes de edad postnatal, en donde se observa una frente prominente, hipoplasia del puente nasal, cabello limitado y generalmente sedoso, y extremidades pequeñas acompañadas de acromicria (21). En el desarrollo postnatal, la principal manifestación clínica es la estatura inferior al rango habitual con una desviación de -3 a -12 SD, que se establece y comienza a notarse después de los tres meses de vida, lo cual se traduce en una disminución del crecimiento normal de los huesos (22).

También hay retraso en sus funciones normales con alteraciones de la marcha, hiperlordosis, retardo en el desarrollo motor por reducción del volumen muscular y mayor

depósito de grasa a nivel central (tronco). A nivel óseo, la mineralización ósea disminuye, por lo que son muy propensos a sufrir fracturas óseas durante el crecimiento. A consecuencia de la estatura baja y obesidad pueden coexistir trastornos emocionales y rendimiento escolar disminuido. La obesidad aumenta con la edad. El retardo en la aparición de los dientes, dientes apiñados e hipohidrosis son otras de las manifestaciones de la enfermedad. Además, en raras ocasiones se han reportado casos con escleróticas azules y displasia de cadera (23).

Existen rasgos comunes en el rostro y cráneo que indican dismorfia facial como frente alta y prominente, micrognatia, exoftalmos y puente nasal hipoplásico (silla de montar). Después de los catorce años, el pelo recupera su apariencia habitual, mientras que la voz tiende a tener un timbre agudo a consecuencia de anomalías en el desarrollo de la laringe. La pubertad es tardía y suele retrasarse 3 a 7 años en comparación con las personas sanas. Los niños presentan micropene, sin embargo, ambos sexos alcanzan pleno desarrollo sexual y potencial reproductivo a pesar del hipogonadismo e hipogenitalismo. La talla final sin tratamiento en hombres es de 119-142 cm y en las mujeres de 108-136 cm (24).

Fisiopatología

La fisiopatología implica varias etapas y procesos que afectan el correcto funcionamiento del sistema endocrino y óseo. Todo el proceso inicia debido a cambios en el material genético del receptor de somatotropina (5p14-p12) y del gen STAT5B ubicado en la estructura cromosómica 17 (17q11.2). Es importante recalcar que la GH actúa tanto directa como indirectamente induciendo al hígado a producir somatomedina C, una hormona similar a la insulina que promueve el crecimiento y desarrollo de la persona. IGF-1 o somatomedina C es una hormona peptídica que consta de setenta aminoácidos y es un factor de crecimiento homólogo estructuralmente a la proinsulina (25).

La acción biológica de la GH comienza con su unión a receptores específicos de la GH en el hígado para permitir la liberación del IGF-1 y que ésta ejerza los efectos indirectos de la GH. Por tanto, la GH puede encontrarse aumentada en pacientes con Laron debido a que se produce más GHRH en el hipotálamo en respuesta a grados reducidos o ausentes de IGF-1 por los defectos ya mencionados en los receptores de GH a nivel hepático (26). Las alteraciones metabólicas y el retraso del crecimiento están determinados por

receptores de GH defectuosos en su estructura y disfuncionales, generando una respuesta periférica inadecuada de la hormona del crecimiento. Existen varios trastornos o síndromes genéticos que están relacionados con la acción defectuosa de GH, y uno de ellos es el Enanismo tipo Laron (27).

Para entender esta enfermedad, es crucial comprender los elementos que predisponen el origen de esta condición, especialmente destacando los antecedentes genéticos y familiares. El gen del receptor de la GH sufre mutaciones esencialmente en la vía donde cumple su rol, es una proteína que se compone de tres tipos de dominios y experimenta un efecto de dimerización en el dominio intracelular al unirse a otros sustratos, lo que provoca la transducción del núcleo de la célula. Se han identificado hasta la actualidad setenta mutaciones de dicho gen, las cuales alteran la vía de señalización de GH/IGF1. El nivel disminuido de GHBP (proteína transportadora de la GH) se da porque existe un exceso de GH, y la producción deficiente de IGF-1 son causadas por mutaciones en el dominio extracelular del receptor (Figura 2) (28).

