



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

SÍNDROME DE LARON

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

AUTORA: VERONICA MARIBEL CRESPO ROMERO

DIRECTOR: MGS. ADRIANA FERNANDA ULLOA CASTRO

AZOGUES - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

SÍNDROME DE LARON

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

AUTORA: VERONICA MARIBEL CRESPO ROMERO

DIRECTOR: MGS. ADRIANA FERNANDA ULLOA CASTRO

AZOGUES - ECUADOR

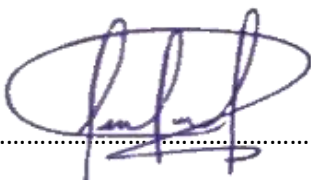
2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Veronica Maribel Crespo Romero portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302708854**. Declaro ser el autor de la obra: “**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.

Azogues, **24 de enero de 2022**

F: 

Veronica Maribel Crespo Romero

C.I. 0302708854

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

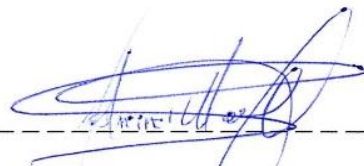
Mgs. Adriana Fernanda Ulloa Castro

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado “**SÍNDROME DE LARON**”, realizado por la **Srta. Veronica Maribel Crespo Romero**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que esta expedito para su sustentación.

Azogues, 17 de Enero de 2022



Mgs. Adriana Fernanda Ulloa Castro

DOCENTE TUTOR

DEDICATORIA

“A mis padres Eduardo y Elsa, por ser el pilar fundamental en mi vida, por haberme motivado constantemente para alcanzar cada uno de mis objetivos. Gracias por todo, por su amor, por su esfuerzo, por su trabajo y por su sacrificio para ayudarme a estudiar y terminar mi Carrera Universitaria”

“A mis hermanos Xavier, Pablo y Lorena, por su paciencia y apoyo incondicional, por estar conmigo en altas y bajas”

“A la memoria de mis tres ángeles, Zoila, Manuel y Miguel, quienes creyeron en mí”

AGRADECIMIENTO

El principal agradecimiento a Dios, por guiarme paso a paso y darme fortaleza para lograr esta meta.

Gracias a toda mi familia, por nunca abandonarme en los momentos en los que más los necesitaba.

Gracias a esta Universidad, a la Facultad de Ciencias de la Salud y Bienestar por abrirme las puertas y permitirme alcanzar este tan anhelado sueño de convertirme en un profesional de la salud y ayudar a quien más lo necesite poniendo en práctica todos los valores y enseñanzas que he aprendido en el trayecto de mi formación profesional.

Gracias a mi Tutora a la Mgs. Adriana Ulloa por haberme brindado su tiempo, dedicación, conocimiento y experiencia en la mejora y éxito de esta revisión bibliográfica.

Gracias a todos mis profesores de toda mi vida estudiantil, quienes por su esfuerzo, sacrificio y ardua labor me he convertido en lo que ahora soy.

Y, por último, pero no menos importante gracias a todos mis amigos con los cuales pasé los mejores momentos de mi vida universitaria, en especial a mi incondicional, compañero y hermano Xavier por haber compartido momentos felices y tristes, por motivarme a seguir y no rendirme.

¡Gracias a todos ustedes!

RESUMEN

Objetivo: Realizar una recopilación de datos sobre el Síndrome de Laron, mediante la búsqueda de estudios publicados del tema.

Material y método: La presente revisión bibliográfica, se realizó mediante una investigación descriptiva retrospectiva a través de búsquedas de revisiones sistémicas de documentos en diferentes bases científicas de alto impacto dedicadas al Síndrome de Laron.

Resultados: El Síndrome de Laron, se origina por el daño del GHR debido alteraciones en sus exones extracelulares, al no ser aceptada la GH en el hepatocito, no se cumple la conjugación del IGF-I, por lo tanto, no existe crecimiento óseo lo que conlleva a que se desarrolle esta enfermedad. El diagnóstico se fundamenta por su talla baja e hipoplasia acrial, en los paraclínicos se evidencia la GH elevada, IGF-I disminuida, GHBP baja. Además, se ha descrito pruebas moleculares de confirmación como el PCR en la cual se evidencia las mutaciones patogénicas del gen GHR. El manejo terapéutico, consiste en la administración exógena de IGF-I, cuya finalidad es acelerar el desarrollo de los huesos.

Conclusiones: Al finalizar la revisión bibliográfica, se pudo concluir que el Síndrome de Laron se da por la presencia de alteraciones genéticas, que tiene como consecuencia el retraso de crecimiento del individuo. Además, se apreció que no hay información relevante de estudios en el país inclusive en el idioma español, por lo que es importante seguir investigando sobre esta enfermedad, ya que se observó que las personas que lo portan, una gran parte de ellas, se localizan en el Ecuador.

Palabras clave: talla baja, hormona de crecimiento, receptor de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la de insulina tipo I

ABSTRACT

Objective: Perform a data compilation on Laron Syndrome, through searches on published research studies of the topic.

Method: The following bibliographic review was carried out by a retrospective and descriptive research through systemic document searches in several high impact journals about.

Results: Laron syndrome is caused by GHR damage due to abnormalities in its extracellular exons, as GH not being received in the hepatocyte, the IGF-I conjugation cannot be fulfilled, therefore, there is no bone growth, which leads the patient to develop this disease. The diagnosis is based on short body height and acrial hypoplasia, in paraclinical tests there is elevated GH, decreased IGF-I, and low GHBP. In addition, molecular testing for PCR confirmation has been described in which the pathogenic mutations of the GHR gene are found. Therapeutic therapy consists in exogenous administration oh OGF-I, which aims to increase bone development.

Conclusions: At the end of the bibliographic review, it was possible to conclude that Laron syndrome is caused by the presence of genetic alterations, which results in growth delay in an individual. In Addition, there is no significant information on studies in the country, including Spanish, so it is therefore necessary to continue investigating this disease, sin a large number of the people suffering from this disease are based in Ecuador.

Keywords: short height, growth hormone, growth hormone receptor, insulin-like growth factor type I

ÍNDICE

I. RESUMEN

II. ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
2.1 OBJETIVO GENERAL	2
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	2
4. CRITERIOS DE SELECCIÓN	2
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	2
4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	2
5. DESARROLLO	3
5.1 Definición.....	3
5.2 Epidemiología	3
5.3 Bases Genéticas y Fisiopatología de Síndrome de Laron	3
5.3.1 Variante del gen	3
5.3.2 Eje hipotálamo – hipofisario.....	3
5.3.3 Hormona de Crecimiento	4
5.3.4 Receptor de la hormona de crecimiento: señalización	4
5.3.5 Factor de Crecimiento Similar la Insulina (IGF)	5
5.3.6 Receptores de los Factores de Crecimiento Similares a la Insulina.....	6
5.3.7 Regulación de la producción del IGF-I	7
5.3.8 Sistema de la Hormona de Crecimiento (GH) y el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF)	7
5.4 Diagnóstico.....	8
5.4.1 Características físicas	8
5.4.2 Aspectos Paraclínicos	8
5.4.3 Estudios Moleculares	9
5.5 Tratamiento.....	9
5.5.1 Mecanismo de Acción.....	9
5.5.2 Indicaciones	10

