

Revisión sistemática - Insulina para el tratamiento del síndrome Phelan McDermid

SYSTEMATIC REVIEW - INSULIN FOR THE TREATMENT OF PHELAN MCDERMID SYNDROME

Jesús Sánchez Lozano

Graduado en fisioterapia por la Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Sandra Martínez Pizarro

Graduada en enfermería por la Universidad de Granada.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Phelan-McDermid es un trastorno genético poco frecuente, heterogéneo y complejo, causado por la haploinsuficiencia del gen SHANK3 en el cromosoma 22q13.3. Este síndrome se caracteriza por síntomas neuroconductuales. Los enfoques terapéuticos son complejos y deben centrarse en los síntomas físicos y de comportamiento variables. En los últimos años se ha propuesto el uso de la insulina intranasal y del factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia de dichos tratamientos.

Método: Se realizó una revisión siguiendo la normativa PRISMA. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, y WOS. Se utilizó la herramienta Cochrane para valorar el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia se evaluó GRADE.

Resultados: La insulina intranasal y del factor de crecimiento similar a la insulina son eficaces en pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. La muestra total fue de 53 pacientes de un total de cinco estudios. Todos los estudios mostraron seguridad, tolerabilidad y no se produjeron importantes efectos secundarios.

Conclusiones: La insulina intranasal administrada a pacientes con síndrome de Phelan-McDermid mejora las actividades motoras gruesas y finas, las funciones cognitivas, el nivel educativo, la comunicación no verbal, la autonomía y las habilidades sociales. Por otro lado, el IGF-1 es eficaz para mejorar los síntomas de reactividad sensorial, las conductas repetitivas, la hiperactividad, el aislamiento social, y en general los síntomas neuropsicológicos y conductuales.

Palabras clave: Síndrome de Phelan-McDermid; insulina; tratamiento; revisión.

ABSTRACT

Introduction: Phelan-McDermid syndrome is a rare, heterogeneous and complex genetic disorder caused by haploinsufficiency of the SHANK3 gene on chromosome 22q13.3. This syndrome is characterized by neurobehavioral symptoms. Therapeutic approaches are complex and must focus on variable physical and behavioral symptoms. In recent years, the use of intranasal insulin and insulin-like growth factor in patients with Phelan-McDermid syndrome has been proposed. The objective of this review is to evaluate the effectiveness of these treatments.

Method: A review was carried out following the PRISMA regulations. The databases of PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, and WOS were consulted. The Cochrane tool was used to assess the risk of bias and the quality of the evidence was GRADE assessed.

Results: Intranasal insulin and insulin-like growth factor are effective in patients with Phelan-McDermid syndrome. The total sample was 53 patients from a total of five studies. All studies showed safety, tolerability and no major side effects.

Conclusions: Intranasal insulin administered to patients with Phelan-McDermid syndrome improves gross and fine motor activities, cognitive functions, educational level, non-verbal communication, autonomy and social skills. On the other hand, IGF-1 is effective in improving symptoms of sensory reactivity, repetitive behaviors, hyperactivity, social isolation, and neuropsychological and behavioral symptoms in general.

Keywords: Phelan-McDermid syndrome; insulin; treatment; revision.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Phelan-McDermid es un trastorno genético poco frecuente, heterogéneo y complejo, causado por la haploinsuficiencia del gen SHANK3 en el cromosoma 22q13.3. Este síndrome se caracteriza por síntomas y signos neuroconductuales que incluyen discapacidad intelectual, deterioro, retraso o ausencia del habla y del lenguaje, trastorno del espectro autista (TEA), hipotonía generalizada y rasgos fenotípicos característicos (1,2,3,4).

Se estima que la incidencia del síndrome de Phelan-McDermid es de al menos uno entre treinta mil personas. El fenotipo de este síndrome varía entre los individuos afectados, pero la identificación y el deterioro del habla y el lenguaje están presentes en todos los casos. El TEA está presente también en una gran mayoría de estos individuos. El examen neurológico demuestra hipotonía y anomalías de la coordinación motora, la coordinación vi-

somatora y la marcha en la mayoría de los individuos afectados. Los trastornos del sueño y una mayor tolerancia al dolor son quejas frecuentes de los padres de estos pacientes. Por otro lado las convulsiones y la epilepsia son comunes y afectan a más del 40% de las personas que padecen el síndrome (5,6,7).