Finalmente, el déficit de IGF-1 a consecuencia de receptores de GH defectuosos es el responsable de las manifestaciones clínicas de la patología. Las funciones de IGF-1 en el organismo son estimular el crecimiento celular por proliferación y diferenciación, estimula la síntesis de proteínas porque activa vías de señalización intracelular, síntesis de glucógeno, regula el metabolismo de los carbohidratos, estimula la lipogénesis, regula el desarrollo óseo porque estimula la proliferación de células óseas y mineralización del hueso, efectos neuroprotectores e influencia en la actividad reproductiva porque estimula el desarrollo de células germinales y la síntesis de progesterona, estradiol y testosterona según sea el caso (29). Por lo tanto, dado el déficit crónico de IGF-1 y las complicaciones que su ausencia produce en la salud se ha implementado el uso de mecasemina como terapia para los pacientes que padecen de esta afección, la cual reemplaza directamente de manera exógena la IGF-1 sintetizada de manera natural (30).

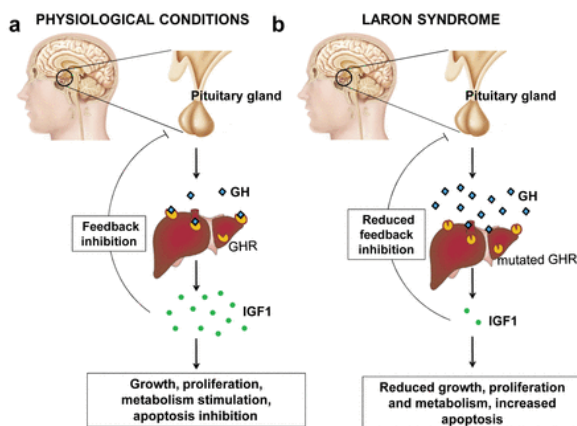


Figura 2. Transducción de señales GH-IGF-1 en condiciones fisiológicas (a) y Síndrome de Laron (b) (28).

Diagnóstico

Se deben solicitar los niveles de GH e IGF-1 en aquellos que se sospeche de Síndrome de Laron. Savage et al., propone ciertos criterios para el diagnóstico correcto y definitivo de la patología. Los criterios consisten en: talla con percentil -3 SD, IGF-1 basal <25 ng/ml (VN: 50-300 ng/ml), GH >10 ng/ml (VN: 10-50 ng/ml) e IGFBP-3 <2000 ng/ml (VN: 2000-4000 ng/ml). Además, en esta patología los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 no aumentan con el suministro exógeno de GH, pero sí con la administración IGF-1 recombinante, por lo que el diagnóstico se complementa con la administración de mecasemina, misma que debe aumentar más de 15 ng/ml la IGF-1 (31).

El diagnóstico del Síndrome de Laron generalmente se divide en dos puntos importantes. El primer punto es la presunción clínica derivada de los rasgos físicos del paciente. Por otro lado, el segundo punto es realizar análisis de laboratorio para verificar la sospecha diagnóstica. Las pruebas de laboratorio incluyen exámenes como: biometría, ionograma, marcadores de función hepática y renal, velocidad de sedimentación, exámenes de orina, detección de enfermedad celíaca debido a las manifestaciones, niveles de cortisol, perfil tiroideo, niveles de IGF-1, GH e IGFBP-3. Además, se pide tomar una radiografía de mano y muñeca izquierda para conocer la edad ósea, y con ello evaluar la oportunidad de crecimiento con mecasemina (32).

Existen pruebas moleculares para el diagnóstico de este síndrome, que por lo general es postnatal mediante el uso del sistema sureplex PCR monoplex. La muestra de ADN se extrae de la sangre o de células bucales del paciente. Sin embargo, también se puede hacer el diagnóstico

en la vida prenatal mediante la obtención de ADN por medio de biopsias del trofoectodermo del día real de blastocisto (33).

MECASERMINA

En agosto del 2005, la FDA aprobó su uso y comercialización para este trastorno genético. Sin embargo, en la actualidad este fármaco se encuentra sujeto a seguimiento adicional, por lo que en un futuro se puede obtener mayores datos acerca de su eficacia y seguridad

(34). Consiste en un análogo de IGF-1 fabricado por células de E. coli mediante el método de DNA recombinante, por lo tanto, reemplaza la hormona que fomenta el crecimiento fisiológico de tejidos y huesos (35).

Mecanismo de acción

El principal mediador hormonal de crecimiento en estatura es el IGF-1. La GH se une a su receptor a nivel hepático (GHR) y otros tejidos en condiciones fisiológicas, lo cual promueve la síntesis y secreción de IGF-1. Sin embargo, esto no ocurre en este trastorno debido a mutaciones en GHR, y como resultado los grados de IGF-1 se encuentran bajos. Por lo tanto, mecasermina actúa reemplazando directamente la IGF-1 deficiente o defectuosa (36).