5.5.3 <i>Dosis</i>	10
5.5.4 <i>Administración</i>	11
5.5.5 <i>Efectos Adversos</i>	11
5.5.6 <i>Contraindicaciones</i>	11
5.5.7 <i>La terapia debe suspenderse</i>	11
6. CONCLUSIONES.....	12
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13
8. ANEXOS.....	15

1. INTRODUCCIÓN

Esta enfermedad primero se dominó como el Enanismo de Laron, que luego se modificó a Síndrome de Laron, es considerado como una resistencia primaria o insensibilidad a la hormona de crecimiento. (1)

El Síndrome de Laron, es una patología autosómica recesiva, estudiada en 1966 por Zvi Laron (israelí) en niños israelitas, dos varones y una mujer caracterizados por retraso de crecimiento, observó que presentaban características inadecuadas para su apariencia física. (2)

En 1968, se describe una enfermedad caracterizada por una talla baja, obesidad, hipoplasia del macizo medio facial, hipomuscularidad, hipogonadismo, voz aguda, cabello escaso y fino, maduración esquelética retardada y desarrollo motor lento. (2,3,17)

Estudios realizados en 1983, manifestaron la incapacidad del gen de GH para acoplarse a sus receptores situado en el cromosoma 5 p13-p12, además describen la presencia de modificaciones homocigotas y heterocigotas. Se visualizó niveles altos y normales de la hormona de crecimiento (GH), niveles bajos y ausencia del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IFG-I), dado que este déficit se debe a una falla en la producción de la GH corporal, como la administrada. Conjuntamente, se notó que presentaba una disfunción genética de la transcripción del transductor de señal y activador de la vía de la proteína 5b (STAT5b). (2,3,4)

En 1987, se descubre los estudios moleculares que permitieron demostrar la imposibilidad de sintetizar IFG-I, debido a la eliminación de exones

3,5 y 6 de dominio extracelular del gen GHR. Además, comprobaron la existía de mutaciones en el receptor de GH en pacientes musulmanes en el norte de África a través del método PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). (3,5)

En 1990, se efectuaron varios ensayos clínicos sobre la terapia con el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, en personas diagnosticadas de este síndrome, en países como Israel, Ecuador, Europa y Norte de América, reportando que es el tratamiento ideal y seguro para esta enfermedad. No obstante, se ha visualizado que produce diferentes efectos secundarios, por lo tanto, se debe controlar al individuo durante la administración del medicamento. (3,4,5)

Hasta el año 2020, se deduce que a nivel mundial existen alrededor de 500 individuos con fenotipo Laron los cuales no están diagnosticados, se han identificado 350 casos confirmados hasta el 2017, cuyos 200 casos se encuentran en Ecuador. (4,5) El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, ejecuta acciones para identificar pacientes con Síndrome de Laron, hasta el año 2017 se han registrado casos en provincias como Loja 57%, El Oro y Cañar, donde se han reportado nuevos casos. (5)

La mayoría de individuos que padecen esta enfermedad, se encuentran nuestro país, pesé a ello existen pocos estudios realizados a nivel local. Esta ha sido la razón, por la cual he decidido realizar esta revisión bibliográfica con el fin de intrigar y motivar a la población ecuatoriana para la elaboración de futuros estudios de Síndrome de Laron. Basándose en la información anterior del tema, se podrá plantear la siguiente pregunta investigativa ¿Existirá datos suficientes sobre el Síndrome de Laron?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Realizar una recopilación de datos sobre el Síndrome de Laron, mediante la búsqueda de estudios publicados del tema.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener información sobre las bases genéticas y fisiopatología del Síndrome de Laron.
- Proporcionar información sobre la epidemiología de esta enfermedad.
- Identificar las características clínicas de los pacientes que presentan esta enfermedad.
- Indagar sobre el tratamiento del Síndrome de Laron.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se procedió a elaborar una revisión de tipo descriptivo retrospectivo, donde se realizó búsquedas bibliográficas y revisiones sistémicas de documentos y guías publicadas en diferentes plataformas de Google Académico de los últimos 5 años con palabras claves como: talla baja, hormona de crecimiento, receptor de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la de insulina tipo I. La búsqueda se enfocó en asociar esta terminología, se usó la bibliografía tanto en inglés como en español de distintas bases de datos como PUBMED, SCIELO, ELSEVIER, y entre otras. Además, se tomó en cuenta las bibliografías de los artículos descubiertos con el fin de recuperar otros estudios importantes para la revisión.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Revisiones sistémicas y artículos científicos, que corresponda a los últimos 5 años sobre Síndrome de Laron.
- Artículos Científicos sobre Síndrome de Laron.
- Artículos científicos que se encuentre en idioma español o inglés sobre Síndrome de Laron.
- Tesis de pregrado y posgrado sobre Síndrome de Laron
- Ensayos sobre Síndrome de Laron.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Revisiones sistémicas y artículos científicos, que no corresponda a los últimos 5 años sobre Síndrome de Laron.
- Artículos Científicos sobre Síndromes de crecimiento que no se relacionen con el Síndrome de Laron.
- Artículos científicos que se encuentre en idioma español o inglés no se relacionen con el Síndrome de Laron.
- Tesis de pregrado y posgrado que no se relacionen con el Síndrome de Laron.
- Ensayos que no se relacionen con el Síndrome de Laron.

5. DESARROLLO

5.1 Definición

Considerada como una enfermedad rara congénita la cual se identifica por baja talla, debido a valores normales o aumentados de la hormona de crecimiento (GH) y valores disminuidos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I). (1)

5.2 Epidemiología

La mayor prevalencia de este síndrome, se encuentra en la población ecuatoriana de origen judío, y en poblaciones de Medio Oriente. (1) Esta enfermedad, se caracteriza por una tasa alta de consanguinidad. En el estudio de Zvi Laron realizado en 1994, reporta que en la población israelí de 351 niños 43 presentaban este síndrome, siendo el 12% de infantes afectados. En cuanto, que la población ecuatoriana 56 de 242 eran afectados, habiendo un 23% de niños con SL. (1,2) Es una enfermedad rara, se ha reportado 350 casos en todo el mundo hasta el 2017, de los cuales 200 casos confirmados se encuentran en el Ecuador, por lo general los casos se localizan al sur del país su mayor prevalencia se halla comunidades como Balsas, Paltas, Piñas, Loja, Quijos, Guaranda, San Cristóbal, Chaguarpamba, Machala, Pasaje, Santa Rosa, Guayaquil, Cañar y entre otras comunidades. (5)

5.3 Bases Genéticas y Fisiopatología de Síndrome de Laron

5.3.1 Variante del gen

A nivel genético, el Síndrome de Laron se origina en la complejidad del receptor de la hormona de crecimiento (GHR) localizado en el cromosoma 5 p13-p12. (3) Presenta alrededor de 70 variaciones

por causas que aún no son del todo precisas, entre ellas se puede detallar a la insuficiencia en su segregación y al origen étnico de una población, donde existe la posibilidad de procrear entre familias consanguíneas (2). Se caracteriza por la lentitud de la velocidad del desarrollo del individuo y el retraso severo de la estatura vinculada a valores basales o elevados de la GH, afecta a ambos sexos y es reconocido como un desorden genético autosómico recesivo. (4)

5.3.2 Eje hipotálamo – hipofisario

Para entender la fisiopatología del Síndrome de Laron debemos conocer el eje hipotálamo – hipofisario.

