



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

‘Bumetanida para el tratamiento del trastorno del espectro autista en pediatría: revisión sistemática’

TESIS

que para optar el grado de:

Maestra en Ciencias

PRESENTA:

Dra. Verónica Rodríguez García

TUTOR DE TESIS

Dra. Leticia A. Barajas Nava

Unidad de Investigación de Medicina Basada en Evidencias
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Comité tutor:

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever (HIMFG)

Dr. Filiberto Toledano Toledano (HIMFG)

Ciudad de México, enero 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Le dedico este trabajo a mis padres, Maru y Jorge, que siempre han estado conmigo apoyándome en todos los caminos que he tomado. A mi esposo por su cariño, paciencia y consejos.

A mi tutora, la Dra. Leticia Barajas, por brindarme su tiempo y sus conocimientos a pesar de la distancia y de agendas saturadas. Su dedicación a la familia y a su profesión son admirables.

A mi comité tutor: el Dr. Miguel Ángel Villasis por las enseñanzas tanto en clínica, en la investigación y en la vida desde el comienzo de mi formación como especialista; el Dr. Filiberto Toledano por su análisis crítico y acertado en el proceso de realización del proyecto.

A la Dra. Beatriz Romo por su colaboración en el proceso de investigación.

ÍNDICE

Carta de dictamen de tesis.....	1
Antecedentes.....	2
Trastorno del Espectro Autista: Definición.....	2
Epidemiología del Trastorno del Espectro Autista.....	4
Fisiopatología del Trastorno del Espectro Autista.....	4
Herramientas de diagnóstico Trastorno del Espectro Autista.....	4
Tratamiento de Trastorno del Espectro Autista.....	6
Bumetanida y su uso en enfermedades Psiquiátricas.....	7
Bumetanida y TEA: Estudios en animales.....	8
Bumetanida y TEA: Reportes de casos.....	9
Bumetanida, ensayos clínicos controlados.....	9
Efectos adversos asociados a uso de Bumetanida.....	11
Revisión de la Evidencia.....	12
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	15
Hipótesis.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	16
Justificación.....	16
Diseño de estudio.....	16
Metodología.....	17
Criterios de Inclusión.....	17
Tipos de estudios.....	17
Tipos de participantes.....	17
Tipos de intervención.....	17
Tipos de resultados.....	17
Proceso de búsqueda de la literatura.....	18
Recolección de datos y análisis.....	19
Consideraciones éticas.....	23
Resultados.....	24
Evaluación de riesgo de sesgo.....	27
Mejoría de las Alteraciones Persistentes en la Comunicación Social y en la interacción Social.....	28
Mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento.....	29
Mejoría de los ambos síntomas nucleares del trastorno del espectro autista.....	30
Efectos adversos.....	31

Calidad de la evidencia	32
Discusión	34
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas	37
Bibliografía.....	40
Anexos.....	41
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	41
Anexo 2. Tablas de evaluación de riesgo de sesgo	44



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México, 04 de octubre del 2022
DI/4000/ 847 /2022

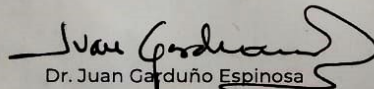
Dra. Leticia A. Barajas Nava
Unidad de Investigación de Medicina Basada en Evidencias
Presente

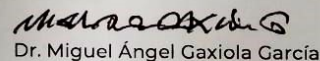
Informo a usted, que los Comités de Investigación y Ética en Investigación, después de revisar el protocolo HIM-SR-2022-002 titulado **"Bumetanida en el Tratamiento del Trastorno del Espectro Autista: Revisión Sistemática"**, al respecto me permito informarle que los Comités han decidido emitir un dictamen favorable al mismo.

No omito recordarle que la autorización para que este estudio se lleve a cabo será otorgada por la Dirección General de nuestra Institución.


Como investigadora responsable de este protocolo será su obligación asegurarse de que sea llevado a cabo tal y como fue enviado a los Comités antes citados; cualquier modificación al protocolo o a la carta de consentimiento informado requiere ser notificada para ser evaluada por los mismos. Deberá ajustarse a las normas éticas vigentes y deberá enviar cualquier información que le sea solicitada a este Comité sobre su desarrollo. Cabe mencionar que para el registro de su protocolo es importante entregar invariablemente, al Departamento de Control y Gestión a Protocolos de Investigación el Formato PE04 en un plazo no mayor a 10 días naturales a partir de la recepción de este documento.

Atentamente


Dr. Juan Garduño Espinosa
Presidente del Comité de
Investigación


Dr. Miguel Ángel Gaxiola García
Presidente del Comité de Ética
en Investigación

Con copia:
Dr. Jaime Nieto Zermeño. Director General.


JGE/MSG/vzn



Dr. Márquez 162, Cui. Doctores, CP. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México
Tel: (55) 5228 9917 ext. 4322 y 4314 <https://www.gob.mx/salud/himfg>



ANTECEDENTES

Trastorno del espectro autista: definición

La definición del trastorno del espectro autista (TEA) se ha modificado continuamente en la última década. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el manual de enfermedades mentales versión 5 (DSM-5) lo definen como la presencia de dos síntomas nucleares: un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por la presencia de deficiencias persistentes en la comunicación social e interacción social (deficiencias en la reciprocidad socioemocional, en las conductas comunicativas no verbales o en el mantenimiento y comprensión de las relaciones en diversos contextos) y patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento (movimientos o habla estereotipados o repetitivos, insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados, intereses muy restringidos y fijos o como hiper/hiporreactividad a los estímulos sensoriales).(1)

Los déficits en la comunicación e interacción social se pueden presentar como: un acercamiento social anormal y el fracaso de una conversación normal; menor intercambio de intereses, emociones o afectos; incapacidad de iniciar o responder a interacciones sociales; anomalías en el contacto visual y el lenguaje corporal o déficits en la comprensión y uso de gestos; falta total de expresiones faciales y comunicación no verbal; dificultades para ajustar el comportamiento a diversos contextos sociales; dificultades para compartir juegos imaginativos o hacer amigos; falta de interés por los compañeros. (1)

Dentro de los patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento se pueden encontrar: movimientos motores, uso de objetos o habla estereotipados o repetitivos; angustia extrema ante pequeños cambios, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar la misma ruta o comer la misma comida todos los días; fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes; hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno aparente indiferencia al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación visual por las luces o el movimiento). (1)

Este nuevo grupo diagnóstico definido como trastorno del espectro autista, integra a cuatro de los diagnósticos catalogados previamente en el DSM-IV como: trastorno autista, síndrome de

Asperger, trastorno desintegrativo del desarrollo y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. (2)

Para poder adjudicar los síntomas a TEA, éstos deben de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo, causar un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual y no ser mejor explicadas por discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo. La gravedad se registra de acuerdo con el grado de ayuda necesaria para cada uno de los dominios psicopatológicos en grado 1 (necesita ayuda), grado 2 (necesita ayuda notable) o grado 3 (necesita ayuda muy notable). (1)

Asimismo, es importante mencionar que alrededor de 36% los pacientes con TEA suelen tener algún trastorno o síntoma psiquiátrico comórbido como son: trastorno de la conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de disregulación emocional, insomnio, trastorno de eliminación (enuresis/encopresis) y depresión. (3)

Epidemiología del Trastorno del Espectro Autista

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud ha estimado una prevalencia de trastorno del espectro autista de 100 por cada 10,000 niños, lo cual denota un incremento conforme a los datos observados a inicios de la década pasada (prevalencia agrupada de 0.25% (IC 95%= 0.12–0.42) entre 1994 a 1999 y de 0.99% (IC 95%=0.73–1.28) de 2015 a 2019), pudiendo ser explicado por factores como la concientización activa y los progresos en la definición e identificación de casos; sin embargo es importante mencionar que se ha observado una gran variación entre diferentes regiones del mundo, lo cual no ha podido ser explicado solamente por factores socio-demográficos.(4,5)

La prevalencia en América del Norte suele ser mayor (prevalencia agrupada de 1.01% IC 95%= 0.79-2.15) comparada con otras regiones como Europa (0.73% IC 95% = 0.57–0.91]) y Asia (0.41% IC 95%= 0.26–0.59).(4) Si bien en México hay una escasez de datos epidemiológicos sobre TEA, algunos estudios regionales (León, Guanajuato) han estimado una prevalencia de 0.87% (IC 0.62–1.1%) de 2011 a 2012. (6)

Fisiopatología del Trastorno del Espectro Autista

Si bien existen múltiples teorías sobre las causas del TEA (7), para efectos de esta revisión nos enfocaremos en la que habla del desbalance entre la inhibición y excitación del sistema nervioso central causada por alteraciones en las corrientes GABAérgicas.

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central y regula la excitabilidad neuronal. Lleva a cabo sus acciones por medio de la unión a diferentes receptores GABA, los cuales son canales de iones dependientes de ligando que responden permitiendo la permeabilidad de cloro (Cl^-) (y parcialmente HCO_3^-) a través de la membrana celular. Dependiendo de la concentración intracelular de Cl^- y el potencial de acción de membrana de la neurona, el Cl^- puede fluir a través del receptor de GABA-A en varias direcciones, siendo lo fisiológico que ocurra una hiperpolarización. Por lo tanto, mantener y regular la concentración de Cl^- en las neuronas es crucial para el correcto funcionamiento de las señalizaciones GABAérgicas.(8,9)

Los mayores reguladores de la homeostasis de Cl^- en las neuronas son los importadores de Cl^- KNCC1 y el exportador de Cl^- KCC2, los cuales pueden ocasionar que el potencial de acción sea despolarizante o hiperpolarizante. Por ejemplo, durante el neurodesarrollo temprano, una concentración de Cl^- alta está presente dentro de las células debido a la mayor expresión del índice de KNCC1/KCC2. Lo anterior ocasiona que, al abrirse un receptor de GABA ocurra un eflujo de Cl^- fuera de la célula. Consecuentemente, la activación de GABA resulta en una despolarización de la membrana, lo cual lleva a la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje y la remoción del Mg^{2+} de los receptores NMDA, causando una despolarización e incremento de calcio a la célula. (8)

Algunos estudios han demostrado que una transmisión despolarizante GABAérgica también ocurre en una gran variedad de trastornos incluidos TEA. Esto es debido a una proporción de NKCC1/KCC2 inadecuada, ya sea por una expresión o función elevada de NKCC1 y/o una expresión o función baja de NKCC2. Este desbalance afecta la función neuronal adecuada y puede contribuir a la presentación y gravedad de varios trastornos cerebrales. (8–10)

Herramientas de diagnóstico de trastorno del espectro autista

El diagnóstico de TEA se basa en los criterios del DSM-5 y/o en pruebas diagnósticas cuyas propiedades psicométricas hayan sido evaluadas y aprobadas, como la Escala Diagnóstica de

Autismo (ADOS) y el Inventario Diagnóstico de Autismo Revisado (ADI-R), las cuales combinan información sobre la historia del desarrollo y la observación de individuo.(2,11)

Así mismo, para el seguimiento de los síntomas después de la aplicación de intervenciones terapéuticas se han desarrollado múltiples escalas, que se enlistan a continuación con su nombre aceptado en español y sus siglas en inglés.

1. **Escala de Respuesta Social (SRS-2):** Consiste una escala de 65 ítems que mide los déficits en la conducta social asociada a TEA, tanto en aspectos de reciprocidad social como comunicación social. La evaluación se lleva a cabo por maestros, padres u otros cuidadores. Contiene las subescalas de comunicación e interacción social, alerta, cognición, motivación y comunicación cuyas puntuaciones se combinan para el total. Las puntuaciones indican alteraciones en la interacción social, de acuerdo con los valores siguientes: menores a 59, no sintomáticas (lo cual no suele estar presente en pacientes con TEA), 60 a 65, leves, 66 a 75 moderadas y 76 severas. Puede ser utilizada para analizar el progreso en las puntuaciones y áreas de monitorización. (12)
2. **Escala de Conductas Repetitivas y Restringidas Revisada (RBS-R):** El RBS-R es un cuestionario de autoinforme de 44 ítems que se utiliza para medir la amplitud del comportamiento repetitivo y restringido en niños y adolescentes de 6 a 17 años con TEA. Los elementos de la RBS-R han sido conceptualmente agrupados, basados en la experiencia clínica, en seis subescalas: (a) Comportamiento estereotipado (movimientos sin propósito evidente que se repiten de forma similar); (b) Comportamiento autolesivo (acciones que causan o tienen el potencial de causar enrojecimiento, hematomas u otras lesiones en el cuerpo); (c) Comportamiento compulsivo (comportamiento que se repite, realizado de acuerdo con una regla; (d) Comportamiento ritualista (realizar actividades de la vida diaria de manera similar); (e) Comportamiento de igualdad (resistencia al cambio, insistiendo en que las cosas permanecen igual); y (f) Comportamiento restringido (rango limitado de enfoque, interés o actividad). Las puntuaciones van de 0 a 129 de acuerdo con la gravedad. (13,14)
3. **Escala de Autismo Infantil (CARS):** Comprende 15 ítems que evalúan funciones sociales, emocionales, adaptativas, comunicativas y cognitivas. La calificación final divide a los pacientes en 3 grupos de severidad: Sin síntomas o síntomas mínimos (15-29 puntos para menores de 13 años; 5-27.5 puntos para mayores de 13 años); síntomas leves a moderados (30-36.5 para menores de 13 años; 28-34.5 para mayores de 13 años); síntomas severos (37 puntos o más para menores de 13 años; 35 o más para mayores de 13 años).(2,15,16)
De acuerdo a un consenso de expertos y a la evidencia científica actual se ha determinado

que una disminución de al menos 4 puntos en la escala puede ser considerada como significativa después de una intervención. (16)