El objetivo de la IGF-1 en el organismo es activar el receptor de IGF-1 (IGF-1R), una proteína perteneciente al grupo de receptores tipo tirosina quinasa y que provoca señalización intracelular, también se une a receptores de insulina (IR) pero con menor afinidad. La unión de la mecasermina a IGF-1R activa vías de señalización intracelular que incluyen la vía de señalización de PI3-quinasa/Akt y la del factor crecimiento semejante a la insulina, que son esenciales para la proliferación celular, diferenciación y síntesis de proteínas. Es importante mencionar que la IGF-1 es transportada a los tejidos por la proteína transportadora 3 de factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3), también es quien regula su biodisponibilidad y cumple con algunas funciones proapoptóticas (36).

La mecasermina al ser un análogo de la IGF-1 cumple con las mismas funciones que la IGF-1 sintetizada en el hígado de manera fisiológica. Esta terapia disminuye la liberación de insulina, inhibe gluconeogénesis en el hígado y aumenta la capacidad de las células para que capten la glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y nutrientes. Además, el fármaco aumenta la mitosis celular, con lo que aumenta la cantidad de células, además del crecimiento de órganos. Finalmente, también aumenta la densidad ósea, aumenta el metabolismo de los osteocitos de la placa epifisaria, con posterior aumento del crecimiento lineal de los huesos (37).

Nombre comercial y presentación

Mecasermina o IGF-1 recombinante (rhIGF), se comercializa con el nombre de Increlex y es el único fármaco disponible para tratar Enanismo tipo Laron. Es fabricada por Ipsen Pharmaceuticals. La presentación de este medicamento es en solución inyectable de 10 mg/ml vía subcutánea (38).

Dosis

El medicamento debe administrarse dos veces al día, a la misma hora y veinte minutos después de una comida. La dosis puede variar y debe ser específica para cada paciente, se debe evaluar dosis-respuesta debido a que cada organismo es diferente. Generalmente, la dosis del Increlex oscila entre 40 y 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 12 horas e individualizada para cada paciente. La dosis de inicio es 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta un máximo de 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La dosis de mantenimiento es de 0,06 mg/kg BID. Es indispensable lograr una dosis estable lo más pronto posible porque el crecimiento en el primer año y los resultados a largo plazo son mejores con dosis $\geq 0,1$ mg/kg dos veces al día. Una vez que se obtiene una dosis estable se recomienda controlar el peso para asegurar que no supere su dosis. En caso de interrumpir la terapia por un tiempo prolongado se debe reevaluar a los pacientes para conocer sus necesidades, y si estos tienen beneficios con el medicamento (39).

Indicaciones

Consiste en un terapia prolongada para alteraciones del crecimiento en pediátricos y adolescentes entre 2 y 18 años de edad que padecen de trastornos del desarrollo debido a una grave insuficiencia primaria de IGF-1 y con los parámetros mencionados a continuación: puntuación SDS de talla inferior o igual a -3,0; valores de IGF-1 inferiores al percentil 2,5 para género y edad correspondiente; valores normales de GH y excluir causas secundarias de deficiencia de IGF-1 como: desnutrición, uso de esteroides de manera crónica y trastornos hipofisarios como hipotiroidismo e hipopituitarismo (40).

Contraindicaciones

No se recomienda el uso de este fármaco en pediátricos que tengan menos de 2 años de edad debido a falta de evidencia científica en dicha población. Tampoco se debe utilizar durante la lactancia, embarazo, cierre de las epífisis, hipersensibilidad al principio activo de la mecasermina, sospecha de neoplasias, patologías o antecedentes que aumenten el riesgo de padecer cualquier neoplasia. Se debe suspender la terapia cuando los pacientes han ganado

menos de 1 cm en seis meses o menos de 2 cm de estatura en un año de tratamiento, cuando no hay respuesta al tratamiento, cuando el cierre de las epífisis está consolidado, en caso de desarrollar neoplasias, cuando la edad de los huesos mayor a dieciséis años en niños y catorce años en niñas. Por lo tanto, el medicamento sólo está indicado en pediátricos con más de dos años de vida con diagnóstico confirmado del Síndrome de Laron por mutación genética o por las características clínicas o bioquímicas de la enfermedad (41).

Seguridad

Es un fármaco, el cual es seguro utilizar en pacientes con Síndrome de Laron. Sin embargo, al igual que todos los medicamentos puede tener efectos secundarios, los cuales van a depender y variar en cada paciente. Pueden aparecer eventos adversos metabólicos, eventos relacionados con la proliferación de tejido linfoide, eventos ortopédicos como mialgia, dolor esquelético, artralgia y en el 3% de casos nefrolitiasis. También se han reportado casos de hipoacusia. Se recomienda no usar la terapia antes de los 2 años debido a que no existen datos suficientes acerca de su eficacia y seguridad, y tampoco después de los 18 años por el riesgo de acromegalia debido al cierre epifisario (42).