Las anomalías de las imágenes por resonancia magnética cerebral incluyen hipoplasia del cuerpo caloso, mielinización retardada y anomalías de la sustancia blanca, ventrículos dilatados y quistes aracnoideos. Estudios anatómicos de imágenes avanzadas recientes, apuntan a una conectividad cerebral anormal (8,9,10).

La historia natural del síndrome aún no se conoce completamente, pero algunas personas con síndrome de Phelan-McDermid tienen una aparición tardía de enfermedades psiquiátricas, incluida la enfermedad bipolar, acompañadas de regresión funcional y neurológica (11,12,13).

El síndrome de Phelan-McDermid es un trastorno multisistémico y la atención clínica debe abarcar varias especialidades y terapias. Su diagnóstico es importante para brindar una evaluación clínica, tratamiento y asesoramiento genético adecuados. Las personas con el síndrome reciben tratamiento sintomático. El tratamiento a menudo se dirige a SHANK3, pero el tamaño de la deleción varía, lo que potencialmente abarca docenas de genes e interrumpe elementos reguladores que alteran la expresión genética, lo que infiere el potencial de múltiples objetivos terapéuticos (14, 15, 16).

La farmacogenómica del síndrome de Phelan-McDermid se complica por la enzima CYP2D6 que metaboliza los antidepresivos y antipsicóticos que se utilizan a menudo para el tratamiento. Debido a que el síndrome de Phelan-McDermid tiene diversos síntomas neurológicos y médicos, se pueden recetar muchos medicamentos concurrentes, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos. En la actualidad, no existe un mejor tratamiento para este síndrome. Los enfoques terapéuticos son complejos y deben centrarse en los síntomas físicos y de comportamiento variables.

En los últimos años se ha propuesto el uso de la insulina intranasal y del factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con síndrome de Phelan- McDermid (17, 18, 19, 20).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura científica disponible sobre la eficacia de la insulina intranasal y del factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con síndrome de Phelan- McDermid.

Objetivos secundarios

- Determinar el protocolo del tratamiento.
- Establecer la frecuencia y sesiones necesarias.
- Analizar su seguridad.

MÉTODO

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis). En este trabajo se ha usado la declaración PRISMA 2020 y una lista de verificación con 27 ítems (21).

La búsqueda de los estudios se ha realizado por medio de búsquedas electrónicas en diferentes bases de datos. La principal base de datos utilizada ha sido PubMed, a través de la plataforma National Library of Medicine. Además de ello, se consultó Lilacs e IBECs a través de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, a través de la plataforma Cochrane Library; Academic Search Complete, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de la plataforma EBSCO Host; WOS Core y SciELO, a través de la Web of Science y PEDROS con el fin de identificar un mayor número de referencias.

La estrategia de búsqueda está basada en la siguiente estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study) (22):