La glándula pituitaria también conocida como hipófisis, se encuentra ubicada en la silla turca, es conexas al hipotálamo mediante el tallo hipofisario. Está constituida por dos segmentos, un lóbulo anterior o adenohipófisis y un lóbulo posterior o neurohipófisis. (6,7)

La adenohipófisis es una glándula que secreta seis tipos de hormonas peptídicas, mientras que la neurohipófisis almacena hormonas sintetizadas por el hipotálamo. Las células de la adenohipófisis secretan hormonas que intervienen en el control de las funciones metabólicas de todo el organismo, entre ellas se describe:

- Células Somatotropas: Hormona de crecimiento (GH).
- Células Lactotropas: Prolactina (PRL).
- Células Corticotropas: Corticotropina (ACTH).
- Células Tirotropas: Hormona Estimulante de la tiroides (TSH).

- Células Gonadotropas: Hormona estimulante de los folículos (FSH) y Hormona luteinizante (LH). (6,7)

Las células de la adenohipofisarias, sintetizan del 30% al 40% a la hormona de crecimiento, el 20% producen ACTH, y del 3% al 5% secretan hormonas que regulan la tiroides, glándulas sexuales y mamas. (6,7)

Las dos hormonas almacenadas en la neurohipófisis son:

- Hormona Antidiurética o vasopresina.
- Oxitocina. (6,7)

La regulación de la hipófisis está dada a través del hipotálamo. Las señales nerviosas controlan la neurohipófisis. En cuanto, que las hormonas de estimulación e inhibición hipotalámicas, regulan a la adenohipófisis liberando sus sustancias mediante los vasos sanguíneos llamados vasos porta hipotalámicos- hipofisarios. (6,7) (Anexo 1)

5.3.3 Hormona de Crecimiento

La hormona de crecimiento también conocida como somatòtropa o somatotropina, es una molécula monocatenaria constituida por 191 aminoácidos, adquiere un peso molecular de 22 kilodalton y está ubicada en el brazo corto del cromosoma 17 q22- q24. Posee dos genes GH1 y GH2.

El gen GH1 codifica para la hormona de crecimiento, su estructura está dada por cinco exones separados por cuatro intrones. (8) El gen GH2 es una variante que no se expresa en la pituitaria y cuya estructura cuenta de 13 aminoácidos. La GH, es considerada como una hormona pleiotròpica presente en todos los tejidos donde cumple funciones autocrinas y paracrinas. (9)

Participa en el crecimiento de casi todos los tejidos corporales ayuda al desarrollo de las células y favorece a la mitosis, permitiendo la diferenciación de algunos tipos celulares como células del crecimiento óseo y miocitos precoces. (8,9) También, tiene actividad insulínica en el tejido adiposo y muscular. (10)

La elaboración y la secreción de la Hormona de Crecimiento, está regulada por el hipotálamo a través de dos hormonas, una con función estimuladora la Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento (GHRH) que permite la liberación de la GH de forma rítmica y pulsátil. Y otra con función inhibitoria la Somatostatina (SS). (6,7) La liberación de estas neurohormonas al torrente sanguíneo se da por la circulación portal hipotálamo – hipofisaria. (6,7)

5.3.4 Receptor de la hormona de crecimiento: señalización

El receptor de Hormona de crecimiento, corresponde a la familia de los receptores de citocinas, está localizado en el cromosoma 5 p13-p12. (9) Este receptor está constituido por 620 aminoácidos cuyo peso molecular es de 70 kilodalton (kDa) antes de la glicosilación. (10)

Constituido por varios dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares, pero carece de actividad tirosina quinasa intrínseca. El GHR utiliza la vía de las cinasas jano/transductores de señal y activadores de la vía de la proteína de transcripción, es decir la vía JAK/STAT que permite la transducción de señales. (10,11)

Primero, la GH se ensambla a un GHR y prontamente se recluta a un segundo receptor de GH. Esta unión, es seguida por un cambio unísono, que prepara la cascada de JAK/STAT. Se activa

JAK2 (quinasa que fosforila el receptor GH). (11,12) Cuando ya ha ocurrido el proceso de fosforilación, estas áreas funcionan como sitios de acoplamiento para tirosinas ubicadas en el dominio intracelular del GHR, que se someten a fosforilación por JAK2, lo que tiene como efecto la activación de la vía de señalización como es STAT (STAT1, STAT3, STAT5a y STAT5b). Una vez fosforiladas, se recluta STAT5b citosólico y se acopla a través de su dominio SH2, en tirosinas fosforiladas dentro del dominio intracelular del GHR. (12,13)

Los estudios recientes, indican que al menos tres de las siete tirosinas del GHR intracelulares son necesarias individualmente o en combinación para la señalización STAT5b. (13) Esto indica que la utilización de tirosina por STAT5b puede explicar por qué existen más de 70 mutaciones de GHR asociadas con el síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento. (13) (Anexo 2)

5.3.5 Factor de Crecimiento Similar la Insulina (IGF)

Salmon y Daughaday, detallaron un “factor sulfatación” denominado somatomedina C, visualizaron que en el suero normal se daba la incorporación de sulfatos a los proteoglicanos del tejido cartilaginoso, dando como resultado la producción de glicosaminoglicanos. (14)

Los ensayos clínicos, demostraron que en el enanismo de Laron, el efecto de estimulación de la agregación de sulfatos en el cartílago disminuyó cuando se usó el suero de los pacientes con deficiencia de GH y no pudo restaurarse tratando el cartílago directamente con GH. (14)

Rinderknecht y Humbel, identificaron a dos compuestos en el suero denominado “Actividad Similar a la Insulina No Suprimible” (NSILA), cuya función es similar a la insulina. Puntualizaron que la NSILA-I y NSILA-II, eran estructuralmente similares a la proinsulina. En ensayos clínicos, se reportó que NSILA-I y somatomedina C eran idénticos, lo que llevo al cambio de nombre NSILA-I y NSILA-II a factores de crecimiento similares a la insulina denominados IGF-I e IGF-II. De estas dos proteínas, IGF-I es más dependiente de GH. (3,14,15)

Se describe tres hormonas peptídicas de la familia IGF: insulina, factor de crecimiento similar la insulina tipo I (IGF-I) y factor de crecimiento similar la insulina tipo II (IGF-II). (15)

En los humanos, el IGF-I e IGF-II están localizados en el cromosoma 12, se consideran como pequeñas hormonas peptídicas con un peso de 7.5 kDa, tienen un alto grado de similitud con la proinsulina. Al igual que la insulina, los IGF tienen cadenas A y B conectados por enlaces de disulfuro, y una región del péptido C que no tiene homología con la de la proinsulina. IGF-I e IGF II poseen una prolongación carboxi-terminal de longitudes variables de aminoácidos. (14) Los factores de crecimiento similar a la insulina son potentes componentes de crecimiento y permiten la diferenciación de varios tejidos, principalmente en el hueso. (14,15)

A diferencia de la insulina, que circula en el torrente sanguíneo en concentraciones picomolares y posee una duración plasmática de minutos, el IGF-I y el IGF-II que se producen casi en todas partes del organismo, circulan a concentraciones mucho más altas, en suero y tienen vidas medias

más largas, debido a que forma un complejo con la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP). (14,15)

Más allá de sus efectos similares a la insulina, estos péptidos promotores del crecimiento intervienen en la diferenciación y multiplicación celular en numerosos tejidos. (14)

Para que los IGF realicen sus efectos en la célula, primero deben adherirse a la superficie celular específica de alta afinidad, particularmente al IGF-I. La interacción de los IGF con los receptores de la superficie celular está estrechamente regulada por seis proteínas portadoras distintas de alta afinidad denominadas IGFBP. (14)