Efectos adversos

- **Hipoglucemia:** Es el efecto adverso más frecuente durante los primeros 30 días de tratamiento y en pacientes más pequeños suele aparecer con mayor frecuencia o en aquellos con antecedentes de hipoglicemia, por lo que las dosis deben ser ajustadas lentamente de manera paulatina. En un estudio mecasermina con una muestra de 138 pacientes entre 2008 y 2017 se reportó que la hipoglicemia es el efecto secundario más común. Para evitar este efecto se recomienda la ingesta adecuada de carbohidratos 20-30 minutos antes de cada inyección o evitar la sobredosis. Además, cabe recalcar que en algunas ocasiones pueden generar convulsiones secundarias a hipoglicemia (42).
- **Reacciones en el lugar de inyección:** Para evitar esas manifestaciones es importante alternar la zona de inyección como en la región deltoides, glúteos, muslo, abdomen. También se suele recomendar limpieza del lugar de inyección con alcohol, descongelar la mecasermina 20 minutos antes y no usar agujas ultracortas. En una muestra con 188 pacientes con rhIGF se reportó como efectos secundarios más frecuentes hipoglicemia, reacciones en el lugar de inyección e hipertrofia amigdalara (42). Al ser un factor de crecimiento también puede generar tumores benignos o

malignos, hipertrofia amigdalara y de adenoides, ronquidos, lipohipertrofia, y riesgo aumentado de padecer hemorragias crónicas de oído medio con consecuente hipoacusia, y producción de anticuerpos anti-IGF-1 (43).

- **Hipertensión endocraneal:** Es poco común, pero en caso de presentarse es recomendable una fundoscopia cuando se acompaña de pérdida de la visión, náuseas y vómitos. Se han reportado algunos casos de papiledema (43).
- Durante la terapia es posible que se presente crecimiento craneofacial con endurecimiento de rasgos faciales. Sin embargo, no se trata de acromegalia porque estas manifestaciones suelen desaparecer una vez culminado el tratamiento. Cabe mencionar que el crecimiento es de tejido blando y no de tejido óseo. Finalmente, un efecto adverso raro es la insuficiencia valvular y cardiomegalia, por lo que se recomienda un ecocardiograma antes, durante y después de iniciar el tratamiento suplementario para un mejor manejo de la patología (44).

Duración del tratamiento

La terapia se debe administrar hasta que se alcance el máximo crecimiento posible y las epífisis se fusionen completamente. Cuando los pacientes están sometidos a tratamiento estos deben ser monitorizados en intervalos de tiempo para registrar su crecimiento y evaluar sus efectos secundarios como hipoglicemia, misma que fue evidenciada en el 84,6% en un estudio con 306 pacientes sometidos a la terapia (45).

Efectividad y Pronóstico

Backeljauw P et al., en su estudio con 21 pacientes mayores a 2 años de edad tratados con mecasermina con una media de 10 años de duración, evidenciaron un incremento de estatura de 7,4 cm en el primer año de terapia. Durante el segundo año, la estatura aumentó 5,6 cm/año y con un rango de 3,9 a 5 cm/año durante los años 3 a 12. Al culminar su manejo los pacientes tuvieron aproximadamente una talla promedio de 13,4 cm adicional, lo cual es significativo en relación a aquellos sin terapia suplementaria. La mayoría aumentó más de 15 cm de estatura, obteniendo mejores resultados en aquellos de menor edad. Sin embargo, no se logró llegar a los rangos normales de estatura. (46).

Chatterjee S et al., en 20 personas que presentaban mutaciones en el GHR reportaron un aumento de estatura de 4,7 cm a 7,4 cm el primer año de tratamiento con rhIGF1, valores que fueron disminuyendo en los próximos años. Para el quinto año de terapia el incremento

de talla solo fue de 1,4 cm, lo cual nos sugiere mejores beneficios en el primer año de tratamiento (47).

Muthuvel G et al., realizaron un estudio con 3 hermanos con retraso de crecimiento grave debido a deficiencia de STAT5B, los cuales fueron tratados con mecasermina por 6 años con una dosis de 40-120 ug/kg BID subcutánea. Las edades fueron, una mujer de 4,4 años, un varón de 2,7 años y una mujer de 7 meses. El estudio reportó un aumento de estatura de 5,2-6, 4,8-7,1 y 5,5-7,4 cm/año respectivamente en los 3 primeros años de terapia, siendo mayor el crecimiento en la niña con menor edad. No obstante, se presentaron mayores efectos adversos como hipoglicemia en la paciente con menor edad, lo cual impidió mantener la dosis objetivo. De igual manera, se apreció que los posteriores años el crecimiento disminuyó a 4,7, 3,8, 4,3 cm/año respectivamente (48).