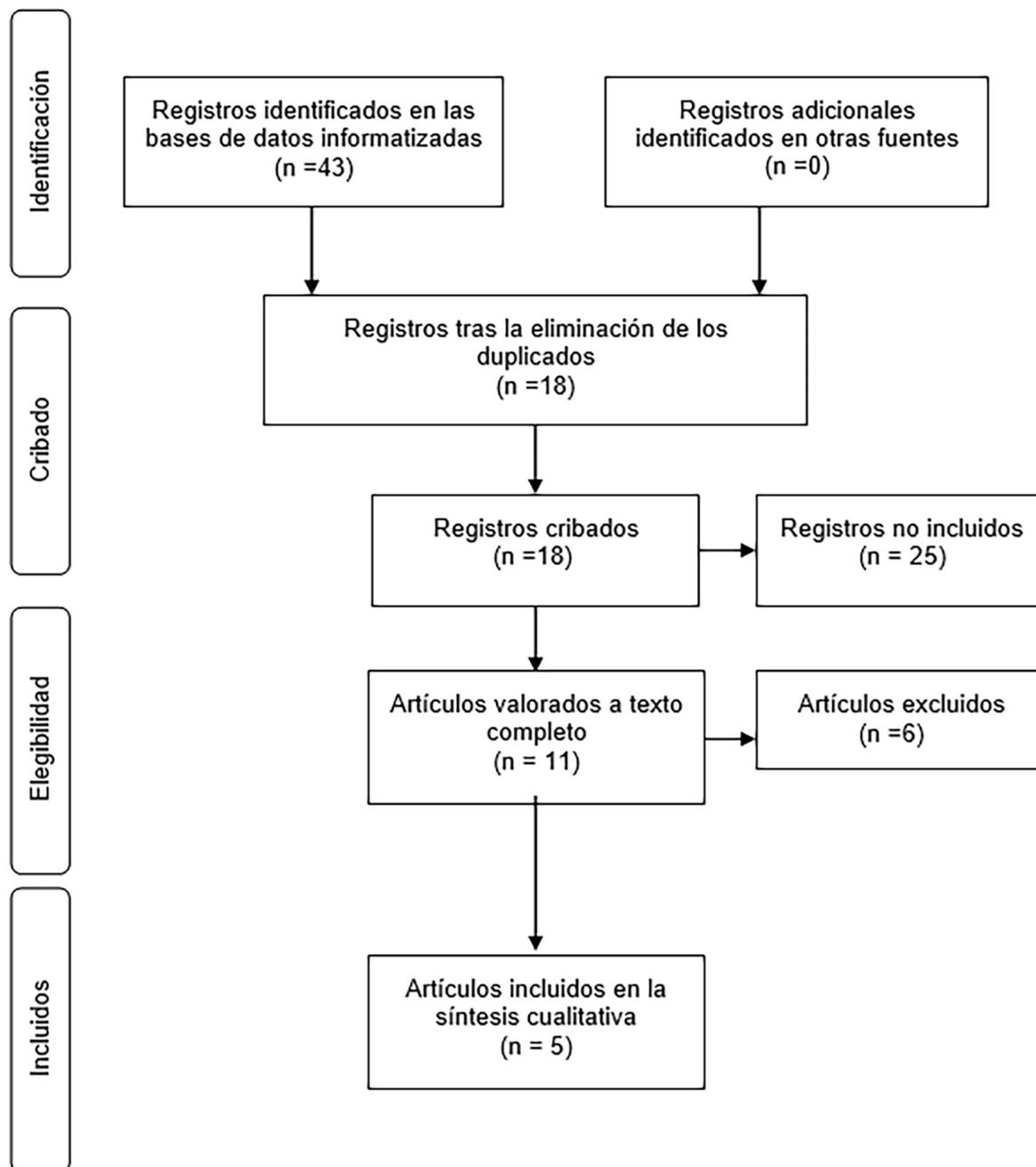
- P (paciente): síndrome de Phelan- McDermid
- I (Intervención): insulina intranasal y/o del factor de crecimiento similar a la insulina
- C (Intervención de comparación): No procede.
- O (Resultados): eficacia.
- S (Estudios): Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

La estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fue realizada mediante una combinación de términos incluidos en el tesoro en inglés, términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con términos libres (términos TW). Además, también se utilizó el término truncado "Random*" para tratar de localizar aquellos estudios que fueron ensayos clínicos aleatorizados. Todos los términos fueron combinados con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas nacionales e internacionales de revisión por pares (peer-review) en los cuales se evaluó la eficacia de la insulina intranasal y del factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con síndrome de Phelan- McDermid.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma individual utilizando la herramienta propuesta por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Esta herramienta se encuentra compuesta por 6 dominios específicos, que pueden ser valorados como alto, medio o bajo riesgo de sesgo. Los dominios evaluados mediante esta herramienta son: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste, sesgo de notificación y otros sesgos (23).