4. **Perfil Sensorial (SP):** Escala que evalúa los patrones de procesamiento sensorial de un niño. Se puede utilizar desde los tres hasta los 14 años y valora las siguientes habilidades sensoriales: búsqueda, evitación, sensibilidad y registro. La respuesta a cada uno de los ítems se evalúa en una escala tipo Likert de 5 puntos; las puntuaciones más bajas se asocian a mayor afectación. (17)
5. **Escala de Impresión Clínica Global (CGI):** Evalúa la severidad de del padecimiento en el momento actual como 1= normal, no enfermo 2= límite, 3=levemente enfermo, 4= moderadamente enfermo, 5= marcadamente enfermo, 6= gravemente enfermo, 7= dentro de los pacientes más extremadamente enfermos. Esto en base a los síntomas de los 7 últimos días. (18,19)

Tratamiento del trastorno del espectro autista

El tratamiento de primera línea del TEA consiste en intervenciones educativas y conductuales, considerándose al tratamiento farmacológico como de apoyo. Hasta el momento no existen fármacos aprobados para tratar los síntomas nucleares del trastorno. El objetivo de las intervenciones farmacológicas está enfocado en los síntomas comórbidos y en muchos casos los fármacos utilizados en esta población no tienen recomendaciones basadas en evidencia. (16,20)

Algunos tratamientos farmacológicos investigados para el tratamiento de los síntomas asociados con TEA incluyen antipsicóticos para irritabilidad e hiperactividad (risperidona, aripiprazol), estimulantes para hiperactividad (metilfenidato), inhibidores de la recaptura de serotonina para conductas repetitivas (fluoxetina, sertralina, citalopram) y estabilizadores de la conducta para irritabilidad (ácido valproico, carbamazepina). (21)

Los antipsicóticos atípicos más utilizados son risperidona y aripiprazol, fármacos que actúan como antagonistas potentes de serotonina 2A y dopamina D2, así como agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}. A pesar de su eficacia para tratar problemas conductuales, se ha demostrado en estudios como el de Mazzone y colaboradores que estos fármacos no mejoran los síntomas nucleares del autismo, sugiriendo que los sistemas de neurotransmisores en los que inciden no influyen en las principales vías afectadas en el TEA. (20)

Es por ello que en la actualidad se busca estudiar el uso de fármacos cuyo propósito es el restablecimiento de diferentes vías celulares y metabólicas. Tal es el caso de la restauración del balance en la concentración de cloro por medio de la inhibición de NKCC1 con bumetanida (inhibidor no selectivo de NKCC1), la cual fue la primera prueba del concepto de NKCC1 como un blanco valioso para el tratamiento de diversas condiciones neurológicas en estudios con modelos animales y pacientes. (8)

Bumetanida y su uso en enfermedades neuropsiquiátricas

La bumetanida es un diurético de asa que se introdujo formalmente en los años 80 como un tratamiento indicado para edema asociado a falla cardíaca, cirrosis hepática, insuficiencia renal y síndrome nefrótico (22). Es un derivado del ácido sulfamoibenzóico con el nombre químico de ácido 3-N-butilamino-4fenoxi-5-sulfamoibenzoico. El átomo de clorina con un grupo fenoxil también lo separa de otros diuréticos con un grupo sulfamoilo. (23)

En el riñón inhibe al cotransportador sodio-potasio-2 cloro que se encuentran en el asa ascendente de Henle del túbulo renal, bloqueando la reabsorción de iones de cloro resultando en el incremento de la diuresis (24). El fármaco interactúa con varias proteínas de dicha familia como NKCC2, NKCC1 Y KCC2 antagonizándolas.(25)

Las dosis recomendadas en pediatría varían de acuerdo con el grupo de edad, siendo de 0.01-0.05mg/k/dosis para neonatos y de 0.015-0.1mg/k/dosis para lactantes y niños mayores. El intervalo de administración varía de cada 6 a 24 horas, de acuerdo a la diuresis deseada. (26) Dentro de los efectos adversos que se han reportado se encuentra hipokalemia, hiperglicemia, elevación del colesterol LDL y triglicéridos, así como ototoxicidad (aunque en menor proporción que la furosemida). (24,27)

Su vida media oscila entre 90 minutos a 3 horas y tiene una baja penetración de la barrera hematoencefálica. (23) Su eliminación puede ser renal o hepática, triplicándose su aclaramiento renal a los 6 meses de vida y llegando a un aclaramiento hepático maduro después del mes de vida. (28)

Además de su uso en enfermedades renales y cardíacas, desde hace algunos años, la bumetanida se ha estudiado en un grupo particular de padecimientos neuropsiquiátricos en los que se ha propuesto como fisiopatogenia un desbalance en la excitación/inhibición. El argumento para ello se basa en la alteración de la concentración intracelular de Cl^- en las neuronas, ya sea por un

incremento en la función de importadores de membrana o por una disminución de la función exportadores de dicho ion. (8,29) Como consecuencia, la activación de los receptores ácido γ -aminobutírico (GABA) lleva a una despolarización. Dentro de este grupo de trastornos se puede encontrar al trastorno del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Down, esquizofrenia, depresión, displasia focal, polimicrogiria, síndrome de Dravet, crisis neonatales, etc. (8,29)

La bumetanida, siendo un antagonista de NKCC1 puede atenuar los síntomas del autismo por un decremento intracelular de cloro, reduciendo la actividad excitatoria de GABA. Igualmente, tiene influencias sobre el procesamiento multisensorial al mejorar las respuestas a estímulos, habilidades de memoria y sociales. Otros autores han encontrado mejoría en la inhibición social y movimientos repetitivos. (10,21,30)

Bumetanida y TEA: Estudios en animales

La acción de la bumetanida sobre los cotransportadores de sodio-potasio-cloro KCC2/NKCC1 de tejidos extrarrenales ya ha sido probado en estudios con animales. (30) En modelos de ratas knockout para NKCC1 de tejido cerebral del hipocampo, en los que se estudiaba su uso en actividad epileptiforme, se encontró que la bumetanida tiene cuatro grupos activos que pueden ejercer una inhibición tanto en el estado basal como activo de NKCC1. (31)

Los modelos que se han utilizado para estudiar su uso en TEA son los ratones expuestos a valproato de magnesio durante la gestación en quienes se ha observado que el desequilibrio de excitación/inhibición mediado por GABA. (29) En el 2014 Tyzio y colaboradores realizaron un estudio cuyo propósito era caracterizar las alteraciones celulares y las redes neuronales en la transición del periodo fetal al postnatal usando ratas expuesta in útero a valproato y otras con mutaciones del X frágil. Encontraron que el cambio de excitación a inhibición que ocurre por la reducción abrupta de Cl^- mediada por oxitocina al nacimiento se encontraba alterada en ambos tipos de rata, siendo restituida a la normalidad por la administración de bumetanida intraperitoneal durante la gestación. (32)

En otro estudio realizado por Savardi y su equipo en el 2020 en ratones con TEA inducida por valproato, se encontró que el uso de bumetanida mejoraba la conducta social y conductas repetitivas. (33)

Bumetanida y TEA: Reportes de casos

Bruning y colaboradores en el 2015 reportaron el caso de una niña de 10 años quien presentaba alteraciones en el desarrollo desde los 4 años y epilepsia focal. Evolucionó con alteraciones en el aprendizaje, conductas inflexibles y conductas repetitivas. Como parte del tratamiento antiepiléptico se inició clobazam, posterior a lo cual presentó conductas irritables como inquietud, habla excesiva e hiperactividad. Considerando como probable etiopatogenia la alteración del sistema de excitación/inhibición mediado por GABA, se utilizó bumetanida a dosis de 0.5mg dos veces al día. Las puntuaciones en el perfil sensorial y el Escala de Conductas Repetitivas Revisada (RBS-R) regresaron a valores normales después del tratamiento. En el tratamiento a largo plazo a 3 y 6 meses también se observó mejoría en la memoria y aprendizaje auditivo. No se reportaron efectos adversos durante el tratamiento.(10)

En otro caso clínico de una paciente de 30 meses en quien se realizó diagnóstico de TEA, se administró bumetanida 0.5mg dos veces al día y después de una semana la paciente presentó avances en el área de lenguaje y disminución de la hiperactividad. Al mes de tratamiento mejoró aún más la conducta, aunque no se refiere en qué dominios. Casi un año después del tratamiento la socialización en la escuela se encontraba con avances, los cuales consistían en poder seguir mejor las instrucciones de su maestra y mejor comunicación verbal. Su puntaje en la Escala de Autismo Infantil (CARS) mejoró de 31 a 20 puntos de acuerdo con las evaluaciones antes de inicio del tratamiento y un año después, respectivamente. (34)

Bumetanida, ensayos clínicos controlados

El primer estudio que reportó el tratamiento con bumetanida en niños con TEA fue realizado en Francia por Lemmonier y colaboradores en el 2010, asociándose a una disminución los trastornos conductuales y sin presentar efectos adversos serios. (35) Desde entonces múltiples ensayos clínicos controlados han evaluado la eficacia y seguridad de este fármaco. (Tabla 1).

Si bien la gran mayoría de estudios reportaron mejoría clínica en la puntuación de escalas que evaluaban irritabilidad y conductas repetitivas, desde hace algunos años al menos cinco ensayos han reportado falta de respuesta adecuada a bumetanida en pacientes pediátricos con TEA. Tal es el caso del estudio realizado por Sprengers y colaboradores, quienes utilizaron escalas específicas para evaluar la mejoría de síntomas nucleares en TEA con la finalidad de detectar un tamaño de efecto adecuado del fármaco. Los autores concluyeron que no mejoraba

la comunicación social e interacción, pero sí tenía efectos positivos sobre las conductas repetitivas. (36) (Tabla 1)

Más recientemente Fuentes y colaboradores, propusieron un ensayo clínico de dos fases: la primera aleatorizada doble ciego con dosis de bumetanida oral en presentación líquida por un periodo de seis meses y la segunda como ensayo abierto por otros seis meses; el estudio se detuvo en la primera fase debido a que no se encontró mejoría en las puntuaciones de la escala CARS, sin relacionarse con problemas de seguridad del medicamento, siendo sus resultados publicados en mayo 2023 (37,38)

Tabla 1. Ensayos Clínicos controlados que han evaluado la eficacia y seguridad del fármaco bumetanida contra placebo en pacientes pediátricos con trastorno del espectro autista.

Estudios	Pacientes	Intervención	Escala utilizada para medir desenlace	Efectos Adversos	Resultados
Fuentes et. Al 2022 (38)	211 (2-6 años)	0.02mg/kg <25 kg. 0.5mg/kg >25 kg	CARS	Incremento de creatinina sérica Hipokalemia Disminución del apetito	No mejoría a los 6 meses, ensayo detenido en primera fase.
Fuentes et. Al 2022 (38)	211 (7-18 años)	0.02mg/kg <25 kg. 0.5mg/kg >25 kg	CARS	Hipokalemia Incremento de apetito Cambios en peso corporal.	No mejoría a los 6 meses, ensayo detenido en primera fase.
Van Andel et. al 2022 Fase III (39)	38 (5-15 años)	1mg dos veces al día	SRS-2 RBS-R SP-NL BRIEF para padres y maestros ABC	Hipokalemia Poliuria	No hubo mejoría clínica. Mejoría en irritabilidad
Sprengers et. al. 2020 Fase III (36)	92 (7-15)	1mg dos veces al día (91 días)	SRS-2 RBS-R ABC-S	Hipotensión Hipokalemia	Mejoría en conductas repetitivas.
Zhang L, et. al. 2020 (40)	83 (3-6 años)	0.5mg dos veces al día (90 días)	CARS(*) CGI Concentraciones de GABA y glutamato medidos por RM	Poliuria Hipokalemia leve Disminución apetito Hiperuricemia	Mejoría clínica medida por CARS

Dai et. al. 2020 (41)	119 (3-6 años)	0.5mg dos veces al día (90 días)	CARS CGI SRS-2 ADOS	Poliuria Hiperuricemia Hipokalemia leve Pérdida del apetito Constipación Náusea Vómito Diarrea Problemas para dormir	Mejoría clínica medida por CARS
Lemmonier et. al. 2017 (42)	76 pacientes (2-18 años)	Bumetanida 0.5mg Bumetanida 1.0mg Bumetanida 2.0 mg (90 días)	CARS CGI SRS-2	Hipokalemia Poliuria Disminución del apetito Deshidratación Astenia	Mejoría clínica medida por CARS
Lemmonier et. al. 2012 (35)	69 (3-11 años)	Bumetanida 1mg (90 días)	CARS CGI ADOS	Hipokalemia	Mejoría Clínica medida por CARS

CARS: Escala de Autismo Infantil; SRS: Social Responsiveness Scale; CGI: Clinical Global Impression Scale; SBS: Escala de conductas repetitivas y restringidas Revisada; ADOS: Escala de observación para el diagnóstico de autismo. ABC: Escala de conductas aberrantes.