Otra investigación, con 76 pediátricos (7.8 ± 4.5 años de edad) con déficit grave de IGF- 1 sometidos a tratamiento con mecasermina por 12 años con dosis de 60-120 ug/kg dos veces al día. Se reportó que las estaturas aumentaron de 2,8 cm/año sin rhIGF-1 a 8 cm/año con la terapia durante el primer año. Además, se evidenció que a mayores dosis de mecasermina mayores son los beneficios y mejor el pronóstico a largo plazo. No obstante, no se recomienda exceder la dosis máxima por sus efectos adversos. Sin embargo, aunque las estaturas aumentaron significativamente, no lograron alcanzar el rango de talla normal de los adultos sanos (40).

En otro estudio, la terapia con rhIGF-1 fue eficaz y segura en pacientes polacos con deficiencia de IGF-1. Tuvo un claro efecto beneficioso en la altura, pero sobre todo evidencia que mayores son los efectos en el primer año de uso y constató que disminuye en los siguientes años. También se registró que los pacientes aumentaron significativamente el peso, maduración ósea, crecimiento de órganos (bazo) y el IMC en el transcurso de los años de tratamiento (49).

Kamil G et al., con 36 pacientes evidenciaron que las células madre de tipo embrionario muy pequeño (VSEL) y células madre hematopoyéticas (HSC) antes de la terapia se encontraban ligeramente elevados, pero que disminuyeron en los posteriores 5 años con la administración de mecasermina. Esto sugiere datos importantes de una posible correlación entre las células madre con el déficit de IGF-1. Además, se concluyó que el tratamiento ayudó al crecimiento adecuado del 80 % de los pacientes (50).

La investigación llevada a cabo en la UNC de EE.UU reportó que el incremento de talla con mecasermina fue de 9 cm en el primer año, 6,2 cm el segundo año y que solo se mantuvo en

33% de los pacientes en el tercer año. El pronóstico depende de la edad en la que se empieza el tratamiento y generalmente los pacientes suelen sobrepasar los 70 años de vida (51).

Finalmente, en todos los estudios se constató que efectos de la mecasemina son el aumento de talla e incremento de peso que concuerda con crecimiento simétrico del cuerpo, aumento de la mineralización ósea, aumento de circunferencia cefálica y por ende de la masa encefálica, disminución de IMC con reducción en la cantidad de tejido adiposo y del grosor de los pliegues cutáneos (51).

CONCLUSIONES

El Enanismo tipo Laron o síndrome de Laron es una patología genética rara que se hereda de manera autosómica recesiva, posee un fenotipo característico con estatura baja correspondiente para la edad. Para su diagnóstico es indispensable evaluar los antecedentes familiares, clínica del paciente, exámenes complementarios, y en algunos casos pruebas moleculares prenatales y postnatales.

Actualmente el único tratamiento disponible para esta afección es la mecasermina, el cual es un análogo de la IGF-1 y que reemplaza el déficit hormonal debido a los defectos genéticos en los receptores de la GH. Es un medicamento cuyo objetivo es incremento de la estatura para mejoría en el bienestar personal. El principal efecto adverso es la hipoglucemia que puede ir acompañada de convulsiones, pero que se puede prevenir con la ingesta de comida 30 minutos antes de la inyección. Sin embargo, también se han evidenciado casos de reacciones en el lugar de inyección, hipertensión endocraneal, tumores benignos y malignos, hipoacusia, lipohipertrofia, hipertrofia amigdalina y de adenoides, y en raros casos insuficiencia valvular y cardiomegalia. Dada la cantidad de efectos secundarios se sugiere un seguimiento de manera rigurosa donde se valore dosis- respuesta.

La terapia con mecasermina en el síndrome de Laron si es efectiva porque los pacientes tienen un incremento de talla total de unos 13,4 a 15,4 cm aproximadamente con respecto a aquellos que no usan el fármaco, por lo que el pronóstico a largo plazo es favorable. Sin embargo, los pacientes no logran alcanzar los rangos normales de talla en vida adulta. El mayor incremento de estatura se da en los primeros años de terapia y en edades más tempranas, lo cual es sugestivo de que un diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental en estos pacientes.