Las IGFBP se encuentran en la circulación sanguínea y en varios fluidos biológicos, tienen afinidades similares o superiores por IGF-I e IGF-II. Por otro parte la interacción de los IGF con los IGFBP puede inhibir efectos desfavorables como la proliferación celular descontrolada y la hipoglicemia. En cambio, que la interrupción del complejo de IGF-IGFBP es probablemente un requisito previo para que los IGF ejerzan sus funciones mitógenas y efectos metabólicos a través del receptor de IGF- I. Es probable que la unión del IGF-I, incorporado a los receptores de los condrocitos en placa de crecimiento epifisiario, estimula el crecimiento lineal. (15)

5.3.6 Receptores de los Factores de Crecimiento Similares a la Insulina

Se habla de dos tipos de receptores:

- Receptor tipo I (rIGF-I): tiene igual estructura y función que el receptor insulínico tiene aproximadamente un 60%

de homología en la composición de aminoácidos. (16)

- Receptor tipo II: tiene mayor analogía por IGF-II e incompatibilidad con el receptor de la insulina. (16)

Están constituidos por dos subunidades que atraviesan la membrana conexas por enlaces disulfuro, también presenta dos subunidades intracelulares b, que contienen un dominio transmembrana, un sitio de unión de ATP y un dominio de tirosina quinasa que revela el supuesto mecanismo de transducción de señales para el receptor. El receptor de IGF de tipo I (rIGF-I) se une a IGF-I, IGF-II e insulina con alta afinidad y media las acciones de IGF en todos los tipos de células específicas de tejido. (16) En cambio que el receptor de IGF de tipo II (rIGF-II) se une a un segundo receptor que no tiene un dominio de tirosina quinasa intrínseco ni un mecanismo de transducción de señales. (16)

Estos receptores son producidos de forma generalizada, por tal motivo se encuentra en concentraciones altas en el suero plasmático. Para que los IGF realicen los efectos en la superficie celular, primero debe unirse a receptores específicos de la superficie celular de alta afinidad, principalmente el receptor IGF tipo I. La interacción de los IGF con los receptores de la superficie celular está regulada por proteínas transportadoras (IGFBP), cuales están dividida en 6 tipos tienen mayor peso molecular, presentan una estructura similar con una similitud en su cadena mayor al 50%. El IGF-I es el IGF más directamente bajo el control de la GH. (16)

5.3.7 Regulación de la producción del IGF-I

En el hígado se sintetiza el 75% de la IGF-I, su segunda fuente es el esqueleto debido que el IGF-I se almacena en la matriz proteica de las células óseas, el cual se le produce en la fase de resorción. (16) Los componentes reguladores de la producción de IGF-I está dado por la secreción de hormona de crecimiento (GH) y el estado nutricional. Existen ciertos procesos que limitan la síntesis de IGF-I, como la inmovilidad prolongada, sepsis, desnutrición proteico-calórica, patologías tiroides, descompensación diabética y en un 50 % el ayuno prolongado voluntario restringe la producción del IGF-I. (16)

También el envejecimiento se relaciona con la alteración de producción y función del IGF-I. según estudios, se ha evidenciado que este factor aumenta su síntesis a partir del nacimiento de modo progresivo, su pico máximo se obtiene en la pubertad. Luego debuta con un descenso continuo relacionado con la edad y disminución de los pulsos de la GHRH, además reduce la producción de esteroides sexuales. (3,16)

La producción de IGF-I por las células osteoblásticas se sistematizan por diversos factores, la parathormona (PTH) siendo una de sus principales hormonas, ayudan a la producción local de IGF-I. El estradiol disminuye la producción en cuanto que los glucocorticoides incrementan la producción IGF-I. Existen citocinas y factores de crecimiento, como la prostaglandina E y las proteínas morfogenéticas óseas aumentan la producción de IGF-I. (16)

5.3.8 Sistema de la Hormona de Crecimiento (GH) y el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF)

La Hormona de Crecimiento, se sintetiza en cantidades discretas por la hipófisis, y luego que es liberada al torrente sanguíneo permanece 20 minutos, funciona adhiriéndose a su receptor principalmente en dos lugares el hígado y el hueso (placa de crecimiento). En el hígado la activación del GHR estimula la producción de la IGF-I, el cual es trasladado a un sistema desarrollado por las proteínas transportadoras tipo 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP3) y la subunidad ácido-lábil, formando el complejo IGF-I/IGFBP-3/ALS. (3,15) La hormona de crecimiento un 50% unida a su proteína de unión denominada proteína de unión a la hormona de crecimiento (GHBP), se une en particular con alta afinidad y baja capacidad. En los individuos, la GHBP que circula en el torrente sanguíneo son de dominio extracelular del receptor de GH. (8,16) La importancia de la GHBP no está establecida correctamente, puede actuar para prolongar el tiempo de la GH en el plasma o puede competir con la unión del receptor de la GH. (15,16)

El lugar principal donde se produce el IGFBP es el hígado, se ha visto que la mayoría de tejidos secretan IGFBP cuyas funciones son aumentar la vida media de IGF-I en suero, disminuir la unión de IGF-I con el receptor de insulina, reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por IGF-I, permitir el transporte de IGF-I entre el intravascular y espacio extravascular, bloquear los efectos de IGF-I, mejorar la acción del IGF-I y regular la proliferación celular y apoptosis a través de la interacción con receptores distintos. La interrupción del complejo IGF-I/IGFBP/ALS es

probablemente un requisito previo para que los IGF ejerzan funciones mitógenas y efectos metabólicos a través del receptor de IGF-I. Posiblemente la unión de IGF-I a los receptores de condrocitos en las placas de crecimiento epifisiario son los que estimulan el crecimiento lineal. (8,12,16) (Anexo 3)

IGF-I, IGFBP-3 y ALS al parecer están regulados por la hormona de crecimiento, debido que las concentraciones de los tres componentes son bajas en la deficiencia de la GH, por lo tanto, se restaura con el tratamiento con GH. (3,8)

El 80% de IGF-I que circula, es producido por el hígado (Se producen IGF-I y ALS por los hepatocitos. La ALS, también es producida por las células de Kupffer y células endoteliales sinusoidales). El IGF-I producido localmente puede ser importante para el crecimiento esquelético. (14) No se sabe con claridad si la GH regula directamente todos los componentes del complejo de 140kDa o si no los componentes pueden estar regulado a la GH. Según estudios, se ha señalado que la transcripción del gen ALS y la actividad promotora de ALS son estimuladas por GH. En pacientes con Síndrome de Insensibilidad a la Hormona de Crecimiento (GHIS), el paciente no responde a la GH. El paciente con GHIS, la GH se encuentra en concentraciones altas a nivel del torrente sanguíneo, pero concentraciones bajas de IGF-I e IGFBP-3. (3,16)

5.4 Diagnóstico

5.4.1 Características físicas

El individuo con Síndrome de Laron presenta crecimiento lento por lo que ostenta una baja estatura. La altura en hombres oscila entre 109-138 centímetros y en mujeres oscila entre 100-136

centímetros. (1) Se ha evidenciado de una interacción intrauterina entre el IGF-I y las hormonas sexuales por lo que el paciente presenta micropene y hipogonadismo lo que se ha observado en todos los pacientes con SL. (17) Zvi Laron en un estudio realizado a la población ecuatoriana señala que la primera eyaculación se retrasa 4 años en los hombres, describiendo así que los varones no alcanzan madurez completa hasta los 22 años. En cambio, que en las mujeres la maduración sexual suele ser a una edad normal, o puede retrasarse de 2 a 7 años. (17,18)