La calidad de la evidencia se valoró a través del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development



and Evaluation (GRADE). El sistema GRADE evalúa la calidad de la evidencia en función de hasta qué punto los usuarios pueden estar seguros de que el efecto reportado refleja el elemento que se está evaluando. La evaluación de la calidad de la evidencia incluye el riesgo de sesgo de los estudios, la inconsistencia, la imprecisión, el sesgo de publicación, los resultados indirectos y otros factores que puedan influir en la calidad de la evidencia. Para sintetizar esta información, se desarrollan tablas de resumen de hallazgos (24).

RESULTADOS

Del total de bases de datos consultadas, se obtuvo un total de 43 estudios. Tras la eliminación de los duplicados con el programa Rayyan QCRI (25), se procedió a la lectura del título y del resumen de 18, donde, un total de 11 ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Tras realizar una lectura del texto completo de dichos estudios, se excluyeron

11 debido a que no cumplieron los criterios específicos de selección. Finalmente, un total de 5 ensayos formaron parte de esta revisión sistemática (véase figura 1: diagrama de flujo).

Se han revisado un total de cinco artículos. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado (100%). El periodo de publicación abarcó desde el año 2009 hasta el año 2022.

Respecto al país en que fueron realizados, el 40% de ellos se llevaron a cabo en Estados Unidos, el 20% en Alemania, otro 20% en Países Bajos y el 20% restante en China. Las revistas en las que fueron publicados fueron diversas entre las que se encuentran: "J Med Genet", "Eur J Hum Genet", "Mol Autism", y "Front Psychiatry" (véase tabla 1).

Respecto a las intervenciones realizadas en el 40% de los ensayos clínicos se administró insulina intranasal pulverizada en el grupo experimental y en el 60% factor de cre-

Tabla 1. Características generales del estudio.

Autor	Año	Revista	País	Diseño
Schmidt H (26)	2009	J Med Genet	Alemania	ECA
Zwanenburg RJ (27)	2016	Eur J Hum Genet	Países Bajos	ECA
Kolevzon A (28)	2022	Mol Autism	Estados Unidos	ECA
Sethuram S (29)	2022	Mol Autism	Estados Unidos	ECA
Li T (30)	2022	Front Psychiatry	China	ECA

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Características de la intervención.

Autor	Intervención	Muestra	Seguridad	Duración	Resultados
Schmidt H (26)	Insulina intranasal pulverizada versus placebo.	6	Sí	52 semanas	Mejoras a corto plazo en las actividades motoras gruesas y finas, las funciones cognitivas y el nivel educativo. Mejoras a largo plazo en las actividades motoras finas y gruesas, la comunicación no verbal, las funciones cognitivas y la autonomía.
Zwanenburg RJ (27)	Insulina intranasal pulverizada versus placebo.	25	Sí	24 semanas	Insulina intranasal, mejora significativamente la cognición y las habilidades sociales, en niños mayores de 3 años, que generalmente muestran una disminución en el crecimiento del desarrollo.
Kolevzon A (28)	IGF-1 en grupo experimental versus placebo (solución salina)	10	Sí	12 semanas	El IGF-1 es eficaz para mejorar los síntomas de reactividad sensorial, las conductas repetitivas y la hiperactividad.
Sethuram S (29)	IGF-1 en grupo experimental versus placebo (solución salina)	6	Sí	12 semanas	IGF-1 se asoció con una mejoría clínica en el aislamiento social, la hiperactividad y los síntomas sensoriales.
Li T (30)	IGF-1 en grupo experimental versus placebo	6	Sí	12 semanas	IGF-1 mejoró significativamente los síntomas neuropsicológicos y conductuales.

IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina. Fuente: Elaboración propia.

cimiento similar a la insulina (IGF-1). En el grupo control se administró placebo en todos los estudios.

La muestra total fue de 53 pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. El ensayo clínico con mayor número de muestra fue el de Zwanenburg RJ (27) con 25 pacientes.