En base a la literatura lo recomendable es un monitoreo de larga duración para evaluar su eficacia y seguridad, y que sea administrado antes del cierre de las epífisis entre 2 y 18 años de edad. La edad temprana al inicio de la terapia es un factor predictivo positivo de respuesta al tratamiento. Finalmente, es recomendable interrumpir la terapia si los pacientes tienen un incremento de talla menor a 2 cm en un año, cuando existe hipersensibilidad al fármaco, neoplasias o en casos de cierre epifisiario definitivo por el riesgo de acromegalia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laron Z, Werner H. Laron syndrome – A historical perspective. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):31–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964395/>
2. Laron Z, Kauli R. Fifty seven years of follow-up of the Israeli cohort of Laron Syndrome patients—From discovery to treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:53–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2015.08.004>
3. Neumann A, Alcántara M, Ángel A, Camargo F, López E. Diagnosis of Laron syndrome using monoplex-polymerase chain reaction technology with a whole- genome amplification template: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(23):4029–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i23.4029>
4. Moya S. Mecanismos protectores de la insensibilidad a hormona de crecimiento (síndrome de laron) contra cáncer y diabetes mellitus. 2020. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/36919>
5. Laron Z. Epilogue: The future of Laron syndrome — The need for changes. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:79– 80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.007>
6. Villela T, Freire B, Braga N, Arantes R, Funari M, Alexander J, et al. Growth Hormone insensitivity (Laron syndrome): Report of a new family and review of Brazilian patients. *Genet Mol Biol.* 2019;42(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0197>
7. Castilla I, de Ita J, Aguirre G, Castorena F, Ortiz J, García M, et al. Fanconi anemia and Laron syndrome. *Am J Med Sci.* 2017;353(5):425–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.02.001>
8. Boguszewski C, Boguszewski M, de Herder W. From dwarves to giants: South American’s contribution to the history of growth hormone and related disorders. *Growth Horm IGF Res.* 2020;50:48–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2019.11.004>
9. Guevara J, Bautista C, Torres C, Peña G, Guevara C, Palacios C, et al. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):59–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-020-09602-4>

10. Laron Z, Kauli R, Lapkina L, Werner H. Deficiencia de IGF-I, longevidad y protección contra el cáncer de pacientes con síndrome de Laron. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;772:123–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.002>
11. Ministerio de Salud Pública. Nueva entrega de Mecasermina, medicamento para pacientes con síndrome de Laron, arribó a Quito. 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/nueva-entrega-de-mecaserminamedicamento-para-pacientes-con-sindrome-de-laron-arribo-a-quito/>
12. Jafari S, Babaeipour V, Eslampanah Seyedi H, Rahaie M, Mofid M, Haddad L, et al. Recombinant production of mecasermin in E. coli expression system. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2014;9(6):453.
13. Murray P, Clayton P. Trastornos de la hormona del crecimiento en la infancia. MDText; 2022.
14. Rosenbloom A. Medio siglo de estudios sobre la insensibilidad a la hormona del crecimiento/síndrome de Laron: una perspectiva histórica. *Hormona de crecimiento IGF Res*. 2016;28:46–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2015.08.001>
15. Campozano S, Valero N, Callejas D. Vista de Síndrome de larón e inmunidad al cáncer y la diabetes. Editorialalema.2022. Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/218/275>
16. Cohen J, Blethen S, Kuntze J, Smith SL, Lomax KG, Mathew PM. Managing the child with severe primary insulinlike growth factor-1 deficiency (IGFD): IGFD diagnosis and management. *Drugs R D*. 2014;14(1):25–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-014-0039-7>
17. Mosquera D. Síndrome de Laron: Ecuador tiene la mayoría de casos en el mundo. Ed médica.2017.
18. McCormick F. K-Ras protein as a drug target. *J Mol Med*. 2016;94(3):253–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-016-1382-7>
19. Klammt J, Neumann D, Gevers E, Andrew S, Schwartz I, Rockstroh D, et al. Dominant-negative STAT5B mutations cause growth hormone insensitivity with short stature and mild immune dysregulation. *Nat Commun*. 2018;9(1):1–10. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-04521-0>