Efectos adversos asociados a uso de Bumetanida

Si bien existen efectos favorables asociadas a este fármaco, también se han presentado inconvenientes que han impactado su uso clínico. En particular, su marcado efecto diurético compromete seriamente el cumplimiento farmacológico, especialmente en la población pediátrica, pacientes con trastornos neuropsiquiátricos o con deterioro cognitivo. El tratamiento puede producir hipokalemia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hiperuricemia y azotemia prerrenal. Durante el tratamiento crónico, estos efectos secundarios pueden provocar un desequilibrio iónico grave y en última instancia, aumentan la susceptibilidad a las convulsiones y la encefalopatía. Además, el uso prolongado de los diuréticos puede inducir lesión renal aguda y nefritis intersticial aguda. (7) Esto ha condicionado que incluso en algunos ensayos clínicos de fase III, como el realizado por Crutel y colaboradores, la bumetanida se ha utilizado en dosis subóptimas para evitar el abandono de los pacientes del ensayo. (36)

La bumetanida también ha presentado efectos ototóxicos en lactantes, posiblemente debido a la inhibición de NKCC1 y NKCC2 en el oído interno; lo anterior se ha observado como pérdida de audición, la cual fue evidente en un grupo de niños tratados con bumetanida para tratar convulsiones neonatales agudas, causando la conclusión prematura de un ensayo de fase II. (7)

Revisión de la Evidencia

Además de los estudios individuales, existen revisiones sistemáticas previas que han evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con bumetanida en pacientes con TEA (Tabla 2). En la primera revisión identificada, James y colaboradores en el 2018 incluyeron estudios con niños de 2 a 18 años y evaluaron la eficacia de la bumetanida administrada en cualquier dosis y presentación. En total se incluyeron tres estudios, de los cuales dos fueron ensayos clínicos controlados y un ensayo clínico abierto. Los desenlaces evaluados fueron la mejoría de los síntomas nucleares (por medio de CARS, CGI y SRS) y efectos adversos. Dentro de estos últimos se reportó presencia de hipokalemia y poliuria. Se concluyó que la dosis mejor tolerada era 0.5mg y que el tratamiento con bumetanida podría ser útil en el tratamiento de TEA de moderado a severo. (20)

Por su parte Zhou y colaboradores realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados que evaluaron la eficacia de los fármacos utilizados en pacientes con TEA sin un criterio establecido de edad. La búsqueda se llevó a cabo para estudios hasta noviembre 2019, incluyéndose 64 estudios (3449 pacientes). Concluyeron que la mayoría de los fármacos evaluados muestran un pequeño beneficio, siendo aquéllos con mayor evidencia los antipsicóticos. (43)

Wang y colaboradores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados publicados hasta enero 2021, incluyó pacientes menores de 18 años con TEA tratados con bumetanida. Se evaluó un total de seis ECC, concluyendo que el tratamiento con bumetanida puede mejorar la severidad de los síntomas nucleares comunicación social y conductas repetitivas y restringidas, pero no las alteraciones sensoriales. Es importante mencionar que, si bien en la publicación del artículo se refiere que se comparó bumetanida contra placebo, se incluyó un estudio en el cual el otro brazo de tratamiento estaba recibiendo tratamiento con terapia conductual ABA. (44)

Por último, Hiremath y colaboradores realizaron una revisión sistematizada de la literatura con estudios incluidos hasta octubre 2022, incluyendo un total de 6 estudios y 177 pacientes. Se investigó la disminución en las puntuaciones de las escalas de CARS y SRS. Concluyeron que el tratamiento con bumetanida puede tener resultados benéficos pero pequeño. (45)

Tabla 2. Revisiones sistemáticas que han evaluado la eficacia y seguridad del fármaco bumetanida en pacientes pediátricos con trastorno del espectro autista.

Estudio	Estudios / pacientes incluidos	Desenlaces	Intervención /Comparador	Escalas para medición	Resultados	Comentarios
James et. al. 2018 (20)	Ensayos clínicos controlados /208 participantes	No mencionado	Bumetanida/ Placebo	CARS CGI ABC	Mejoría de la comunicación e interacción social y conductas restringidas	No se realizó metaanálisis
Zhou et. al. 2019 (43)	Ensayos clínicos controlados/3499 participantes	Mejoría de los patrones restrictivos y repetitivos. Efectos adversos	Risperidona, aripiprazol, citalopram, fluoxetina, Metilfenidato, oxitocina, omega 3, atomoxetina, secretina, n-acetilcisteína, vitamina d, bumetanida/ Placebo	ABC CARS Y-BOCS/CY-BOCS RBS ADOS-RRBsd RLRS N-CBRF-P SRS Otras [¥]	Los antipsicóticos mejoran las conductas restrictivas y repetitivas (DM=0.38 CI 05%=0.08-0.49.	La mejoría se considera modesta
Wang et. al. 2021 (44)	Ensayos clínicos controlados/ 496 participantes	Mejoría de los síntomas nucleares de TEA y severidad global Efectos Adversos	Bumetanida/ Placebo	RRB CARS SRS ADOS ABC CGI	Mejoría de los síntomas medidos por CARS (DM -1.35 IC 05%= -2.06, -0.64) y SRS (-8.77 (-15.99,-1.95)	En un estudio el comparador no fue placebo
Hiremath et. al. 2022 (45)	Ensayos clínicos controlados y ensayos cruzados/ 177 participantes	Reducción de la puntuación total de CARS y SRS Efectos adversos	Bumetanida/ Placebo	CARS SRS	Disminución de la puntuación de CARS (DM= -9.38 CI 95%= -3.20,-10.15) y SRS (DM-9.38 IC 95=-16.45,-2.31)	Se calcularon los datos de cambio de la media para CARS

¥: Escala de conductas repetitivas (SBS), escala de conductas estereotipadas (Gilliam), GARS, escala psiquiátrica para niños (CPRS), escala de impresión clínica de autismo de Ohio (OACIS), cuestionario de síntomas de autismo (ASQ), cuestionario de conducta repetitiva (RBQ)

CARS: Escala de Autismo Infantil; SRS: Social Responsiveness Scale; CGI: Clinical Global Impression Scale; SBS: Escala de conductas repetitivas y restringidas Revisada; ADOS: Escala de observación para el diagnóstico de autismo. ABC: Escala de conductas aberrantes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de las teorías sobre la neurobiología del trastorno del espectro autista, unas de las recientemente exploradas es la que implica una desregulación en el sistema GABAérgico. En este contexto, la bumetanida, un fármaco diurético de asa que inicialmente fue utilizado como tratamiento para enfermedades cardíacas y renales, se ha estudiado como un tratamiento para los síntomas nucleares del TEA.

Debido a que actualmente la gran mayoría de los medicamentos disponibles y aceptados para el tratamiento de TEA tienen como objetivo la mejoría de los síntomas comórbidos y no de los síntomas nucleares del trastorno mismo, es necesario el estudio de nuevas alternativas farmacológicas.

Si bien actualmente existen varios estudios que han evaluado el uso de Bumetanida para el tratamiento de los síntomas nucleares de TEA, aún existe debate en cuanto a su eficacia en los diferentes dominios que comprenden los síntomas nucleares como son alteraciones en la comunicación/interacción social y la presencia de conductas restringidas y repetitivas. Esto ha llevado incluso a la conclusión prematura de estudios en lo que no se ha encontrado una ventaja en comparación con el placebo.

Lo anterior, aunado a la alta frecuencia de efectos adversos, ha ocasionado a que el uso de este diurético sea aún controversial. Es necesario entonces recopilar y sintetizar de manera sistemática la evidencia existente, con la finalidad de ampliar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de la bumetanida en el tratamiento de TEA en la población pediátrica, dando a conocer información actualizada para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

A pesar de que existen revisiones sistemáticas recientes sobre este el uso de bumetanida como tratamiento de síntomas del trastorno del espectro autista, consideramos dos motivos fundamentales para realizar una nueva revisión: la publicación de nuevos estudios con resultados relevantes que sugieren la falta de respuesta de los pacientes al uso de bumetanida; también el análisis de los resultados basados en escalas apropiadas para los desenlaces primarios, en vez de utilizar escalas que miden la mejoría general de los síntomas, lo cual ayudará mejorar la validez de los resultados obtenidos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿En niños con trastorno del espectro autista cuál es la eficacia de la bumetanida comparado contra placebo para el tratamiento de las alteraciones comunicación e interacción social?
2. ¿En niños con trastorno del espectro autista cuál es la eficacia de la bumetanida comparado contra placebo para el tratamiento de los patrones restrictivos y repetitivos?
3. ¿En niños con trastorno del espectro autista cuál es la eficacia de la bumetanida comparado contra placebo para el tratamiento de las alteraciones de síntomas globales?
4. ¿En niños con trastorno del espectro autista cuál es la frecuencia de efectos adversos de la bumetanida en comparación con placebo?

HIPOTÉISIS

En niños con trastorno del espectro autista, el tratamiento con bumetanida mejora la comunicación e interacción social comparado contra placebo con una disminución de puntos en escala de respuesta social.

En niños con trastorno del espectro autista, el tratamiento con bumetanida mejora los patrones restrictivos y repetitivos comparado con placebo con una disminución de puntos en escala de conductas restringidas y repetitivas.

El tratamiento con bumetanida ocasionará un mayor número de efectos adversos en comparación con placebo.

En niños con trastorno del espectro autista, el tratamiento con bumetanida mejorará la sintomatología global por medio de la disminución en las puntuaciones de las escalas de autismo infantil y escala de respuesta clínica global comparado contra placebo.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia y seguridad de la bumetanida para el tratamiento de los síntomas del trastorno del espectro autista en pacientes pediátricos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la eficacia de bumetanida comparado con placebo para el tratamiento de las alteraciones en las conductas sociales en niños con trastorno del espectro autista.

Evaluar la eficacia de bumetanida comparado con placebo para el tratamiento de patrones restrictivos y repetitivos en niños con trastorno del espectro autista.

Evaluar la eficacia de bumetanida comparado con placebo para el tratamiento de la sintomatología global en niños con trastorno del espectro autista.

Evaluar la seguridad de bumetanida en el tratamiento del trastorno del espectro autista.

JUSTIFICACIÓN

El trastorno del espectro autista es un trastorno del neurodesarrollo altamente prevalente, cuyos síntomas son potencialmente incapacitantes, afectando la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Actualmente la mayoría de los fármacos disponibles para TEA tiene como objetivo el tratamiento de los síntomas comórbidos, sin ofrecerse mejoría de los síntomas nucleares. Esto ocasiona que a lo largo de la vida de los pacientes, principalmente en aquéllos con síntomas graves, sea necesario el uso de diferentes tratamientos farmacológicos; muchas veces, dichos tratamientos no están sustentados en los sistemas implicados en la fisiopatología del trastorno.

El estudio sobre la eficacia y seguridad de nuevos fármacos que sean coste-efectivos, cuyo blanco sea los síntomas nucleares y basados en la información actual existente puede mejorar la toma de decisiones por los médicos tratantes, procurando la mejora en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

DISEÑO DE ESTUDIO

Revisión Sistemática de la literatura científica.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo metodológico de este estudio nos basamos en los criterios propuestos por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Criterios de inclusión

Tipos de estudios

Ensayos clínicos controlados aleatorizados, publicados o no publicados, que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la bumetanida para el tratamiento de trastorno del espectro autista

Tipos de participantes

Estudios que incluyeron pacientes de 0 a 18 años de cualquier género, diagnosticados con TEA leve, moderado o severo, de cualquier etiología (idiopático, genéticas, sindromáticas); los cuales hayan sido diagnosticados mediante clinimetría, ya sea por criterios del Manual Diagnóstico de Enfermedades Psiquiátricas V (DSM-5), Escala de Observación para el Diagnóstico de Autismo (ADOS) o la Entrevista Diagnóstica de Autismo (ADI).

Estudios con pacientes con TEA que también presentaran otros trastornos comórbidos del neurodesarrollo como trastornos motores, trastornos de tics, trastorno específico del aprendizaje, trastorno de la comunicación o discapacidad intelectual.

Tipo de Intervención

Se incluyeron estudios que evaluaban bumetanida en cualquier presentación oral (tabletas o solución), y en cualquier dosis para el tratamiento del trastorno del espectro autista. La comparación elegible fue contra placebo, sin importar el tiempo de intervención o seguimiento.

Tipos de Resultados

Resultados Primarios

Resultado 1: Mejoría de las alteraciones persistentes en la comunicación social y en la interacción social.

Resultado 2: Mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento.

Resultado 3: Mejoría de los síntomas globales del trastorno del espectro autista

Resultados secundarios

Resultado 1: Efectos adversos, definido como evento dañino no deseado que resulta de la administración de un medicamento (por ejemplo hipocalcemia, poliuria, hiperuricemia, acidosis metabólica).

Se incluyeron todos los estudios que reportaron la evaluación de los síntomas pertenecientes a los dos dominios de TEA, sin importar la medida de efecto o escala de medición que hayan utilizado. Sin embargo, para el análisis de los datos nos basamos en las siguientes escalas de medición:

Resultado 1: Escala de Respuesta Social (SRS).

Resultado 2: Escala de Conductas Repetitivas y Restringidas Revisada (RBS-R) y escala de perfil sensorial (SP).

Resultado 3: Escala de Autismo Infantil (CARS) y escala de Impresión Clínica Global (CGI)

Criterios de no inclusión

Se excluyeron estudios con pacientes que presentaban comorbilidades médicas renales, hepáticas, cardíacas o metabólicas.