En los estudios en los que se administró factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) la duración fue en todos ellos de 12 semanas (28,29,30), sin embargo aquellos en los que se administró insulina intranasal la duración osciló entre 24 a 52 semanas. Todos los estudios mostraron seguridad, tolerabilidad y no se produjeron importantes efectos secundarios (véase tabla 2).

Los principales resultados son:

En el ensayo de Schmidt H et al realizado en 2009 en Alemania se evaluó si la insulina intranasal es capaz de mejorar el retraso del desarrollo en niños con síndrome de Phelan-Mc-

Dermid. Se realizó un ensayo clínico en seis niños que recibieron insulina intranasal durante un período de 1 año. Efectos a corto plazo (durante las primeras 6 semanas) y a largo plazo (después de 12 meses de tratamiento) sobre las habilidades motoras, funciones cognitivas o funciones autónomas, habla y comunicación, estado emocional, comportamiento social, trastornos del comportamiento, independencia en la vida diaria, y la educación fueron evaluados. Los niños mostraron marcadas mejoras a corto plazo en las actividades motoras gruesas y finas, las funciones cognitivas y el nivel educativo. Se encontraron efectos positivos a largo plazo en las actividades motoras finas y gruesas, la comunicación no verbal, las funciones cognitivas y la autonomía. Se encontraron posibles efectos secundarios en un paciente que mostraba cambios en el equilibrio, sensibilidad extrema al tacto y pérdida general de interés. Un paciente se quejó de sangrado nasal intermitente (26).

En la investigación de Zwanenburg RJ et al realizada en 2016 en Países Bajos se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. 25 niños de entre 1 y 16 años con síndrome de Phelan-McDermid participaron en el ensayo clínico durante un período de 18 meses. A partir de 6 meses antes del ensayo, los niños fueron evaluados sistemáticamente cada 6 meses para determinar su desarrollo cognitivo, lingüístico y motor y su comportamiento adaptativo, social y emocional. Las evaluaciones segunda, tercera y cuarta fueron seguidas por aerosoles nasales diarios que contenían insulina intranasal o placebo intranasal durante un período de 6 meses. Una quinta evaluación se realizó inmediatamente después del final del ensayo. La insulina intranasal no causó eventos adversos graves. Aumentó el nivel de funcionamiento del desarrollo entre 0,4 y 1,4 meses por período de 6 meses, pero el efecto no fue estadísticamente significativo en este pequeño grupo. Encontramos un efecto más fuerte de la insulina intranasal, siendo significativo para la cognición y las habilidades sociales, en niños mayores de 3 años, que generalmente muestran una disminución en el crecimiento del desarrollo (27).

En el estudio de Kolevzon A et al realizado en 2022 en Estados Unidos se examinó la eficacia del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) en el síndrome de Phelan-McDermid. Se inscribieron diez niños de 5 a 9 años. Los participantes fueron asignados al azar para recibir IGF-1 o placebo (solución salina) mediante un diseño cruzado, doble ciego, de 12 semanas. La eficacia se evaluó utilizando el resultado primario de la subescala Aberrant Behaviour Checklist-Social Withdrawal (ABC-SW). Los resultados en el ABC-SW no alcanzaron significación estadística, sin embargo, se observaron mejoras significativas en los síntomas de reactividad sensorial. El tratamiento con IGF-1 también produjo mejoras significativas en las conductas repetitivas y la hiperactividad. No se observaron otros efectos estadísticamente significativos en otras medidas de resultados clínicos. El IGF-1 fue bien tolerado y no hubo eventos adversos graves. El IGF-1 es eficaz para mejorar los síntomas de reactividad sensorial, las conductas repetitivas y la hiperactividad en niños con síndrome de Phelan-McDermid (28).

En el ensayo clínico de Sethuram S et al realizado en 2022 en Estados Unidos se evaluó la eficacia del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) en niños con síndrome de Phelan-McDermid. El tratamiento se administró una vez al día durante 12 semanas a seis niños. Las evaluaciones de seguridad y eficacia se midieron cada 4 semanas durante todo el estudio. Los resultados mostraron que el tratamiento fue bien tolerado sin eventos adversos graves. El tratamiento se asoció con una mejoría clínica en el aislamiento social, la hiperactividad y los síntomas sensoriales (29).