20. Cannarella R, Crafa A, La Vignera S, Condorelli R, Calogero A. Role of the GH-IGF1 axis on the hypothalamus– pituitary–testicular axis function: lessons from Laron syndrome. *Endocr Connect*. 2021;10(9):1006–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/ec-21-0252>
21. Guevara J, Bautista C, Torres C, Peña G, Guevara C, Palacios C, et al. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(1):59–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-020-09602-4>
22. Latrech H, Polak M. Syndrome de Laron : aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. *Presse Med*. 2016;45(1):40–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.02.022>
23. Guevara J, Peña G, Pazmiño G, Acosta W, Saavedra J, Lescano D, et al. Cancer in Ecuadorian subjects with Laron syndrome (ELS). *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36971780/>
24. Khadilkar A, Phanse S, Khadilkar V. Clinical features and endocrine profile of Laron syndrome in Indian children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):863. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.140236>
25. Lin S, Li C, Li C, Zhang X. Growth hormone receptor mutations related to individual dwarfism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1433. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/5/1433>
26. Gonçalves F, Fridman C, Pinto E, Guevara J, Shevah O, Rosembloom A, et al. The E180splice mutation in the GHR gene causing Laron syndrome: Witness of a Sephardic Jewish exodus from the Iberian Peninsula to the New World? *Am J Med Genet A*. 2014;164(5):1204–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36444>
27. Frysak Z, Schovanek J, Iacobone M, Karasek D. Factores de crecimiento similares a la insulina en un entorno clínico: revisión de IGF-I. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc República Checa*. 2015;159(3):347–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365932/>
28. Janecka A, Kołodziej M, Biesaga B. Clinical and molecular features of Laron syndrome, A genetic disorder protecting from cancer. *In Vivo*. 2016;30(4):375. Disponible en:

<http://iv.iijournals.org/content/30/4/375.abstract>

29. Bright G. Recombinant IGF-I: Past, present and future. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:62–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2016.01.002>
30. Chreitah A, Hijazia K, Doya L. Laron syndrome in three female siblings with the development of subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in one case: first report of a Syrian family. *Oxf Med Case Reports.* 2021;2021(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/omcr/omab079>
31. Savage M, Blum W, Ranke M, Postel M, Cotterill A, Hall K, et al. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;77(6):1465–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.77.6.7505286>
32. Kurtoğlu S, Hatipoglu N. Growth hormone insensitivity: diagnostic and therapeutic approaches. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(1):19–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-015-0327-2>
33. Neumann A, Alcántara M, Ángel A, Camargo F, López E. Diagnóstico del síndrome de Laron utilizando tecnología de reacción en cadena monoplex- polimerasa con una plantilla de amplificación de todo el genoma: Un informe de caso. *World J Clin Cases.* 2019 ;7(23):4029-35. Disponible en: <https://www.wjnet.com/2307-8960/full/v7/i23/4029.htm>
34. Blum W, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(6):R212–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/ec-18-0099>
35. Jafari, S, Babaeipour, V, Eslampanah S, H. A, Rahaie M, Mofid, M, Haddad L, Namvaran M, & Fallah J. (2014). Recombinant production of mecasermin in E. coli expression system. *Research in Pharmaceutical Sciences,* 9(6), 453.
36. Bang P, Polak M, Perrot V, Sert C, Shaikh H, Woelfle J. Pubertal timing and growth dynamics in children with severe primary IGF-1 deficiency: Results from the European Increlex® Growth Forum Database Registry. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.812568>
37. Al-Ashwal A, Al-Sagheir A, Ramzan K, Al-Owain M, Allam R, Qari A, et al.

Clinical, endocrine, and molecular genetic analysis of a large cohort of Saudi Arabian patients with Laron syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(2):119–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000475991>

38. Hussein A, Farghaly H, Askar E, Metwalley K, Saad K, Zahran A, et al. Etiological factors of short stature in children and adolescents: experience at a tertiary care hospital in Egypt. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017;8(5):75–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2042018817707464>

39. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Eficacia y seguridad de Mecasermina para pacientes diagnóstico de Síndrome de Laron. Criterio Técnico Basado en Evidencia CTBE-2017-023 Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud, 2017.

40. Chernausek S, Backeljauw P, Frane J, Kuntze J, Underwood L. New drug: Mecasermin for primary insulin-like growth factor-1 deficiency. *Aust Prescr.* 2022;45(6):215.