Proceso de búsqueda de la literatura

Búsquedas Electrónicas

El proceso de búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas, desde el inicio de éstas hasta noviembre 2023. Las bases de datos fueron:

- MEDLINE por medio de PubMed (búsqueda 3ª semana de noviembre 2023)
- LILACS por medio de BIREME (búsqueda 1ª semana de noviembre 2023)
- Centro de Registro de Cochrane para Ensayos Clínicos Controlados (CENTRAL) (búsqueda 3ª semana de noviembre 2023)
- Trip medical database (búsqueda 1ª semana de noviembre 2023)

Se limitó la búsqueda de estudios por idioma español e inglés. No limitamos estudios por fecha de publicación o lugar de realización del estudio.

También se realizó búsqueda en los siguientes registros de estudios:

- *US National Institutes of Health Ongoing Trials Register* (<https://classic.clinicaltrials.gov/>) (búsqueda 1a semana de noviembre 2023)
- *World Health Organization International Clinical Trials* (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>) (búsqueda 1a semana de noviembre 2023)

- *EU Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) (primera semana de noviembre 2023)

Búsqueda en otras fuentes

Se revisaron las listas de referencias de todos los estudios identificados para encontrar cualquier otro estudio relevante.

Estrategia de búsqueda

Se desarrollaron estrategias o algoritmos de búsqueda por medio de términos libres y vocabulario controlado como: MeSH y DeCs, de acuerdo con las diferentes bases de datos (Anexo 1).

Recolección de datos y análisis

Selección de estudios

La selección de los registros se realizó de la siguiente manera: dos revisores analizaron de manera independiente todos los títulos y resúmenes, estableciendo su elegibilidad por medio de la evaluación con criterios de inclusión ya establecidos. Se utilizó herramienta EndNote para quitar duplicados. Para el resto de los registros, en caso de que fueran potencialmente elegibles, fueron revisados de manera independiente a texto completo y fueron evaluados de nuevo contra criterios de inclusión. Todo desacuerdo en cuanto a los estudios elegibles fue discutido por los dos revisores y, en caso de dudas, se consultó con un tercer revisor.

Se realizó una tabla con los detalles de todas las publicaciones que inicialmente cumplieron criterios de inclusión, indicando cuáles de ellas, después de su revisión, tuvieron que ser excluidas .

Extracción y manejo de datos

Los datos fueron extraídos por dos revisores de manera independiente usando formatos estandarizados preestablecidos y modificados a las necesidades de este estudio, considerando las características de cada uno de los estudios, variables y medidas de resultado. La información que se recopiló fue la siguiente:

- Características del estudio: diseño de estudio, localización geográfica, periodo de estudio, método de aleatorización, unidades de análisis, cálculo del tamaño de muestra, tipo de análisis.
- Participantes: número, aleatorización, excluidos (post-aleratorización), razones para su exclusión, participantes evaluados, pacientes perdidos, razones para su pérdida, edad, género, criterios de inclusión, criterios de exclusión.

- Tipo de intervención: grupo de intervención, dosis, frecuencia y duración del tratamiento.
 - Desenlaces: dominio de alteración en la comunicación/interacción social (escala de medida SRS), patrones restrictivos y repetitivos (escala de medida RBS y escala de perfil escala de medida SP), síntomas globales (escala de medida CARS y escala de medica CGI-I) y efectos adversos.
 - Fuente de obtención de los fondos, conflictos de interés.
- No se utilizaron sistemas de automatización en este punto.

Evaluación del riesgo de sesgo

A los estudios identificados e incluidos en esta revisión sistemática se les realizó una evaluación de su calidad metodológica mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para revisión de riesgo de sesgo en su versión 2 (RoB-2). Dos revisores valoraron independientemente cada uno de los siguientes ítems:

1. Proceso de aleatorización
2. Efecto de la asignación a la intervención
3. Efectos de la adherencia a la intervención
4. Datos faltantes del desenlace
5. Medidas del desenlace
6. Selección del resultado reportado

Posteriormente se les asignó un valor que determinará el nivel de sesgo en:

- Bajo riesgo: sesgo poco probable que altere significativamente los resultados
- Riesgo poco claro: sesgo que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados.
- Alto riesgo: sesgo que debilita seriamente la confianza en los resultados.

Se evaluó el riesgo general de sesgo para cada resultado dentro de cada estudio de la siguiente manera:

- Bajo riesgo de sesgo: evaluado como “bajo riesgo de sesgo” para todos los dominios
- Alto riesgo de sesgo: evaluado con un “alto riesgo de sesgo” para uno o más de los dominios
- Riesgo de sesgo poco claro: evaluado como “sesgo poco claro” para al menos un dominio sin que en ninguno de los otros dominios se describiera como "alto riesgo de sesgo".

Los resultados de esta evaluación fueron representados con una figura con la evaluación de riesgo de sesgo global, e individual, es decir para cada uno de los estudios.

Evaluación de la evidencia

La evaluación de la evidencia se realizó de manera independiente por dos revisores, utilizando el sistema GRADE, mediante la plataforma web GRADEpro.GDT. Se realizaron tablas con el reporte de la evidencia.

Se incluyeron los siguientes parámetros:

1. Evaluación de certeza: número de estudios, diseño de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones (sesos de publicación, efecto grande, factores de confusión plausibles, gradiente de dosis-respuesta).
2. Resumen de los resultados: número de pacientes (brazo de tratamiento y placebo), efecto (riesgo relativo o absoluto) y certeza.
3. Clasificación de la certeza
4. Importancia.

La calidad de la evidencia para cada desenlace se evaluó como: “Alta”, “Moderada”, “Baja” o “Muy baja”.

Análisis de datos

Para el análisis de datos describimos los resultados mediante tablas de evidencia científica. Cuando los estudios se pudieron combinar entre sí se realizó un metaanálisis, utilizando las siguientes medidas de efecto:

- Riesgo relativo para los datos dicotómicos (síntomas generales medidos por escala CGI) y efectos adversos.
- Diferencia de medias ponderadas para datos continuos (mejoría de las alteraciones persistentes en la comunicación social y en la interacción social medidos por escala SRS; mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento medidos por escala RBS; mejoría de ambos síntomas nucleares medidos por escala CARS).

Todos los datos se mostraron con intervalos de 95% de confianza.

Unidad de análisis

Se esperaba que las variables de resultados con datos continuos fueran reportadas con valores absolutos pre y pos-tratamiento, medias, diferencia de medias y desviación estándar. Sin embargo, en caso de que no fueran reportadas de esa manera, se solicitaron los datos a los autores de cada estudio; en caso de que no se lograran obtener, se llevó a cabo una estimación de la desviación estándar mediante la calculadora RevMan utilizando el error estándar y el número de participantes.

Manejo de información faltante

Se identificó y reportó la información de las variables faltantes para los estudios incluidos, contactando a los autores de los estudios en caso necesario. En los casos en que la información no pudo ser obtenida por los autores se detalló en la tabla de extracción de datos y en el texto del estudio.

El análisis de los datos se llevó a cabo bajo el concepto de *intención a tratar* para todos las variables de resultados. En el caso de que los estudios no incluyeran los datos de las variables de resultados, entonces se realizó un análisis de *casos disponibles* (es decir, se analizó con los participantes del estudio de quienes sí había datos).

Evaluación de la heterogeneidad

Cuando fue posible, se presentaron los resultados de todos los estudios comparables clínica y metodológicamente, y se evaluó su heterogeneidad por medio de la prueba de Chi² con $p > 0.10$, así como visualmente. Si la heterogeneidad era significativa se utilizó la prueba estadística de I² (estudio del porcentaje de variación total entre los estudios debido a heterogeneidad y no por el azar) en todos los estudios. La prueba I² fue interpretada como:

- Baja: valor de I² entre 0 a 30%.
- Moderada: entre 30 a 60%
- Sustancial: entre 60 a 90%.
- Considerable 75-100%.

En caso de que la heterogeneidad fuera moderada o mayor se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1. Se corroboró que los datos ingresados en el programa estadístico fueran correctos.
2. Se corroboró que la medida de efecto utilizada para evaluar cada desenlace estudiado fuera la misma entre los estudios.

En caso de que a pesar de estas estrategias no se pudiera determinar la causa de la heterogeneidad se realizaron las siguientes medidas:

1. Heterogeneidad moderada: se llevó a cabo un análisis de sensibilidad (descrito en sección correspondiente). Asimismo, se llevó a cabo un análisis de efectos aleatorios para incorporar dicha heterogeneidad entre los estudios.
2. Heterogeneidad sustancial o considerable: no se llevó a cabo el metaanálisis para dicho desenlace.

Sesgo de publicación

Se valoró el sesgo de publicación por medio del gráfico de embudo. Si se observaba asimetría, se realizó una evaluación estadística para determinar si se trataba de una posible fuente de sesgo.

Síntesis de los datos

En caso de encontrarse estudios que fueran comparables, se realizó un metaanálisis usando el programa estadístico de Review Manager 5.4.1. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para agrupar los datos, habiendo evaluado previamente (como análisis de sensibilidad) el uso de modelos fijos. No se realizó análisis de subgrupos

Análisis de sensibilidad

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de la siguiente manera:

1. En caso de que un estudio tuviera alto riesgo de sesgo, excluyendo dichos estudios del análisis para probar la contribución del estudio individual a los resultados agrupados.
2. En caso de datos faltantes, excluyendo estudios que tuvieran más del 20% de datos faltantes en cualquiera de los brazos de tratamiento.
3. Análisis por intención a tratar comparando contra el análisis por caso, considerando los datos faltantes como eventos negativos.

Registros del estudio

Se realizó el registro del estudio en PROSPERO el 24 de mayo del 2022 con el número de registro CRD42022332654, disponible para visualización en:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022332654

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los artículos que serán contenidos en esta revisión son ensayos clínicos controlados, los cuales deberán estar previamente aprobados por sus comités de ética correspondiente.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, Cap. I (Disposiciones comunes), Artículo 17, esta investigación se considera sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en los estudios revisados.

RESULTADOS

A partir de la búsqueda bibliográfica y después de eliminar duplicados se encontraron 74 registros de estudios. Posteriormente se examinaron dichos registros, excluyendo títulos o resúmenes no relevantes; un total de 10 artículos se revisaron en texto completo. En esta última etapa se excluyeron dos estudios más para finalmente incluir en la revisión 8 ensayos clínicos controlados (Figura 1). El número total de pacientes con Trastorno del Espectro Autista considerando todos los estudios independientes fue de 903 individuos. En cinco de los estudios el diagnóstico se estableció tanto por criterios de DSM-V o CIE-10 y se confirmó por medio de prueba de ADOS y ADI-R; en el resto de los estudios el diagnóstico se estableció sólo si los pacientes cumplían con resultados positivos en todas las pruebas anteriores (además de CARS). Un total de tres estudios incluyeron pacientes preescolares, seis estudios a escolares y cuatro a adolescentes. La media de edad fue de 7.2 ± 2.5 años; el 22% fueron mujeres.

La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en Europa (dos en Francia y dos en Holanda), dos se realizaron en China y dos fueron multicéntricos, incluyendo países de Latinoamérica (Brasil) y Europa (Francia, Alemania, Hungría, Italia, Países bajos, Polonia, Portugal, España y Reino Unido) (Tabla 2). La duración de la intervención fue de 90 días en la mayoría de los estudios (*Lemonnier et. al. 2012; Lemonnier et. al. 2017; Dai et. al. 2020, Zhang et. al. 2020, Sprengers et. al. 2020; van Andel et. al. 2022*; correspondiente al 75% de los estudios); el seguimiento se llevó a cabo por 237 días en dos estudios (25%), 120 días en cuatro estudios (50%), 90 días en dos estudios (25%).

Las escalas de seguimiento utilizadas para medir los desenlaces de interés más frecuentemente reportadas por los estudios fueron: CARS (*Lemonnier et. al. 2012; Lemonnier et. al. 2017; Dai et. al. 2020, Zhang et. al. 2020, Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*; corresponde al 75% de los estudios), CGI (*Lemonnier et. al. 2012; Lemonnier et. al. 2017; Dai et. al. 2020, Zhang et. al. 2020, Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*; correspondiente al 75% de los estudios) y SRS (*Lemonnier et. al. 2017; Sprengers et. al. 2020; Dai et. al. 2020, van Andel et. al. 2022, Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*; correspondiente al 75% de los estudios). En menor medida se reportaron las escalas RBS (*Sprengers et. al. 2020; van Andel et. al. 2022*; correspondiente al 25% de los estudios) y SP-NL (*Sprengers et. al. 2020; van Andel et. al. 2022*; correspondiente al 25% de los estudios). También se reportaron otras escalas para la evaluación de calidad de vida (PedsQL; *Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*), severidad de efectos adversos (PEARS; *Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*), riesgo de suicidio (C-SSRS-C; *Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*), síntomas

generales de TEA (ADOS) y severidad de conductas irritables (ABC-I; *Sprengers et. al. 2020*; *van Andel et. al. 2022*).