Presenta manos y pies pequeños, denominada acromicria o hipoplasia acral puede ser exclusiva de la deficiencia del receptor de hormona de crecimiento, pero no está presente de manera uniforme. (3,17) La hipomuscularidad y la disminución de la masa ósea, les da a estos niños un peso engañosamente ligero para su aparente gordura. (18) (Anexo 4)

Su apariencia es falaz debido que se visualiza una gran cabeza, mientras que en la realidad la circunferencia está por debajo de lo normal lo más probable es que esto se deba al subdesarrollo del cerebro esto apunta a un papel importante del IGF-I en el crecimiento intrauterino, pero también la función cerebral postnatal. (17,18) Se describe otras características como facies infantil, frente prominente (signo de la puesta del sol), cabello escaso, hipoplasia nasal, dientes defectuosos, voz aguda, maduración esquelética retardada y desarrollo motor lento. (1) (Anexo 5)

5.4.2 Aspectos Paraclínicos

La edad biológica está relacionada con el estudio de la maduración ósea en correlación con los procesos madurativos, la pubertad, y la medida

antropométrica. Para valoración de maduración ósea se ha utilizado pruebas bioquímicas, son marcadores que permiten valorar el proceso de crecimiento debido que mientras va creciendo el individuo el cuerpo produce diferentes sustancias. (18,19)

Por lo general, en individuo con Síndrome de Laron presenta hipoglicemia en la infancia que subsecuente cambia por intolerancia a la glucosa y una relación insulina/ glucosa anormal.

Lo más frecuente que se ve en este síndrome son los niveles plasmáticos altos de hormona de crecimiento, esto se debe a que la GH pituitaria es estimulada por el suero del IGF-I, que se encuentra en niveles bajos. (19,20)

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I no se considera un marcador específico ni sensible de la modificación o aumento de la GH. Laron, realizó el estudio paraclínico del suero de un paciente con este síndrome, el cual reportó la presencia de la edad ósea tardía con niveles de IGF-I por debajo de 20 ng/dl en la mayoría de los casos. Conjuntamente, informo que se puede encontrar la GH en niveles elevados o valores basales de 280 ng/ml.

La GHBP (proteína de unión a la hormona de crecimiento), corresponde a la forma soluble circulante de receptor de GH el cual permite la diferenciación de síndromes insensibles de GH básicamente es encontrado en el síndrome de Laron, pero puede ser baja o normal incluso en algunos pacientes con ciertos tipos de mutaciones que alteran la dimerización del receptor sin modificar la unión de GH a GHBP. (20) (Anexo 6)

5.4.3 Estudios Moleculares

En la actualidad, el diagnóstico de esta enfermedad monogénica, es posnatal mediante el uso de un

sistema de amplificación de ADN Sureplex y la reacción en cadena de la polimerasa monoplex (PCR). El ácido desoxirribonucleico procede de la sangre o de muestras bucales del niño. (21)

Pero existen estudios realizados por el Instituto genético de México, que reporta que el diagnóstico de este síndrome, se puede dar en la etapa prenatal, partiendo de la obtención de muestras de ADN a través de biopsias de trofoblasto del día real de blastocito producen 10 a 15 células para extracción de ADN genómico. Este estudio demuestra que un genotipo homocigoto existe la eliminación de los exones 5 y 6 del GHR, siendo atribuible a la expresión de esta enfermedad. En cuanto que en un genotipo heterocigoto, es decir en un portador de la ausencia del exón 5 y 6 acoplado con un portador sano, su expresión es un niño sano. (21)

5.5 Tratamiento

El tratamiento único para el Síndrome de Laron es la administración de IGF-I. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I en enero 2005, fue registrado como tratamiento para trastornos de crecimiento en niños en los Estados Unidos la Mecasermina es sintetizada por las células escherichia coli por ADN. (22,23)

5.5.1 Mecanismo de Acción

En varias pruebas in vitro, han señalado que el complejo IGF-I/IGFBP-3 prolonga la vida media del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. En el plasma sanguíneo, este complejo se une a la subunidad ácido lábil (ALS), para representación del depósito natural de IGF-I circulante. En los ensayos clínicos de fase I y II demostraron que, en personas insensibles a la hormona de crecimiento el punto máximo de concentración es de $19,0 \pm 8,3$

horas y $16,8 \pm 6,7$ horas detrás de la dosis única de 0,5 a 1 mg. (22,24)

Según ciertos autores, la dosis inicial recomendada de mecasermina es de 0,5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 2 mg/kg/día. En individuos con insensibilidad a la hormona de crecimiento (GHIS) para ajustar la dosis es necesario mantener las concentraciones de IGF-I + 2 del valor estándar para la edad, luego de que se haya tomado 18 horas después de una dosis. Se recomienda administrar la inyección la misma hora todos los días, ya sea de día o de noche depende de la comodidad del paciente. (24)

Posteriormente que el complejo IGF-I/IGFBP-3 entra al torrente sanguíneo, y ácido lábil subunidad (ALS) y luego se desactiva por los mismos mecanismos de IGF-I natural. Generalmente, las investigaciones han demostrado que la administración de mecasermina aumenta dependiente de las concentraciones de IGF-I, pero con aumentos menos marcados en IGFBP-3. Esto ha conllevado a especulaciones sobre la posible degradación proteolítica de forma no glicosilada de la IGFBP-3. (24)

IGFBP-3 aún no se han caracterizado completamente, pero se cree que son serina o metaloproteasas. Además, la regulación de la síntesis de IGFBP-3 y de su proteólisis bajo ciertas condiciones permite una regulación de IGF-I biodisponible. (24)

5.5.2 Indicaciones

La mecasermina (Increlex) y el rinfabato de mecasermina (Iplex) se consideran necesarios para el tratamiento de retraso del crecimiento en niños con deficiencia primaria grave del factor de

crecimiento similar a la insulina I (IGFD primario), a los individuos que cumplen todos los siguientes criterios de selección:

- Niveles basales del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) menor o igual a - 3.0 para la edad y el sexo correspondiente. (4,22,23)
- Presencia de desviación estándar de estatura menor o igual a 3.0 para edad y sexo.
- Particularidades compatibles con fenotipo Laron (de 2 años y hasta el cierre epifisiario). (4,22,23) El Comité de Medicamentos de España, señala que la IGF-I está indicado para pacientes de 2 a 18 años. (25)
- Hormona del crecimiento normal (superior a 5 ng/ml) o elevada (superior a 10 ng / ml). (4,22,23)
- El IGF-I se considera medicamento necesario para el tratamiento de la tardanza del crecimiento en niños con delección del gen GH que han generado anticuerpos contra la GH. (4,22,23)

5.5.3 Dosis

Según el protocolo del Ministerio de Salud Pública de Ecuador aprobado en el 2020, “Administración del medicamento mecasermina en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Laron desde los 2 años de edad hasta el cierre epifisiario”, describe las siguientes dosis: (4)

- ✓ *Dosis de inicio:* 0.04 mg/kg, BID, se debe ir aumentando hasta 0.08 mg/kg. (4)
- ✓ *Dosis de mantenimiento:* 0.06 mg/kg, BID. (4)
- ✓ *Dosis máxima:* 0.12 mg/kg, BID. (4)