41. Ottawa J. Mecasermin (Increlex): Recomendación de reembolso CADTH. 2022; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37797116/>

42. Bang P, Woelfle J, Perrot V, Sert C, Polak M. Effectiveness and safety of rhIGF1 therapy in patients with or without Laron syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(2):267–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-20-0325>

43. Bang P, Polak M, Woelfle J, Houchard A. Eficacia y seguridad de la terapia rhIGF-1 en niños: la experiencia de la base de datos del Foro Europeo de Crecimiento Increlex®. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(5):345–57. Disponible en: <https://karger.com/hrp/article/83/5/345/166404/Effectiveness-and-Safety-of-rhIGF-1-Therapy-in>

44. Erol N, Yıldız M, Güven A, Yıldırım A. Cardiac examination in children with Laron syndrome undergoing mecaseermin therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(6):675–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2017-0473>

45. Bang P, Polak M, Bossowski A, Maghnie M, Argente J, Ramon M, et al. Frecuencia y factores predictivos de hipoglucemia en pacientes tratados con rhIGF-1: datos del registro Eu-IGFD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109(1):46–

56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37579214/>

46. Backeljauw P, Kuntze J, Frane J, Calikoglu A, Chernausek S. Adult and near- adult

height in patients with severe insulin-like growth factor-I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulin-like growth factor-I. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):47–56. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1159/000351958>

47. Chatterjee S, Shapiro L, Rose J, Mushtaq T, Clayton P, Ten S, et al. Phenotypic spectrum and responses to recombinant human IGF1 (rhIGF1) therapy in patients with homozygous intronic pseudoexon growth hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):481–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-18-0042>

48. Muthuvel G, Al Remeithi S, Foley C, Dauber A, Hwa V, Backeljauw P. Recombinant human insulin-like growth factor-1 treatment of severe growth failure in three siblings with STAT5B deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2023;97(2):195–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000531491>

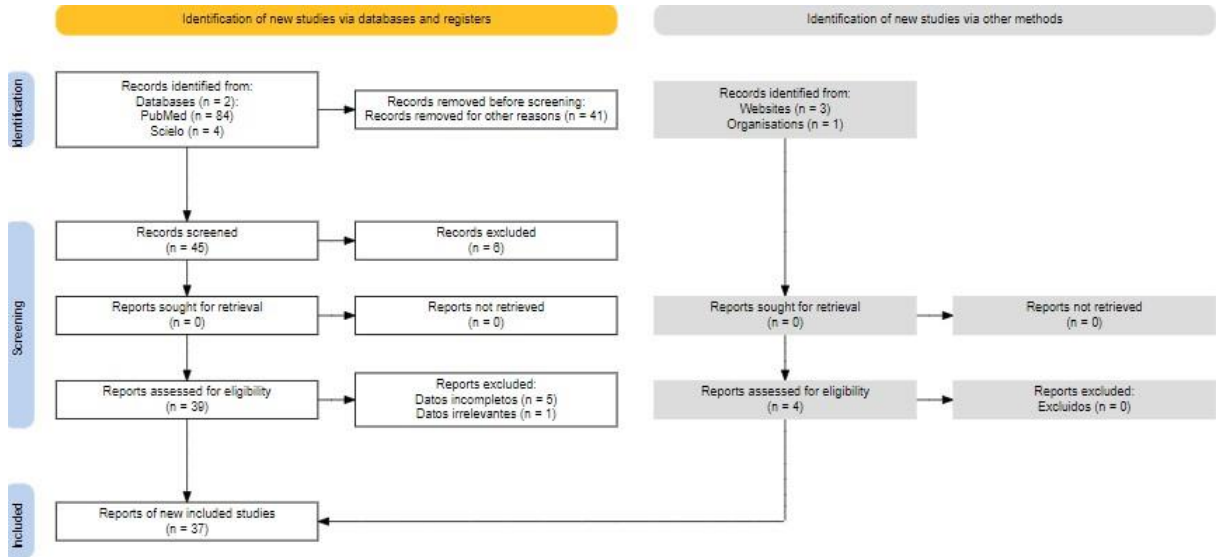
49. Petriczko E, Jackowski T, Horodnicka A, Wikiera B, Noczyńska A, Korpala M, et al. Tratamiento de la deficiencia primaria grave de IGF-1 mediante la preparación de rhIGF-1: primeros tres años de experiencia polaca. *Endokrynol Pol.* 2019;70(1):20–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351442/>

50. Kamil G, Karolina S, Aleksandra S, Filip B, Marta P, Artur B, et al. Alterations in stem cell populations in IGF-1 deficient pediatric patients subjected to mecasermin (increlex) treatment. *Stem Cell Rev and Rep.* 2023;19(2):392–405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-022-10457-2>

51. Ramírez L, Vinuesa D, Jácome M, Viteri J. Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Universidad y Sociedad*;13(6):548–54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-

ANEXOS

Figura 1. Flujograma de selección de estudios.



Elaborado por: Guido André Ortega

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Guido André Ortega Ortega portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1950000040**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Terapia con Mecasermina en pacientes con Síndrome de Laron**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de Agosto de 2025

F: 

Guido André Ortega Ortega
C.I. 1950000040