FIGURA 1. DIAGRAMA PRISMA

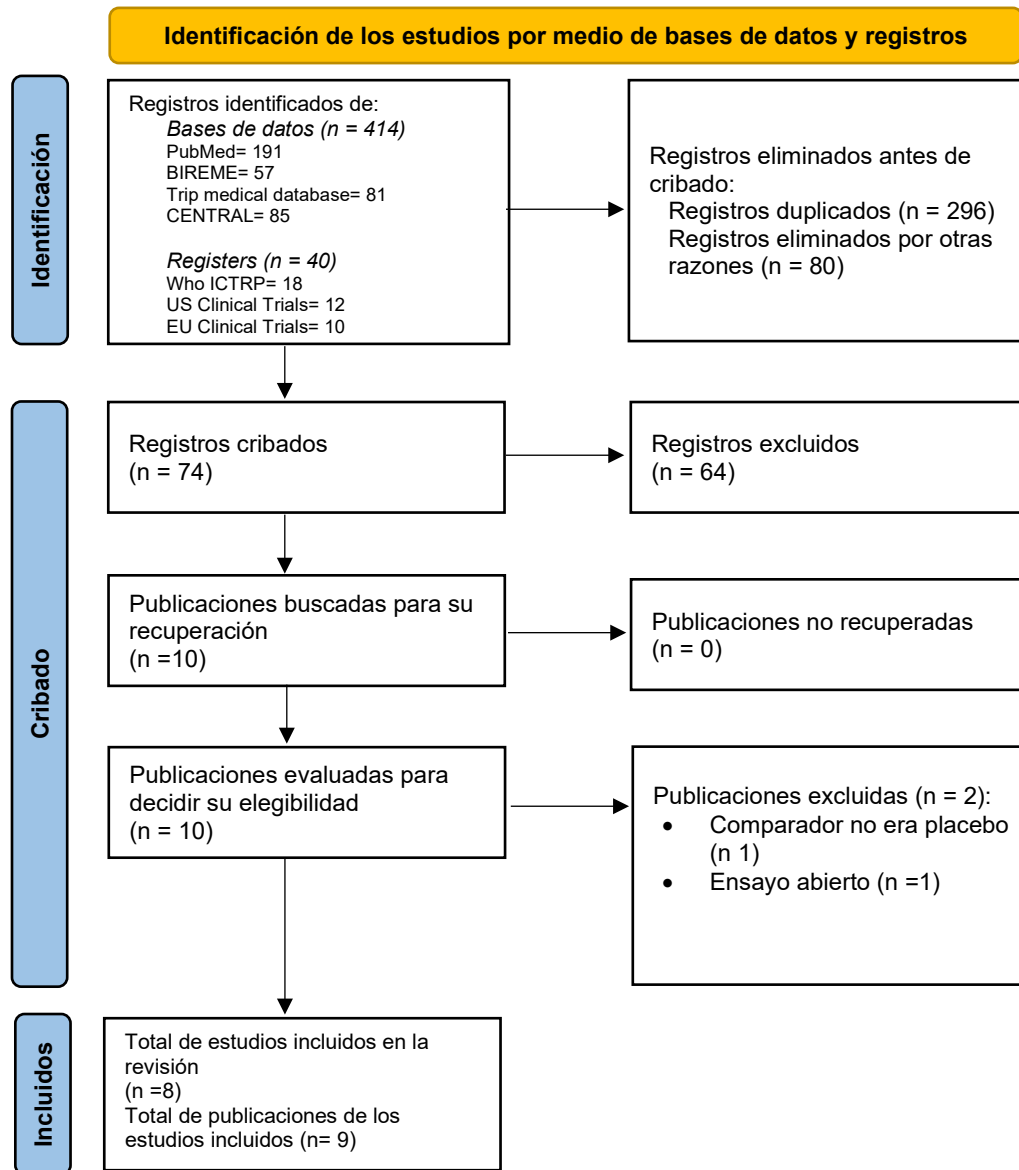


TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

DATOS DE LOS ESTUDIOS				POBLACIÓN							INTERVENCIÓN				VARIABLE DE RESULTADOS	
#	Autor (año) / Publicación	País de origen	Diseño	Criterios de elegibilidad		Participantes Incluidos					Intervención: Dosis (No. De participantes)/ Presentación/Vía de administración	Control (No. de participantes)	Duración de tx	Seguimiento/ Medición de variables de resultado	Primarios	Secundarios
				Inclusión	Exclusión	No. Total de Participantes Aleatorizados	No. Total de participantes Analizados (Análisis empleado)	Género (%)	Edad (promedio, mediana, DE, rango)	Raza o Etnicidad						
1	Lemonnier et. al. (2012) Publicado (35)	Francia	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Pacientes de 3 a 10 años que cumplieran los criterios de CIE 10 para trastornos autista, con diagnóstico confirmado por ADI-R y ADOS, diagnóstico de síndrome de Asperger y CARS >30.	Alteraciones en el cariotipo, antecedentes de enfermedades neurológicas (epilepsia o crisis febriles), historia de alergia a las sulfas, hepáticos, disfunción renal o electrocardiograma.	60	60 (ITT)X	Hombres(81%)/ Mujeres 19%	Bumetanida (6.8 +/- 1.9 años) Placebo (7.1 +/-1.7 años)	No reportada	Bumetanida 0.5mg dos veces al día (n=30)/ Líquido/ Oral	Placebo (n=30)	90 días	120 días /90 días	Síntomas generales de TEA (CARS)	Gravedad de la enfermedad (CGI) Síntomas generales de TEA (ADOS)
2	Lemonnier et. Al. (2017) Publicado (42)	Francia	Ensayo doble ciego, aleatorizado, control-placebo, multicéntrico	Pacientes de 2 a 18 años que cumplan criterios diagnósticos de Autismo o Síndrome de Asperger de acuerdo al CIE-10 y los criterios de ADOS y ADI R. Tener un CARS >34 y pesar más de 11kg.	Epilepsia. Uso de otros medicamentos (antipsicóticos, psicoestimulantes, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores del ánimo y agentes neurolépticos). Uso de aminoglucósidos. Uso concurrente de psicoterapia o intervenciones conductuales	88	88 (ITT)X	Hombres(89%) / Mujeres (11%)	Bumetanida 0.5mg (7.8 +/- 4.1 años) Bumetanida 1.0mg (7.9 +/- 4.2 años) Bumetanida 2.0mg (8.4 +/- 4.6 años) Placebo (8.9 +/- 5.0 años)	No reportada	Bumetanida 0.5mg (n=20) dos veces al día / Líquido/ Oral Bumetanida 1.0mg (n=23) dos veces al día /Líquido/Oral Bumetanida 2.0mg (n=22) dos veces al día / Líquido/ Oral	Placebo (n=23)	90 días	120 días /90 días	Síntomas generales de TEA (CARS)	Ateraciones de la comunicación e Interacción social (SRS) Gravedad de la enfermedad (CGI)
3	Sprengers et. Al. (2020) Publicado (36)	Holanda	Ensayo doble ciego, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo controlado, superioridad	Pacientes de 7 a 15 años, con un diagnóstico confirmado de TEA por medio del DSM IV o 5, acompañado de un diagnóstico por ADOS-2 módulo 3 o 4 mayor a 6 o por una escala de SRS-2 mayor a 60	CI <55, uso de fármacos psicoactivos menos de 8 semanas de la visita de búsqueda; inicio de una nueva terapia cognitiva o conductual; trastornos neurológicos comórbidos; enfermedad crónica renal; enfermedad seria inestable; uso de AINES; historia de hipersensibilidad a los derivados de la sulfonamidas.	92	82 (MITT)	Hombres (68%) / Mujeres 32%	Bumetanida (10.5+/- 2.5) Placebo (10.25 +/- 2.4)	No reportada	<30 kg Bumetanida 0.015 mg/kg dos veces al día >30 kg 0.5mg dos veces al día (n=47) /Líquido/ Oral	Placebo (n=45)	91 días	119 días /91 días	Alteraciones de la comunicación e interacción social (SRS)	Alteraciones en las conductas restrictivas y repetitivas (RBS-R) Alteraciones en las respuestas a estímulos sensoriales (SP-NL) Severidad de conductas irritables (ABC-1)
4	Dai et. Al (2020) Publicado (41)	China	Ensayo doble ciego, aleatorizado, control-placebo, de grupo paralelo.	Pacientes de 3 a 6 años, con diagnóstico de TEA confirmado por DSM-5, ADIR, ADOS y con CARS no menor a 30, sin acceso a otra intervención conductual.	Disfunción hepática o renal. Antecedente de historia de alergia a las sulfas. Electrocardiograma anormal. Anormalidades genéticas o cromosómicas. Enfermedades neurológicas (epilepsia, síndrome de Rett), otros trastornos psiquiátricos; alteración severa de la función visual o auditiva; utilizaran melatonina para el tratamiento de trastornos del sueño.	120	119 (MITT)	Hombres (84%) / Mujeres (16%)	Bumetanida 0.5mg (4.03 +/- 0.81) Placebo (4.22 +/-0.94)	No reportada	Bumetanida 0.5mg dos veces al día (n=59) /Tabletas/ Oral	Placebo (n=60)	90 días	90 días / 90 días	Síntomas generales de TEA (CARS)	Síntomas generales de TEA (ADOS) Ateraciones de la comunicación e Interacción social (SRS) Alteraciones en las conductas restrictivas y repetitivas (RBS-R) Gravedad de la enfermedad (CGI)
5	Zhang et. Al. (2020) Publicado (40)	China	Ensayo doble ciego, aleatorizado, control-placebo, de grupo paralelo.	Pacientes de 3 a 6 años, con diagnóstico de TEA por criterios DSM-5, y confirmados por ADOS y con CARS no menor a 30, sin acceso a otra intervención conductual	Disfunción hepática o renal. Antecedente de historia de alergia a las sulfas. Electrocardiograma anormal. Anormalidades genéticas o cromosómicas. Enfermedades neurológicas (epilepsia, síndrome de Rett), otros trastornos psiquiátricos; alteración severa de la función visual o auditiva; utilizaran melatonina para el tratamiento de trastornos del sueño.	83	83 (ITT)X	Hombres (44%)/ Mujeres (56%)	Bumetanida 0.5mg (4.19 +/- 0.95) Placebo (3.97 +/- 1.01)	No reportada	Bumentanida 0.5mg dos veces al día (n=42)/ Tabletas /Oral	Placebo (n=41)	90 días	90 días / 90 días	Síntomas generales de TEA (CARS)	Gravedad de la enfermedad (CGI) Concentración de GABA Concentración de glutamato
6	van Andel, et al (2022) Publicado (39)	Holanda	Ensayo doble ciego, aleatorizado, control-placebo, de grupo paralelo superioridad.	Pacientes de 5 a 15 años con diagnóstico de TEA, TDAH (DSM IV o V) y/o epilepsia, con reactividad sensorial alterada (SP-NL o SP-SC >1)	Disfunción hepática o renal, enfermedad seria inestables, tratamiento con aminoglucósidos, digitales, antihipertensivos, indometacina probenecid, acetazolamida, litio, diuréticos, estimulantes o otras drogas potencialmente nefrotóxicas.	38	33 (MITT)	Hombres (66%)/ Mujeres (34%)	Bumetanida 0.5mg (8.7 +/- 3.1) Placebo (10.9 +/-2.5)	No reportada	Bumentanida 0.5mg dos veces al día (n=19)/ Tabletas /Oral	Placebo (n=19)	91 días	119 días / 91 días	Severidad de la conductas irritables (ABC-1)	Alteraciones en la conductas restrictivas y repetitivas (RBS-R) Alteraciones de la comunicación a interacción social (SRS) Severidad de alteraciones ejecutivas (BRIEF-parent) Alteraciones en las respuestas a
7	Fuentes, et. al. (2023) Publicado (38)	12 países	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, grupos paralelos multicéntrico fase III	SIGN I: Pacientes de 7 a 18 años con diagnóstico de TEA por DSM 5, ADOS-2 y ADI-R. Con escala CGI de severidad mayor a 4, CARS igual o mayor a 34, SRS igual o mayor a 66.	Síndrome de X frágil o síndrome de Rett. Pacientes con riesgo alto de suicidio, disfunción renal crónica, disfunción cardiaca crónica. Pacientes con psicoterapia, terapia conductual, terapia cognitiva o terapia conductivo conductual. Uso concomitante de antipsicóticos (excepción de aripiprazoles o risperidona si no se ajustaron durante el ensayo).	211	211 (ITT)X	Hombres (82.5%)/ Mujeres (17.5%)	Bumetanida (10.5+/- 3.0) Placebo (10.4+/-2.9)	No reportada	>25kg Bumetanida 0.5mg dos veces al día <25kg Bumetanida 0.02mg/kg dos veces al día (n=107)/ Líquido/ Oral	Placebo (n=104)	6.5 meses (195 días)	6.5 meses (195 días) / 187 días	Síntomas generales de TEA (CARS)	Alteraciones de la comunicación e Interacción social (SRS) Gravedad de la enfermedad (CGI) Alteraciones en el comportamiento adaptativo (VABS) Calidad de vida (PedsQL EQ-5D-3L,WHOQOL) Severidad de efectos adversos (PEARS) Evaluación del riesgo de suicidio (C-SSRS-C)
8	Fuentes, et. al. (2023) Publicado (38)	12 países	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, grupos paralelos multicéntrico fase III	SIGN II: Pacientes de 2 a 7 años con diagnóstico de TEA por DSM 5, ADOS-2 y ADI-R. Con escala CGI de severidad mayor a 4, CARS igual o mayor a 34, SRS igual o mayor a 66.	Síndrome de X frágil o síndrome de Rett. Pacientes con riesgo alto de suicidio, disfunción renal crónica, disfunción cardiaca crónica. Pacientes con psicoterapia, terapia conductual, terapia cognitiva o terapia conductivo conductual. Desbalance severo de electrolitos.	211	211 (ITT)X	Hombres (83.5%)/ Mujeres (16.5%)	Bumetanida (4.4+/- 1.2) Placebo (4.6+/- 1.1)	No reportada	>25kg Bumetanida 0.5mg dos veces al día <25kg Bumetanida 0.02mg/kg dos veces al día (n=107)/ Líquido/ Oral	Placebo (n=104)	6.5 meses (195 días)	6.5 meses (195 días) / 187 días	Síntomas generales de TEA (CARS)	Alteraciones de la comunicación e Interacción social (SRS) Gravedad de la enfermedad (CGI) Alteraciones en el comportamiento adaptativo (VABS) Calidad de vida (PedsQL EQ-5D-3L,WHOQOL) Severidad de efectos adversos (PEARS) Evaluación del riesgo de suicidio (C-SSRS-C)

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades versión 10; DSM-V: Manual diagnóstico y estadístico de los trastorno mentales quinta edición; ADI-R: Entrevista para el diagnóstico de autismo; ADOS: Escala de observación para el diagnóstico del autismo;CARS: Escala de evaluación de autismo infantil; CGI: Escala de impresión clínica global; SRS: Escala de responsividad social; RBS-R: Escalas de conductas repetitivas revisada; ABC: Lista de verificación del comportamiento aberrante; SP-NL: Escala de perfil sensorial versión neerlandesa; BRIEF- parent: Inventario de calificación de comportamiento de la función ejecutiva; VABS: Escala de compotamiento adaptativo de Vineland; Peds-QL: Escala de calidad de vida pediátrica; PEARS: Escala de calificación de eventos adversos en pediatría; C-SSRS-C: escala de seriedad de la ideación suicida. X: Análisis de Intención a Tratar.