En la investigación de Li T et al realizada en 2022 en China se analizó si el factor de crecimiento similar a la insulina tiene eficacia y seguridad en niños con síndrome de Phelan-McDermid. Se inscribieron un total de seis niños en este estudio. Los niños fueron divididos aleatoriamente en dos grupos diferentes. El grupo A recibió factor de crecimiento similar a la insulina, mientras que el grupo B fue tratado primero con placebo. Se realizaron evaluaciones neuropsicológicas y conductuales de los pacientes antes de la etapa I del estudio y 3 meses después de la intervención de la eta-

pa I. Los resultados mostraron que en comparación con el placebo, los pacientes tratados en el grupo A mejoraron significativamente los síntomas neuropsicológicos y conductuales (30).

CONCLUSIONES

La insulina intranasal administrada a pacientes con síndrome de Phelan-McDermid mejora las actividades motoras gruesas y finas, las funciones cognitivas, el nivel educativo, la comunicación no verbal, la autonomía y las habilidades sociales. Por otro lado, el IGF-1 es eficaz para mejorar los síntomas de reactividad sensorial, las conductas repetitivas, la hiperactividad, el aislamiento social, y en general los síntomas neuropsicológicos y conductuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frank Y. The Neurological Manifestations of Phelan-McDermid Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2021; 122:59-64. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.06.002.
2. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Martinelli D, Willoughby CE, Tadich AC, Araya Castillo M, et al. Clinical and Genetic Aspects of Phelan-McDermid Syndrome: An Interdisciplinary Approach to Management. *Genes (Basel).* 2022; 13(3):504. doi: 10.3390/genes13030504.
3. Schön M, Lapunzina P, Nevado J, Mattina T, Gunnarsson C, Hadzsiev K, et al. Definition and clinical variability of SHANK3-related Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023; 66(7):104754. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104754.
4. Kolevzon A, Delaby E, Berry-Kravis E, Buxbaum JD, Bantur C. Neuropsychiatric decompensation in adolescents and adults with Phelan-McDermid syndrome: a systematic review of the literature. *Mol Autism.* 2019; 10:50. doi: 10.1186/s13229-019-0291-3.
5. De Rubeis S, Siper PM, Durkin A, Weissman J, Muratet F, Halpern D, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Mol Autism.* 2018;9:31. doi: 10.1186/s13229-018-0205-9.
6. Van den Heuvel ER, Zwanenburg RJ, Van Ravenswaaij-Arts CM. A stepped wedge design for testing an effect of intranasal insulin on cognitive development of children with Phelan-McDermid syndrome: A comparison of different designs. *Stat Methods Med Res.* 2017; 26(2):766-775. doi: 10.1177/0962280214558864.
7. Dille Y, Lagae L, Swillen A, Buggenhout GV. Neurodevelopmental profile and stages of regression in Phelan-McDermid syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2023; 65(7):917-925. doi: 10.1111/dmcn.15482.
8. Omansky GL, Abdulhayoglu E, Zhurbilo B. Phelan-McDermid Syndrome. *Neonatal Netw.* 2017; 36(2):98-100. doi: 10.1891/0730-0832.36.2.98.