El logro del tratamiento debe ser evaluado según la velocidad de crecimiento. (4)

5.5.4 Administración

Para empezar la administración del medicamento se debe realizar una medición de glucosa capilar se debe colocar 15 minutos después de una comida, en caso que al individuo le cause hipoglicemia en dosis recomendadas es obligatorio disminuir la dosis. En caso que el individuo, no pueda comer por cualquier razón no se le debe administrar el medicamento. La colocación del medicamento es mediante vía subcutánea, puede ser aplicada a nivel del brazo (cara lateral, por debajo de la cabeza de humero), pierna (cara anterolateral externa del muslo), glúteos (cuadrante superior externo), abdomen (a 3 dedos de distancia a la derecha o izquierda del ombligo). Se recomienda rotar los lugares de inyección para evitar una acumulación de grasa en el sitio de colocación. (4,26)

5.5.5 Efectos Adversos

Los efectos secundarios obtenidos en un ensayo clínico donde se evaluó 413 niños, reportó cefalea (44%), hipoglucemia (28%), vómitos (26%), hipertrofia en el sitio de inyección (17%), otitis media (17%) e hipertensión intracraneal (1%). (4,25)

- *Hipoglicemia:* Se presenta en pacientes pequeños con antecedentes de hipoglicemia, en niños con una alimentación inadecuada y en niños que se hallan en el primer mes de tratamiento. Se debe impedir las actividades agotadoras de 2 a 3 horas luego de la colocación del medicamento, hasta que se establezca una dosis apropiada. La hipoglicemia se valora tras la elaboración de una prueba de

glucosa capilar, cuyo resultado es menor a 60 mg/dl; y por la presencia de síntomas hipoglicemia. (4)

- *Lipohipertrofia:* se da una acumulación de grasa en el sitio de la inyección si no se alterna la aplicación. (4)
- *Acromegalia:* si se da una sobredosis prolongada podría inducir a la aparición de signos y síntomas hipersomatotropismo. (4)

5.5.6 Contraindicaciones

- Niños menores de 2 años
- Lactancia
- Embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo
- Sospecha de Neoplasia o neoplasia activas
- Epítesis cerradas. (4)

5.5.7 La terapia debe suspenderse

- Luego de un año de tratamiento, el niño presenta un crecimiento inferior a dos centímetros.
- No demuestra respuesta al medicamento.
- El individuo logra la estatura dentro del percentil 5, señala los 18 años en la tabla de crecimiento.
- Existe cierre epifisiario. (4,25,26)

6. CONCLUSIONES

- En conclusión, la revisión realizada da a conocer que el síndrome de Laron se da por las alteraciones del receptor de la Hormona de Crecimiento, lo que conduce a una incapacidad para generar este factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. Las características clínicas y los perfiles bioquímicos son indistinguibles de la deficiencia aislada de la hormona de crecimiento.

Una característica diagnóstica es la falta de aumento de IGF-I en concentraciones plasmáticas en respuesta de la GH. En la mayoría de los pacientes, la proteína transportadora de la hormona de crecimiento es baja.

- De todo lo anterior se deduce que el Síndrome de Laron es una enfermedad autosómica recesiva rara, dada por la alteración de un gen del receptor de Hormona de crecimiento (5 p13-p12), el mismo que produce alteración en el GHR y como consecuencia de ello se origina el déficit de la producción IGF-I. Además, presenta una disfunción genética de la STAT5b.
- De acuerdo a lo planteado, la mayor prevalencia del síndrome de Laron es en el Ecuador con 200 casos de 500 a nivel mundial diagnosticados hasta el 2017, están localizados en el sur del país.
- Dentro de la revisión, se pudo deducir que las características clínicas que presenta un individuo con Síndrome de Laron, presenta una talla baja, micropene, hipogonadismo, acromicria,

hipomuscularidad y la disminución de la masa ósea, facies infantil, frente prominente (signo de la puesta del sol), cabello escaso, hipoplasia nasal, dientes defectuosos, voz aguda, maduración esquelética retardada y desarrollo motor lento.

- En virtud de la revisión bibliográfica, ahora sé que el tratamiento para el síndrome de Laron es la administración del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), con el nombre comercial de Increlex e Iplex, que es sintetizada por las células escherichia coli por ADN, la cual ha sido administrada por vía subcutánea, dependiendo de la indicación.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laron Z, Werner H. Laron síndrome – A historical perspective. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 22(1): 31-41
2. Laron, Z., & Klinger, B. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment. *Hormone Research in Pediatrics.* 1994;42(4-5),198-202.
3. Guevarra- Aguirre J, Bautista C, Torres C, Peña C, Guevara C, Palacios C, et al. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron síndrome in Ecuador. *Rev Endocr Matab Disord.*2021;22(1):59-70.
4. Cevallos L, López M, Tapia L. Administración del medicamento mecasermina en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Laron desde los 2 años de edad hasta cierre epifisiario. *Protocolo del Ministerio de Salud Pública Ecuador.* 2020;10-17
5. Mosquera D. Síndrome de Laron: Ecuador Tiene la mayoría de casos en el mundo. Ed médica.2017
6. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Medica.* 14ª ed. Madrid: Elsevier; 2021.
7. Diego Alejandro Ruiz Gutiérrez. *Hormona de Crecimiento Recombinante (RHGH) y Crecimiento Craneofacial.* Repositorio de la Universidad cooperativa de Colombia – Medellín. 2019: 1-20.
8. Aguilar – olivera MH, Bartke A. Growth hormone deficiency: Health and longevity. *Endocr Rev.* 2019; 40 (2): 575-601.
9. Bastidas Arias AP, Vásquez Castañeda DL, Cuestas Grijalba PA, Gómez Ríos E, Ramírez Nieto EM, Tinjaca García JF. Roles de la hormona de crecimiento en la actualidad del infante y del adulto. *SEMJ.* 2021. 2(1):101-120.
10. Bartke A. Growth hormone and aging. *Rev Endocr Metb Disord.* 2021;(1) 71-80.
11. Waters, M. J. The growth hormone receptor. *Growth Hormone & IGF Research.* 2016 28: 6-10.
12. Aguilar Oliveira MH, Davalos C, Campos VC, Oliveira Neto LA, Campos VC, Oliveira CRP. Hypothalamic abnormalities: Growth failure due to defects of the GHRH receptor. *Growth Horm IGF Res.* 2018; 38:14-80.
13. Morris, R., Kershaw, N.J., & Babon, J.J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Science.* 2018; 27:1984-2009.
14. Blum, W.F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E., & Savage, M.O. The growth hormone-insulin- like growth factor –I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine Connections.* 2018;7 (6)1-28.
15. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin- Like Growth Factor –I in the liver. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18 (7): 1447.
16. Yakar, S., Werner, H., & Rosen, C.J. Insulin- like growth factors: actions on the skeleton. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2018;61 (1) 115-137.
17. Janecka A, Kolodziej – Rzepa M, Biesaga B. Clinical and molecular features of