Evaluación de Riesgo de Sesgo

La evaluación de riesgo de sesgo para el proceso de aleatorización se consideró de bajo riesgo para tres estudios (*Lemonnier et. al. 2017*; *Dai et. al. 2020*; *Sprengers et. al. 2020*) y de riesgo no claro para otros cuatro estudios (*Lemonnier et. al. 2012*; *Zhang et. al. 2020*, *Fuentes et. al. SIGN 1 y 2 2023*) ya que no se determinó de manera adecuada el tipo de método para la generación de secuencia aleatoria o hubo razones para pensar que las diferencias basales entre los grupos sugerían un problema en la aleatorización. Para los dominios de efecto de la asignación de la intervención y efecto de adherencia a la intervención un estudio (*van Andel et. al. 2022*) fue considerado de riesgo alto porque se excluyeron participantes elegibles en el periodo post-aleatorización debido a que en uno de los centros no se pudieron llevar a cabo los procedimientos proyectados; otro estudio (*Zhang et. al. 2020*) fue considerado de riesgo poco claro ya que no demostró datos de cegamiento para los pacientes o cuidadores, lo cual pudo haber afectado los resultados. Para el dominio de información faltante en los resultados el mismo estudio (*van Andel et. al. 2022*) se evaluó como de riesgo poco claro ya que los datos no estaban disponibles para todos los participantes inicialmente aleatorizados. Por último, para los dominios de medición del desenlace y selección del resultado reportado, se encontró un riesgo bajo para todos los estudios (Figura 2). Las razones para la evaluación de los dominios de cada estudio se encuentran en el Anexo 2.

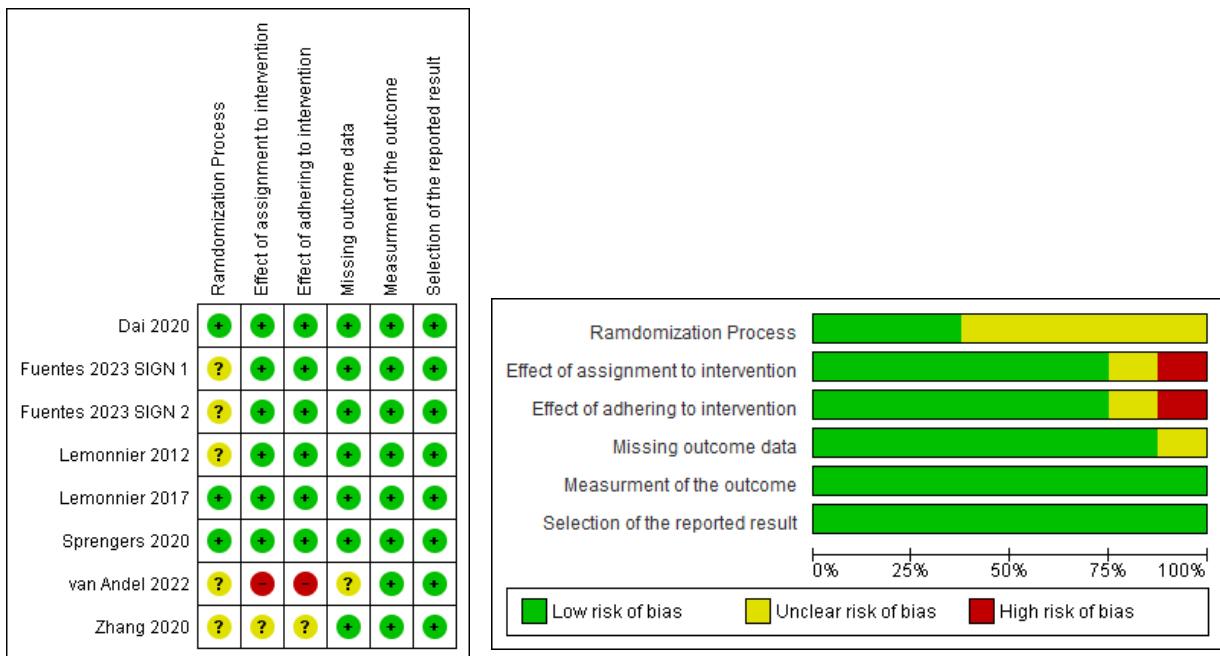


Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos

Mejoría de las Alteraciones Persistentes en la Comunicación Social y en la Interacción Social

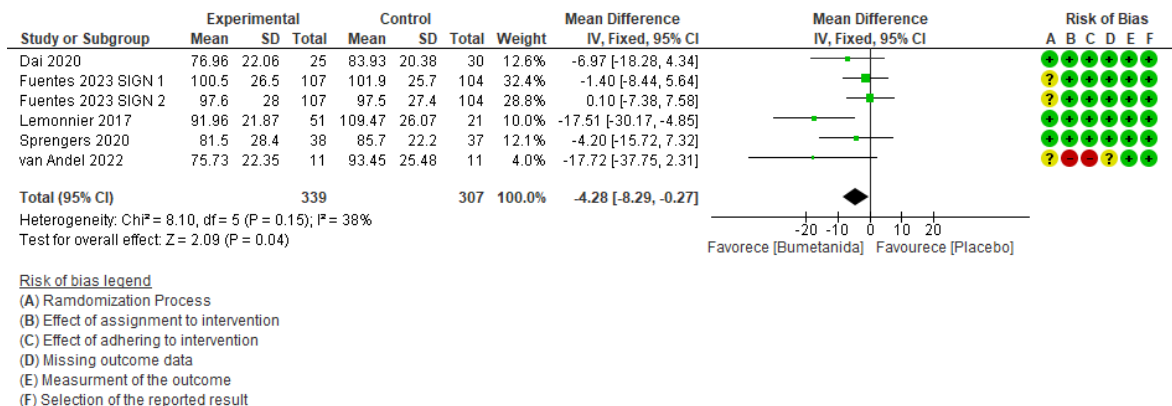


Figura 3. Forest Plot mejoría de las alteraciones persistentes en la comunicación social y en la interacción social

Seis estudios evaluaron el efecto de bumetanida en las alteraciones de la comunicación social utilizando como medida de efecto la Escala de Respuesta Social (SRS). En el análisis del efecto global de las puntuaciones totales de la escala, el tratamiento con bumetanida mostró una mayor disminución de las alteraciones persistentes en la comunicación e interacción social comparado contra placebo (DM IC 95% = -4.28(-8.29, -0.27), p=0.04), con un efecto discreto. Los estudios incluidos en este análisis tuvieron una heterogeneidad moderada (I² = 38%).

Tres estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo (*Dai et. al. 2020; Lemonnier et. al. 2017; Sprengers et. al. 2020*), dos estudios riesgo de sesgo no claro (*Fuentes et. al 2023 SIGN 1 y 2*) y un estudio riesgo de sesgo alto (*van Andel et. al. 2022*). Es importante mencionar que, para estos últimos 3 estudios, se contactó a los autores para solicitar información adicional de los pacientes y fue proporcionada.

Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo (*van Andel et. al. 2022*), en donde se pudo observar un incremento en la magnitud del efecto pero sin significancia estadística (DM IC 95% = -4.50 (-9.85,0.85) p=0.10), con cambios mínimos en la heterogeneidad (I² = 37%).

Mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento

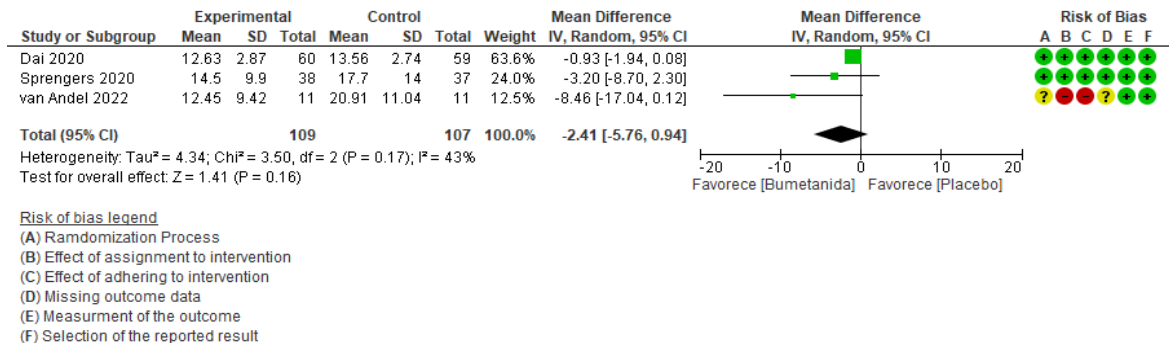


Figura 4. Forest Plot mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento

Tres estudios evaluaron la bumetanida para el tratamiento de los patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento, midiendo el efecto con la escala de Conductas Repetitivas y Restringidas Revisada (RBS). En el análisis de los datos combinados de los estudios, la bumetanida no fue mejor que el placebo (DM IC 95% = -2.41 (-5.76, 0.94), $p=0.16$). Los estudios incluidos en este análisis tuvieron una heterogeneidad moderada ($I^2=43\%$).

En la evaluación de riesgo de sesgo, se observó que dos estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo (*Dai et. al. 2020*; *Sprengers et. al. 2020*) y un estudio tuvo un riesgo de sesgo alto (*van Andel et. al. 2022*). Al igual que con el desenlace previo, en el caso de este último estudio se solicitó información al autor sobre los datos del resultado medidos por escala RBS para los pacientes con TEA.

Dos estudios evaluaron la mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento por medio de la escala de Perfil Sensorial (SP) (*Sprengers et. al. 2020*; *van Andel et. al. 2022*). No se pudo realizar el metaanálisis de este desenlace ya que el estudio de van Andel y colaboradores no reportaba datos separados para los pacientes con TEA. El estudio de Sprengers y colaboradores no encontró diferencias entre el grupos de bumetanida y placebo (DM IC 95% = 5.64 (-11.30, 22.57), $p=0.508$).

Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo el estudio con alto riesgo de sesgo (*van Andel et. al. 2022*), en donde se pudo observar un incremento en la magnitud del efecto (DM IC 95% = -1.00 (-2.00, 0.01) $p=0.05$), con disminución de la heterogeneidad ($I^2=0\%$).

Mejoría de los síntomas generales del trastorno del espectro autista

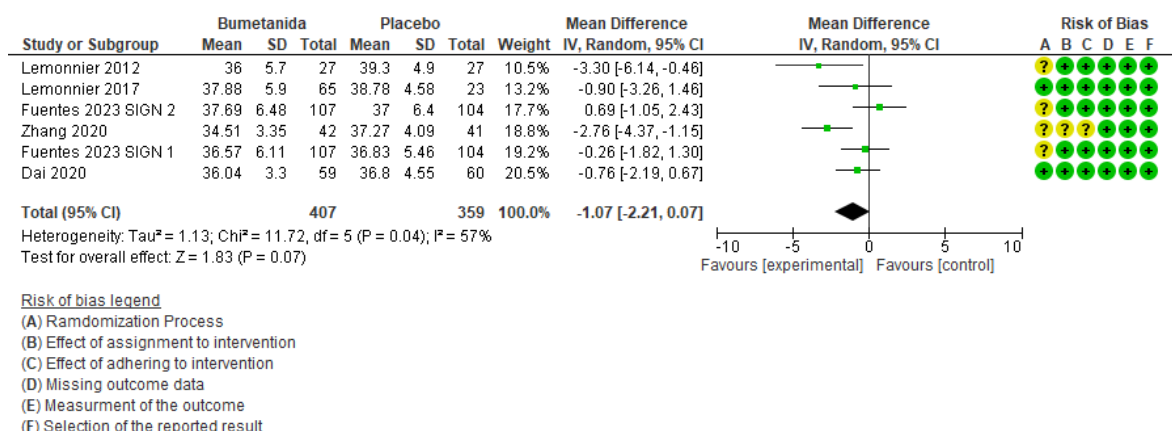


Figura 5. Forest Plot mejoría de los síntomas generales en el Trastorno del Espectro Autista por medio de escala de CARS

Seis estudios evaluaron los síntomas generales de TEA utilizando la Escala de Autismo Infantil (CARS) (Lemonnier *et. al.* 2012; Lemonnier *et. al.* 2017; Fuentes *et. al.* 2023 SIGN 2 y 1; Zhang *et. al.* 2020; Dai *et. al.* 2020). En el análisis combinado de los datos de los seis estudios que evaluaron este desenlace mediante la escala de CARS, el efecto de bumetanida en comparación con placebo fue mejor (DM IC 95% = -1.07 (-2.21, 0.07), p=0.07). Los estudios incluidos en este análisis tuvieron una heterogeneidad moderada (I² = 57%).