9. Nevado J, García-Miñaur S, Palomares-Bralo M, Vallespín E, Guillén-Navarro E, Rosell J, et al. Variability in Phelan-McDermid Syndrome in a Cohort of 210 Individuals. *Front Genet.* 2022; 13:652454. doi: 10.3389/fgene.2022.652454.
10. Ricciardello A, Tomaiuolo P, Persico AM. Genotype-phenotype correlation in Phelan-McDermid syndrome: A comprehensive review of chromosome 22q13 deleted genes. *Am J Med Genet A.* 2021; 185(7):2211-2233. doi: 10.1002/ajmg.a.62222.
11. Li S, Xi K, Liu T, Zhang Y, Li J. Advance of research on Phelan-McDermid syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(9):917-920. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-
12. Sakai Y, Okuzono S, Schaaf CP, Ohga S. Translational pediatrics: clinical perspective for Phelan-McDermid syndrome and autism research. *Pediatr Res.* 2022; 92(2):373-377. doi: 10.1038/s41390-021-01806-x.
13. Landlust AM, Visser L, Flapper BCT, Ruiter SAJ, Zwanenburg RJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, van Balkom IDC. Understanding Behavior in Phelan-McDermid Syndrome. *Front Psychiatry.* 2022; 13:836807. doi: 10.3389/fpsy.2022.836807.
14. Walinga M, Jesse S, Alhambra N; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Van Buggenhout G. Consensus recommendations on altered sensory functioning in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 May;66(5):104726. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104726.
15. Srivastava S, Sahin M, Buxbaum JD, Berry-Kravis E, Sooraya LV, Thurm A, et al. Updated consensus guidelines on the management of Phelan-McDermid syndrome. *Am J Med Genet A.* 2023; 191(8):2015-2044. doi: 10.1002/ajmg.a.63312
16. Phelan K, Boccutto L, Powell CM, Boeckers TM, van Ravenswaaij-Arts C, Rogers RC, et al. Phelan-McDermid syndrome: a classification system after 30 years of experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2022; 17(1):27. doi: 10.1186/s13023-022-02180-5.
17. Phelan K. The impact of Phelan-McDermid syndrome on the child and family. *Dev Med Child Neurol.* 2023; 65(7):862-863. doi: 10.1111/dmcn.15500.
18. Moffitt BA, Sarasua SM, Ivankovic D, Ward LD, Valentine K, Bennett WE Jr, et al. Stratification of a Phelan-McDermid Syndrome Population Based on Their Response to Human Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor. *Genes (Basel).* 2023; 14(2):490. doi: 10.3390/genes14020490.
19. Vahdatpour C, Dyer AH, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1 and Related Compounds in the Treatment of Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci.* 2016; 10:450. doi: 10.3389/fnins.2016.00450.
20. Dyar B, Meaddough E, Sarasua SM, Rogers C, Phelan K, Boccutto L. Genetic Findings as the Potential Basis of Personalized Pharmacotherapy in Phelan-McDermid Syndrome. *Genes (Basel).* 2021; 12(8):1192. doi: 10.3390/genes12081192.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2021;19:26.
22. Mamédio C, Andruccioli M, Cuce M. The PICO strategy for the research question construction and evidence research. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007;15:508-11.
23. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2.aed. WILEY Blackwell; 2019.
24. Aguayo-Aledo JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española.* 2014; 92(2):82-8.
25. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* diciembre de 2016;5(1):210.
26. Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *J Med Genet.* 2009; 46(4): 217-22. doi: 10.1136/jmg.2008.062141.
27. Zwanenburg RJ, Bocca G, Ruiter SA, Dillingh JH, Flapper BC, van den Heuvel ER, et al. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(12):1696-1701. doi: 10.1038/ejhg.2016.109.
28. Kolevzon A, Breen MS, Siper PM, Halpern D, Frank Y, Rieger H, et al. Clinical trial of insulin-like growth factor-1 in Phelan-McDermid syndrome. *Mol Autism.* 2022; 13(1):17. doi: 10.1186/s13229-022-00493-7.
29. Sethuram S, Levy T, Foss-Feig J, Halpern D, Sandin S, Siper PM, et al. A proof-of-concept study of growth hormone in children with Phelan-McDermid syndrome. *Mol Autism.* 2022; 13(1):6. doi: 10.1186/s13229-022-00485-7.
30. Li T, Xie R, Zhao J, Xu H, Cui Y, Sun C, et al. Effectiveness of Recombinant Human Growth Hormone Therapy for Children With Phelan-McDermid Syndrome: An Open-Label, Cross-Over, Preliminary Study. *Front Psychiatry.* 2022; 13:763565. doi: 10.3389/fpsy.2022.763565.