- Laron syndrome, A genetic disorder protecting from cancer. *In vivo*. 2016; 30 (4): 375-381.
18. Cassorla F. Controversias en el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en la adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2020; 11(1) 39-42.
 19. Latrech H, Polak M. Syndrome de Laron: aspects, diagnostiques, thèrapetiques et pronostiques. *Presse Med*. 2016;45(1):40-50.
 20. Alkhzouz C, Lazea C, Miclea D. Laron síndrome – possibilities of diagnoses, treatment, and outcome. *CEACR*. 2020;2(2):1-2.
 21. Nemann A, Alcantara M, Gonzalez A, Camargo F, Lopez, E., Diagnosis of Laron síndrome using monoplex – polymerase chain reaction technology with a whole-genome amplification template: A case report. 2019.7(23):4029- 4035.
 22. Backeljauw, P. Therapy with recombinant human IGF-1 for children with primary insulin- like growth factor –I deficiency. *Growth Hormone & IGF Research*.2020 (51), 22-26.
 23. Guevara Luna MS, Roche Triviño JM. Influencia de la mecasermina como tratamiento en pacientes con síndrome de Laron en Ecuador. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas; 2021.
 24. Williams R, McDonald A, O' Savage & Dunger D. Mecasermin rinfabate: rhIGI-I/ rhIGFBP-3 complex: Iplex. University of Addenbrookes Hospital, Box 116, Hills Road, Cambridge CB2 2QQ, UK. 2016; (1): 311-324.
 - 25.
 26. Stozek K, Bossowski A. Results of mecasermin treatment in pediatric patients evaluated for severe and partial primary deficiency of IGF-1. *European Society for Paediatric Endocrinology*. 2018.
 27. Bang P, Woelfle J, Perrot V, Sert C, Polak M. Efecctiveness and safety of rhIGF1 therapy in patientswith or without Laron syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184 (2): 267-276.

8. ANEXOS

Anexo 1

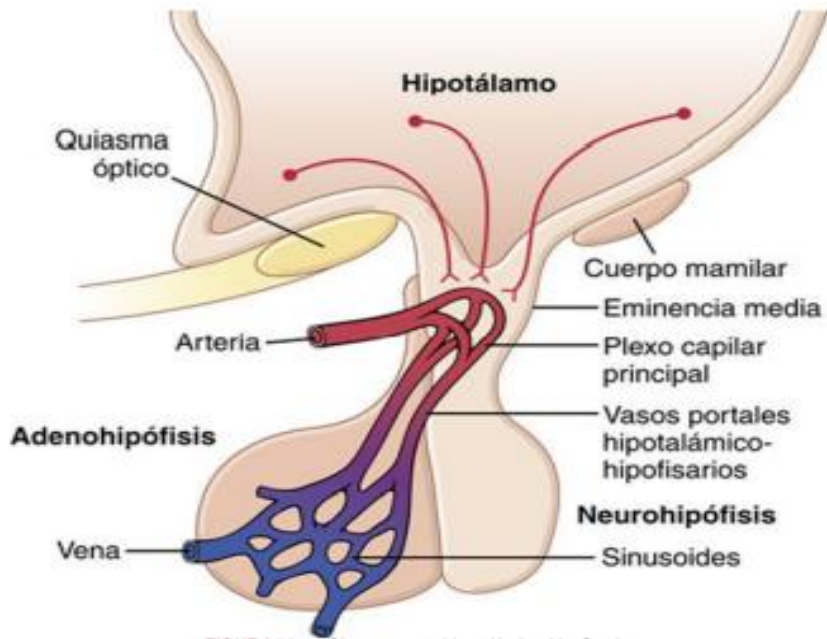


Figura 1: Sistema Porta Hipotalámico- Hipofisario. (6)

Anexo 2

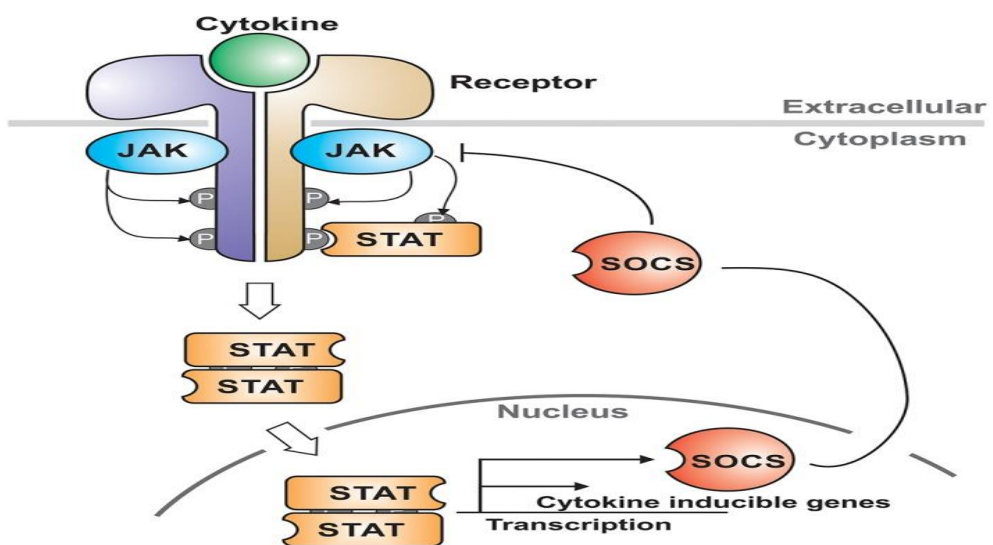


Figura 2: Vía JAK/ STAT. (13)

Anexo 3

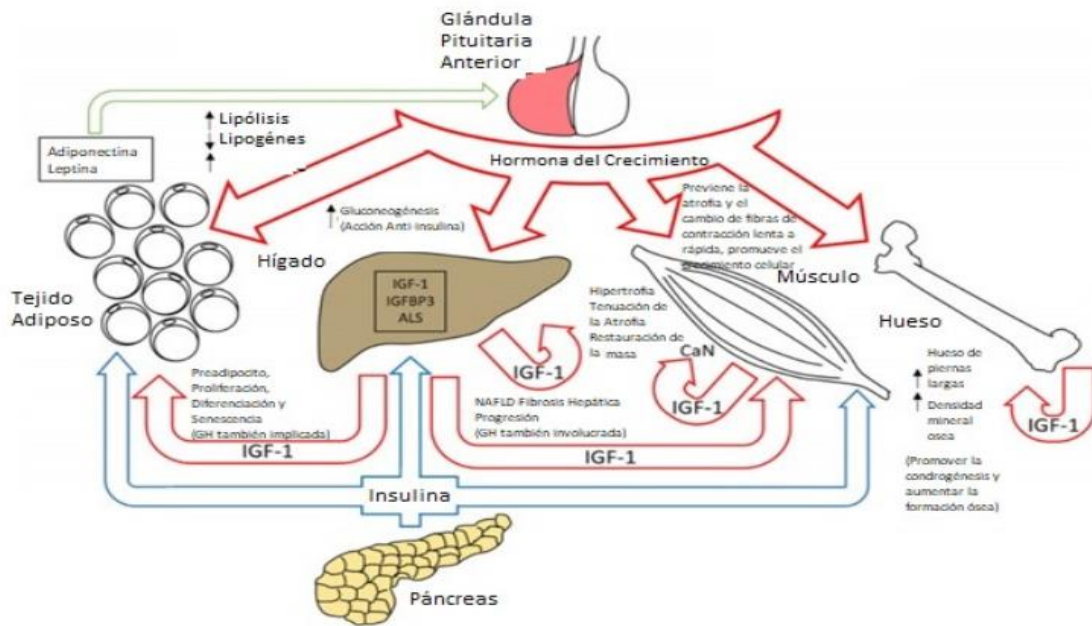


Figura 3: Funciones del eje GH/ IGF-I. (9)