La mayoría de los estudios fueron evaluados con un riesgo de sesgo no claro para el ítem de proceso de aleatorización (Lemonnier *et. al.* 2012; Fuentes *et. al.* 2023 SIGN 2 y 1; Zhang *et. al.* 2020); un estudio también fue evaluado como de riesgo no claro para los dominios de efecto de asignación a la intervención y efecto de adherencia a la intervención (Zhang *et. al.* 2020).

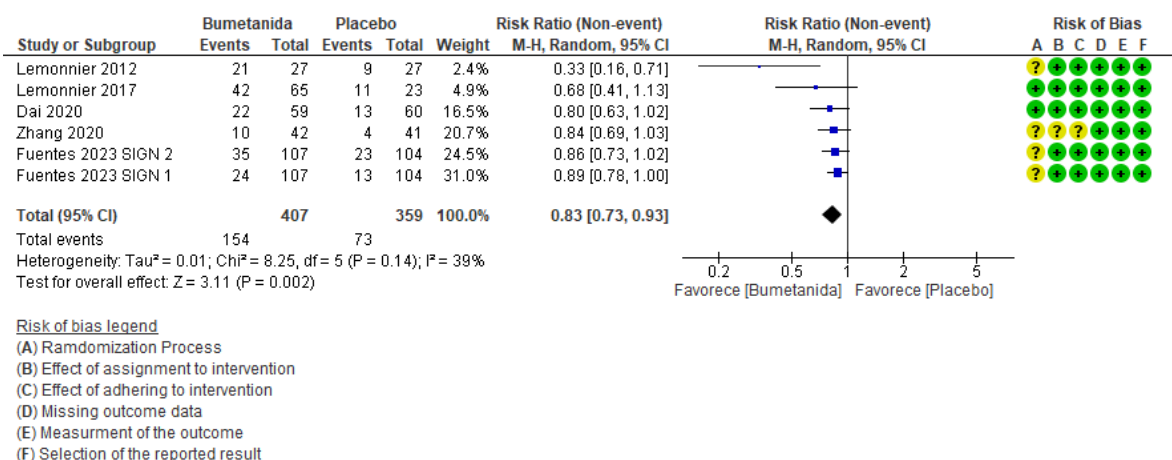


Figura 6. Forest Plot mejoría de los síntomas generales en el Trastorno del Espectro Autista por medio de escala de CGI

Seis estudios evaluaron el efecto de bumetanida en los síntomas generales de TEA por medio de la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) (*Lemonnier et. al. 2012; Lemonnier et. al 2017; Fuentes et. al. 2023 SIGN 2 y 1; Zhang et. al. 2020; Dai et. al. 2020*). Los datos se evaluaron de manera dicotómica, encontrando que la eficacia global para mejorar los síntomas generales con bumetanida fue significativamente mejor que con placebo (DM IC 95%= 0.83 (0.73,0.03), $p=0.002$). La mayoría de los estudios fueron evaluados con un riesgo de sesgo no claro para el ítem de proceso de aleatorización (*Lemonnier et. al. 2012; Fuentes et. al. 2023 SIGN 2 y 1; Zhang et. al. 2020*); un estudio también fue evaluado como de riesgo no claro para los dominios de efecto de asignación a la intervención y efecto de adherencia a la intervención (*Zhang et. al. 2020*).

Efectos Adversos

Los eventos adversos se reportaron por número de eventos o por número de participantes, en 5 estudios (*Lemonnier et. al. 2012; Lemonnier et. al. 2017; Sprengers et. al. 2020; Dai et. al. 2020; van Andel et. al. 2022*) y de manera narrativa o por categorías en 3 estudios (*Zhang et. al. 2020; Fuentes et. al. SIGN 1 y 2*), por lo que no se pudo llevar a cabo un análisis combinado de los resultados de los estudios.

Los efectos adversos más frecuentes reportados en los estudios fueron hipokalemia y poliuria (*Lemonnier et. al. 2012; Lemonnier et. al. 2017; Sprengers et. al. 2020; Zhang et. al. 2020; Dai et. al. 2020; van Andel et. al. 2022; Fuentes et. al. SIGN 1 y 2*). En el caso de hipokalemia en la mayoría de los casos se reportó como leve y se resolvió con suplementación oral con potasio. Sin embargo, hubo un evento de paro cardíaco en un paciente en tratamiento con bumetanida que el investigador lo consideró no relacionado con el uso del medicamento (*Fuentes et. al. 2023 SIGN2*). En la tabla 3 se presentan los efectos adversos que fueron reportados en los estudios según el brazo de tratamiento.

Tabla 3. Efectos adversos reportados

Estudios		Lemonnier 2012 ⁽³⁵⁾		Lemonnier 2017 ⁽⁴²⁾		Sprengers 2020 ⁽³⁶⁾		Dai 2020 ⁽⁴¹⁾		van Andel 2022 ⁽³⁸⁾	
		Bumetanida n*	Placebo n*	Bumetanida n*	Placebo n*	Bumetanida n*	Placebo n*	Bumetanida n*	Placebo n*	Bumetanida n*	Placebo n*
Renales	Poliuria	4		21		14	4	40	5	6	
	Enuresis	1	1			2	1				
	Hiperuricemia			5				17			
	Polidipsia			5							
	Disuria					4	4			2	
Metabólicos	Hipokalemia	1		42		24		7		5	
	Deshidratación			9		8	1			1	
	Disminución de peso			3						2	
	Otros:					1	3				
Cardiovasculares	Hipotensión ortostática					17	5			3	3
	Síncope					3	1				
	Epistaxis					3	2				
Cutáneos	Eczema		1								
	Otros:					12	7			3	2
Gastrointestinales	Náusea/vómito			6		22	11	1	2	3	3
	Diarrea			2	3	3	5		1		
	Dolor abdominal			4		3	11			6	3
	Constipación					5	1	5	2		2
	Otros:									3	4
Psiquiátricos/Psicol	Disminución del apetito			16				4	1		
	Astenia/Fatiga			13		6	5				
	Otros:										
Sistema Nervioso	Cefalea					10	15				
	Visión borrosa					2	3				
Otros										7	

EA: Efectos adversos. Las "X" señalan los estudios en el que se reportó al menos un evento/participante. n: Número de eventos o participantes reportados

Calidad de la evidencia

De acuerdo a la evaluación realizada mediante la herramienta de GRADE, para el desenlace de mejoría de las alteraciones persistentes en la comunicación e interacción social medidas por la escala de Respuesta Social se encontró un nivel de evidencia moderado. Para el desenlace de mejoría de los patrones restringido y repetitivos medidos por la Escala de Conductas Repetitivas y Restringidas el nivel de evidencia fue bajo. Por último, para el desenlace de mejoría de los síntomas generales medidos por escala de Impresión Clínica Global se encontró un nivel de evidencia alto; de igual manera la evaluación del mismo desenlace medido por la Escala de Autismo Infantil el nivel de evidencia fue moderada.

TABLA 2. Evaluación de GRADE por desenlaces

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Bumetanida	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mejoría de las alteraciones persistentes en la comunicación e interacción social (evaluado con : SRS)												
6	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	339	307	-	MD 4.28 menos (8.29 menos a 0.27 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	CRÍTICO
Mejoría en los patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento (evaluado con : RBS)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	109	107	-	MD 2.41 menos (5.76 menos a 0.94 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Mejoría de los síntomas generales del Trastorno del Espectro Autista (evaluado con : CARS)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^b	no es serio	serio ^a	ninguno	407	359	-	MD 1.07 menos (2.21 menos a 0.07 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Mejoría de los síntomas generales del Trastorno del Espectro Autista (evaluado con : CGI)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	154/407 (37.8%)	73/359 (20.3%)	RR -0.15 (-0.23 a -0.08)	234 menos por 1,000 (de 250 menos a 220 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. La proporción de la información de los estudios con riesgo alto afecta la interpretación de resultados.
- b. Pocos eventos e intervalos de confianza con estimaciones absolutas del efecto que incluyen tanto un beneficio como un daño apreciables

DISCUSIÓN

El trastorno del espectro autista es uno de los trastornos del neurodesarrollo más incapacitantes, con fisiopatología aún no determinada y con una alta variación en la expresión y severidad de sus síntomas. Por lo anterior, los estudios de posibles terapias farmacológicas han incrementado en los últimos años, centrando el foco de interés en el efecto terapéutico de las intervenciones sobre la mejoría de los síntomas nucleares: los síntomas de trastornos de la comunicación e interacción social, y conductas repetitivas y restringidas. Nuestra revisión tuvo como propósito evaluar el efecto de una terapia farmacológica emergente para trastorno del espectro autista, el diurético bumetanida, realizando un análisis de su eficacia en los síntomas nucleares, tanto en los dominios individuales, como en el efecto global.

En el caso de la evaluación individual de los dos síntomas nucleares de TEA, se encontró un mejor efecto de la bumetanida sobre placebo para las alteraciones en la comunicación e interacción social; sin embargo, este efecto fue reducido, probablemente debido a una gran variabilidad de los estudios, un tamaño muestral reducido e intervalos de confianza que traspasaban la línea de nulidad. La calidad de la evidencia que se encontró para este desenlace fue moderada.

Para la mejoría en los patrones restringidos y repetitivos, en primera instancia no se encontró que el efecto favoreciera a bumetanida sobre placebo; sin embargo, después de hacer el análisis de sensibilidad se encontró que sí había un efecto, aunque este era pequeño. Hipotetizamos que la causa de esto fue que se incluyeron pocos estudios y el estudio de mayor peso realizado por Dai y colaboradores tenía una medida de efecto que se encontraba en el límite de la nulidad de efecto. La calidad de la evidencia fue baja.

Los datos obtenidos para estos dos primeros desenlaces concuerdan con el metaanálisis previamente realizado por Wang y colaboradores en el 2021, en donde encontraron un mejor efecto terapéutico de bumetanida contra placebo en la evaluación de los síntomas nucleares de TEA en el grupo de bumetanida, comparado con el grupo control. No obstante, el estudio por ese grupo de investigadores incluyó un estudio en donde el comparador no era placebo (sino terapia conductual), lo cual puede causar estimaciones no fiables sobre la eficacia y seguridad de la intervención.

En relación con los síntomas generales de TEA en nuestro metaanálisis encontramos que la bumetanida mejoraba dichos síntomas en comparación con placebo con una magnitud del

efecto pequeña mediante la Escala de Autismo Infantil; en este caso, si bien el número de estudios incluidos para el análisis de los datos fue superior a la de los otros desenlaces, la mayoría mostraban efectos individuales con intervalos de confianza que cruzaban la línea de nulidad. La calidad de la evidencia para la evaluación de este desenlace a través de la Escala de Autismo Infantil fue moderada.

Por otro lado, también se observó un claro efecto favorecedor en el grupo de bumetanida en comparación con placebo en la mejoría de los síntomas generales medidos por Escala de Impresión Clínica Global. Lo anterior no se había reportado en estudios previos y, si bien esta escala se basa en una evaluación subjetiva de los síntomas realizada por los cuidadores al final de la intervención, concuerda con los resultados objetivos observados por medio de la Escala de Autismo Infantil. La calidad de la evidencia para la evaluación por del desenlace por medio de la escala de Impresión Clínica Global fue alta.

En el caso de seguridad, no se pudo realizar un análisis de los efectos adversos debido a los escasos datos cuantitativos (número de eventos, número de participantes, brazo en donde ocurrió se presentó el evento/participante, etc.) y a las distintas formas de reporte narrativo. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron la aparición de hipokalemia leve a moderada (que se manejó adecuadamente con el uso de suplementos orales de potasio) y diuresis alterada que no ocasionó implicaciones en el estilo de vida de los pacientes; a pesar de esto se reportó un caso de paro cardíaco (no relacionado por el investigador con la intervención) en un paciente del brazo de bumetanida, por lo que no se puede descartar aún la posible asociación del uso del fármaco a efectos fatales y hace importante la necesidad de criterios de exclusión más rigurosos.

Fortalezas del estudio

El actual estudio se realizó bajo una metodología rigurosa y sistematizada siguiendo las recomendaciones de Cochrane. Se analizaron ensayos clínicos con tiempos de seguimiento más largo que revisiones previas y se incluyeron estudios que eran controlados, por lo que es probable que los resultados encontrados estén acordes al efecto real de las intervenciones. La evaluación del riesgo de sesgo que se realizó, así como la evaluación GRADE, permiten también aportación a la validez de los resultados.

Limitaciones del estudio

La evidencia existente aún es escasa y conformada por estudios con tamaños de muestra pequeños; por lo cual las estimaciones del efecto pudieran no ser representativas de la población general. Aún se requieren de más estudios con una adecuada calidad metodológica, considerando que las escalas de medición de los síntomas sean adecuadas, y contemplen el rango de expresión clínica que conforma al trastorno del espectro autista.

CONCLUSIONES

La evidencia existente sobre los efectos de la bumetanida para el tratamiento del trastorno del espectro autista sugiere una mejoría de las alteraciones en la conducta social.

Los patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento también parecen mejorar con el tratamiento.

Así mismo, y de acuerdo con la información analizada, la bumetanida parece disminuir los síntomas generales evaluado tanto objetiva como subjetivamente.