Anexo 4



Figura 4: Ecuatorianos con Síndrome de Laron en la corte 1988 y 2009. (3)

Anexo 5

Tabla N°1. Características físicas de los pacientes ecuatorianos e israelíes con síndrome de Laron

Características	Paciente Ecuatoriano	Paciente Israelí
<i>Baja Estatura</i>	95.141 cm	109-142 cm
<i>Edad ósea avanzada para la edad</i>	+	+
<i>Facies características</i> <i>(frente prominente, nariz en silla de montar)</i>	+	+
<i>Cabeza relativamente grande</i>	+	+
<i>Segmento superior a inferior anormalidad en la relación de segmentos</i>	Normal en los niños	Incremento marcado
<i>Hipoplasia Acral</i>	70%	100%
<i>Cabello escaso y de crecimiento lento</i>	< 7 años	22/26
<i>Signo de sol sentado</i>	< 10 años	Señalado
<i>Voz aguda</i>	Todos los niños 90% adultos	Niños
<i>Dientes cariados en mal estado</i>	7/19 niños 7/28 adultos	16/26
<i>Escleróticas azules</i>	100%	No descrito
<i>Extensión de codo limitada</i>	12/19 niños 23/28 adultos	No descrito

Nota. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment. Hormone Research in Paediatrics. Laron, Z., & Klingler, B. 1994. (1)

Anexo 6

Tabla N°2. Características de laboratorio en Síndrome de Laron (insensibilidad primaria de GH) e insensibilidad de GH latente.

	SL	IGHD latente
<i>Hipoglicemia en la infancia</i>	+	+
<i>IGF-I bajo en suero</i>	+	+
<i>Hormona de crecimiento alta en suero</i>	+	-
<i>IGF-I aumenta con la administración de la GH</i>	-	+
<i>GHBP en suero</i>	- o +	+

Nota. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment. Hormone Research in Paediatrics. Laron, Z., & Klingler, B. 1994. (1)

Abstract

CRESPO ROMERO VERONICA MARIBEL

Perform a data compilation on Laron Syndrome, through searches on published research studies of the topic.

Method: The following bibliographic review was carried out by a retrospective and descriptive research through systemic document searches in several high impact journals about Laron's Syndrome.

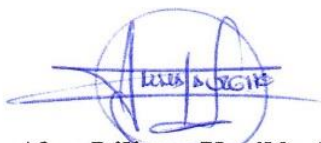
Results: Laron syndrome is caused by GHR damage due to abnormalities in its extracellular exons, as GH not being received in the hepatocyte, the IGF-I conjugation cannot be fulfilled, therefore, there is no bone growth, which leads the patient to develop this disease. The diagnosis is based on short body height and acrial hypoplasia, in paraclinical tests there is elevated GH, decreased IGF-I, and low GHBP. In addition, molecular testing for PCR confirmation has been described in which the pathogenic mutations of the GHR gene are found. Therapeutic therapy consists in exogenous administration of IGF-I, which aims to increase bone development.

Conclusions: At the end of the bibliographic review, it was possible to conclude that Laron syndrome is caused by the presence of genetic alterations, which results in growth delay in an individual. In addition, there is no significant information on studies in the country, including Spanish, so it is therefore necessary to continue investigating this disease, since a large number of the people suffering from this disease are based in Ecuador.

Keywords: short height, growth hormone, growth hormone receptor, insulin-like growth factor type I.

Azogues, 19 de enero de 2022

EL CENTRO DE IDIOMAS DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE FUE TRADUCIDO POR PERSONAL DEL CENTRO PARA LO CUAL DOY FE Y SUSCRIBO.



Abg. Liliana Urgilés Amoroso, Mgs.
COORDINADORA CENTRO DE IDIOMAS AZOGUES



INFORME DE ANTIPLAGIO

Tema: Síndrome de Laron
Nombre del estudiante: CRESPO ROMERO VERONICA MARIBEL
Tutor: CULLOA CASTRO ADRIANA FERNANDA
Fecha: 21 diciembre de 2021

LISTA DE COTEJO PORCENTAJE DE SIMILITUD	PUNTAJE DE 10 PUNTOS	
	CUMPLE	NO CUMPLE
PROCESO		
ANTIPLAGIO TURNITIN 10% DE PLAGIO	X	
COINCIDENCIA DEL NÚMERO DE PÁGINAS EN RELACIÓN A LA PRIMERA ENTREGA	X	
FUENTES DE PLAGIO DEL 10% PUBLICACIONES	X	
FUENTES DE PLAGIO PORCENTAJE MENOR EN PÁGINAS WEB	X	
FUENTES DE PLAGIO PORCENTAJE MENOR EN TESIS DE PREGRADO	X	
*NÚMERO DE REVISIONES	X	
TOTAL	10/10	

*Si el trabajo pasa la primera revisión, obtendrá la totalidad de la nota; caso contrario perderá un punto por cada revisión.



REVISOR DE ANTIPLAGIO VISA DO
 Ing. Francisco Gerán P.
 Fecha: 21-XII-21

SÌNDROME DE LARON

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	idoc.pub Fuente de Internet	3%
2	worldwidescience.org Fuente de Internet	2%
3	qdoc.tips Fuente de Internet	1%
4	www2.gropep.com.au Fuente de Internet	1%
5	201.234.78.173:8080 Fuente de Internet	1%
6	www.accefyn.org.co Fuente de Internet	<1%
7	blogmedic2016.blogspot.com Fuente de Internet	<1%
8	anyflip.com Fuente de Internet	<1%
9	Gregory P. Sadler, Derek L. Jones, J. Stuart Woodhead, Kieran Horgan, Malcolm H.	<1%

REVISADO
Ing. Francisco Gerán P.
Fecha: 21-11-21



Wheeler. "Effect of Growth Factors on Growth of Bovine Parathyroid Cells in Serum-Free Medium", World Journal of Surgery, 1996

Publicación

10 Submitted to Universitat Politècnica de València <1 %
Trabajo del estudiante

11 Ignacio Bernabéu Morón, Ana María Ramos-Leví, Mónica Marazuela Azpiroz. <1 %
"Farmacogenómica de la acromegalia", Elsevier BV, 2015
Publicación

12 scienti.minciencias.gov.co <1 %
Fuente de Internet

13 www.cancerproject.org <1 %
Fuente de Internet

14 addi.ehu.es <1 %
Fuente de Internet

15 eprints.ucm.es <1 %
Fuente de Internet

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 10 words

REVISADO
Ing Francisco Gerán P
Fecha: 21-11-21



[Handwritten signature]



El Bibliotecario de la Sede Azogues

CERTIFICA:

Que, **Veronica Maribel Crespo Romero** portadora de la cédula de ciudadanía N° 0302708854 de la Carrera de **Medicina**, Sede Azogues, Modalidad de estudios presencial no adeuda libros, a esta fecha.

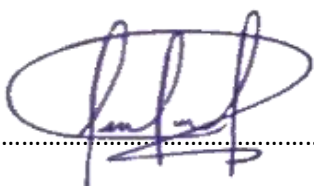
Azogues, **24 de enero de 2021**

.....
Eco. Fabián Rodríguez Herrera



Veronica Maribel Crespo Romero portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302708854**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**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.

Azogues, **24 de enero 2022**

F: 

Veronica Maribel Crespo Romero

C.I. 0302708854