Si bien la seguridad no pudo evaluarse de manera estadística, no se presentaron efectos adversos graves relacionados con el uso de bumetanida de ninguno de los estudios; la suplementación con potasio y la vigilancia de la diuresis parecen ser medidas suficientes para evitar la hipokalemia severa y la deshidratación. Aun así, la presencia de un evento fatal exhorta a la realización de estudios con protocolos más estrictos.

La evidencia aun es escasa y se requieren nuevos estudios que consideren una mayor población, para poder establecer conclusiones más precisas. Los clínicos deberían considerar la información existente para tomar las decisiones más adecuadas, tomando en cuenta la condición de cada paciente, y valorando el posible beneficio.

CONTRIBUCIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Si bien este estudio no pretende dar recomendaciones a los clínicos, sí ofrece asistencia en la realización de decisiones basadas en evidencia. La bumetanida parece mejorar los síntomas nucleares del trastorno del espectro autista; sin embargo, la mejoría en las puntuaciones de las diversas escalas pudiera no traducirse en un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Dicho esto, el clínico pudiera considerar el uso de bumetanida como alternativa en el manejo de los pacientes con trastorno del espectro autista, sin considerarlo como primera línea de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Moon SJ, Hwang JS, Shin AL, Kim JY, Bae SM, Sheehy-Knight J, et al. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Sep;61(9):1030–8.
3. Ivanović I. Psychiatric Comorbidities in Children With ASD: Autism Centre Experience. *Front Psychiatry*. 2021 Jun 9;12:673169.
4. Talantseva OI, Romanova RS, Shurdova EM, Dolgorukova TA, Sologub PS, Titova OS, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023 Feb 9;14:1071181.
5. Zeidan J, Fombonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022 May;15(5):778–90.
6. Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Diaz C, Villalobos M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *J. Autism Dev. Disord*. 2016 May 1;46(5):1669–85.
7. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sciences*. 2020 Mar 13;10(3):163.
8. Savardi A, Borgogno M, De Vivo M, Cancedda L. Pharmacological tools to target NKCC1 in brain disorders. *Trends Pharmacol Sc*. 2021 Oct;S0165614721001760.
9. Rojas DC. The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. *J Neural Transm*. 2014 Aug;121(8):891–905.
10. Bruining H, Passtoors L, Goriounova N, Jansen F, Hakvoort B, de Jonge M, et al. Paradoxical Benzodiazepine Response: A Rationale for Bumetanide in Neurodevelopmental Disorders? *PEDIATRICS*. 2015 Aug 1;136(2):e539–43.
11. García-López C, Narbona J. Inventario del espectro autista y childhood autism rating scale: correspondencia con criterios DSM-IV-TR en pacientes con trastornos generalizados del desarrollo. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Feb;80(2):71–6.
12. Bruni TP. Test Review: Social Responsiveness Scale—Second Edition (SRS-2). *J. Psychoeduc. Assess*. 2014 Jul;32(4):365–9.
13. Lemonnier E, Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects: Bumetanide in autism. *Acta Paediatrica*. 2010 Dec;99(12):1885–8.
14. Lam KSL, Aman MG. The Repetitive Behavior Scale-Revised: Independent Validation in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2007 May 17;37(5):855–66.

15. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the Childhood Autism Rating Scale to Diagnose Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Jul;40(7):787–99.
16. Jurek L, Baltazar M, Gulati S, Novakovic N, Núñez M, Oakley J, et al. Response (minimum clinically relevant change) in ASD symptoms after an intervention according to CARS-2: consensus from an expert elicitation procedure. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2021 Nov 3]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00787-021-01772-z>
17. Houwen S, Cox RFA, Roza M, Oude Lansink F, Van Wolferen J, Rietman AB. Sensory processing in young children with visual impairments: Use and extension of the Sensory Profile. *Res Dev Disabil*. 2022 Aug;127:104251.
18. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28–37.
19. Busner J, Targum SD, Miller DS. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. *Comprehensive Psychiatry*. 2009 May;50(3):257–62.
20. Mazzone L, Giovagnoli G, Siracusano M, Postorino V, Curatolo P. Drug Treatments for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder: Unmet Needs and Future Directions. *J Pediatr Neurol*. 2017 Jun;15(03):134–42.
21. James BJ, Gales MA, Gales BJ. Bumetanide for Autism Spectrum Disorder in Children: A Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Pharmacother*. 2019 May;53(5):537–44.
22. Halstenson CE, Matzke GR. Bumetanide: A New Loop Diuretic (Bumex, Roche Laboratories). *Int J Clin Pharm* . 1983 Nov;17(11):786–97.
23. Mollajani R, Joghataei MT, Tehrani-doost M. Bumetanide Therapeutic Effect in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Review Study. *Basic Clin Neurosci J*. 2019 Nov 30;433–42.
24. Rankin GO. Bumetanide. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2021 Nov 17]. p. 1–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978008055232363867X>
25. Tessier M, Rezzag A, Pellegrino C, Rivera C. Bumetanide and use in depressive states. In: *The Neuroscience of Depression* [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2021 Nov 17]. p. 309–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128179338000530>
26. Kherada NI, Gonzalez W, Rosendorff C. Diuretics. In: *Side Effects of Drugs Annual* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2021 Nov 17]. p. 289–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444634078000216>
27. Kandasamy J, Carlo WA. Pharmacologic Therapies IV. In: *Assisted Ventilation of the Neonate* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2021 Nov 17]. p. 366-379.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032339006400034X>
28. van der Vorst MMJ, Kist JE, van der Heijden AJ, Burggraaf J. Diuretics in Pediatrics: Current Knowledge and Future Prospects. *Pediatric Drugs*. 2006;8(4):245–64.

29. Ben-Ari Y. NKCC1 Chloride Importer Antagonists Attenuate Many Neurological and Psychiatric Disorders. *Trends in Neurosciences*. 2017 Sep;40(9):536–54.
30. Kharod SC, Kang SK, Kadam SD. Off-Label Use of Bumetanide for Brain Disorders: An Overview. *Front Neurosci*. 2019 Apr 24;13:310.
31. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*. 2005 Nov;11(11):1205–13.
32. Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, Tsintsadze T, Shahrokhi A, Eftekhari S, et al. Oxytocin-Mediated GABA Inhibition During Delivery Attenuates Autism Pathogenesis in Rodent Offspring. *Science*. 2014 Feb 7;343(6171):675–9.
33. Savardi A, Borgogno M, Narducci R, La Sala G, Ortega JA, Summa M, et al. Discovery of a Small Molecule Drug Candidate for Selective NKCC1 Inhibition in Brain Disorders. *Chem*. 2020 Aug;6(8):2073–96.
34. Feng JY, Li HH, Wang B, Shan L, Jia FY. Successive clinical application of vitamin D and bumetanide in children with autism spectrum disorder: A case report. *Medicine*. 2020 Jan;99(2):e18661.
35. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M, et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry*. 2012 Dec;2(12):e202–e202.
36. Sprengers JJ, van Andel DM, Zuithoff NPA, Keijzer-Veen MG, Schulp AJA, Scheepers FE, et al. Bumetanide for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder (BAMBI): A Single Center, Double-Blinded, Participant-Randomized, Placebo-Controlled, Phase-2 Superiority Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jul;60(7):865–76.
37. Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, et al. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord*. 2021 Aug;51(8):2959–72.
38. Fuentes J, Parellada M, Georgoula C, Oliveira G, Marret S, Crutel V, et al. Bumetanide oral solution for the treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: Results from two randomized phase III studies. *Autism Research*. 2023 Oct;16(10):2021–34.
39. van Andel DM, Sprengers JJ, Keijzer-Veen MG, Schulp AJA, Lillien MR, Scheepers FE, et al. Bumetanide for Irritability in Children With Sensory Processing Problems Across Neurodevelopmental Disorders: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2022 Feb 8;13:780281.
40. Zhang L, Huang CC, Dai Y, Luo Q, Ji Y, Wang K, et al. Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following bumetanide administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios. *Transl Psychiatry*. 2020 Jan 27;10(1):9.
41. Dai Y, Zhang L, Yu J, Zhou X, Ji Y, Wang K, et al. Improved symptoms following bumetanide treatment in children aged 3 to 6 years with autism spectrum disorder via GABAergic mechanisms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Internet]. *Pediatrics*; 2020 Sep. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.18.20197640>

42. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2017 Mar;7(3):e1056–e1056.
43. Zhou MS, Nasir M, Farhat LC, Kook M, Artukoglu BB, Bloch MH. Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):35–45.
44. Wang T, Shan L, Miao C, Xu Z, Jia F. Treatment Effect of Bumetanide in Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 15;12:751575.
45. Hiremath S, Devendrappa S. Bumetanide for autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2022;12(6):1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
2. 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. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

ANEXOS

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

PubMed MEDLINE

#1. ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("therapeutical"[All Fields] OR "therapeutically"[All Fields] OR "therapeuticals"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields]) (22)

#2. ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("improve"[All Fields] OR "improved"[All Fields] OR "improvement"[All Fields] OR "improvements"[All Fields] OR "improves"[All Fields] OR "improving"[All Fields] OR "improvement"[All Fields]) (16)

#3. ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("core"[All Fields] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields])) (27)

#4. ("autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autistic"[All Fields] OR "autistics"[All Fields] OR "autists"[All Fields] OR ("pervasive"[All Fields] OR "pervasively"[All Fields] OR "pervasiveness"[All Fields]) OR ("asperger"[All Fields] OR "asperger s"[All Fields] OR "aspergers"[All Fields])) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("improve"[All Fields] OR "improved"[All Fields] OR "improvement"[All Fields] OR "improvements"[All Fields] OR "improves"[All Fields] OR "improving"[All Fields] OR "improvement"[All Fields]) (12)

#5. ("autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autistic"[All Fields] OR "autistics"[All Fields] OR "autists"[All Fields] OR ("pervasive"[All Fields] OR "pervasively"[All Fields] OR "pervasiveness"[All Fields]) OR ("asperger"[All Fields] OR "asperger s"[All Fields] OR "aspergers"[All Fields])) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("improve"[All Fields] OR "improved"[All Fields] OR "improvement"[All Fields] OR "improvements"[All Fields] OR "improves"[All Fields] OR "improving"[All Fields] OR "improvement"[All Fields]) (12)

#6. ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("placeboes"[All Fields] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebos"[All Fields] OR "placebo"[All Fields]) (18)

#7. ("autism spectrum disorder"[MeSH Terms] OR ("autism"[All Fields] AND "spectrum"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autism spectrum disorder"[All Fields]) AND ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("core"[All Fields] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields])) (25)

#8. (("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) (10)

#9. ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND (("repetitive"[All Fields] OR "repetitively"[All Fields] OR "repetitiveness"[All Fields]) AND ("behavior"[MeSH Terms] OR "behavior"[All Fields] OR "behavioral"[All Fields] OR "behavioural"[All Fields] OR "behavior s"[All Fields] OR "behaviorally"[All Fields] OR "behaviour"[All Fields] OR "behaviourally"[All Fields] OR "behaviours"[All Fields] OR "behaviors"[All Fields] OR "pattern"[All Fields] OR "pattern s"[All Fields] OR "patternability"[All Fields] OR "patternable"[All Fields] OR "patterned"[All Fields] OR "patterning"[All Fields] OR "patternings"[All Fields] OR "patterns"[All Fields])) (21)

#10. (("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("improve"[All Fields] OR "improved"[All Fields] OR "improvement"[All Fields] OR "improvements"[All Fields] OR "improves"[All Fields] OR "improving"[All Fields] OR "improvement"[All Fields]) AND ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) (7)

#11. ("bumetanide"[MeSH Terms] OR "bumetanide"[All Fields]) AND ("arthropod struct dev"[Journal] OR "agron sustain dev"[Journal] OR "asd"[All Fields]) AND "core"[All Fields] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields]) AND ("autism s"[All Fields] OR "autisms"[All Fields] OR "autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) (21)

BIREME LILACS

#1. (trastorno del espectro autista) AND bumetanida (22)

#2. (autismo) AND (bumetanida) (35)

Trip medical database

#1. autism AND bumetanide (44)

#4. autism spectrum disorders AND bumetanide (37)

CENTRAL

#1 (AUTISM):ti,ab,kw (4973)

#2 (AUTISM SPECTRUM DISORDER):ti,ab,kw (3218)

#3 (BUMETANIDE):ti,ab,kw (276)

#4 MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees (1442)

#5 #1 AND #3 (40)

#6 #2 AND #3 (31)

#7 #3 AND #4 (14)

International Standard Randomized Controlled Trial Number Register

#1. Autism bumetanide (18)

Clinical Trials

#1. Autism bumetanide (6)

#2. Autism Spectrum Disorder bumetanide (6)

EU Clinical Trials Register

#1. Autism bumetanide (10)

Anexo 2. Tablas de evaluación de riesgo de sesgo

Lemonnier et. al. 2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Randomization Process	Unclear risk	Pacientes fueron asignados alatoriamente al tratamiento y dicha asignación fue cegada. No se menciona, sin embargo, cómo se llevó a cabo dicho proceso de aleatorización. No hubo diferencias basales entre ambos grupos.
Effect of assignment to intervention	Low risk	Los participantes y sus cuidadores estuvieron cegados a la asignación durante el estudio. El medicamento se fabricó por la farmacia del hospital, el etiquetado fue cegado y solamente se reveló después del término de concluir el ensayo y el periodo de lavado. Se llevó a cabo un análisis por intención a tratar.
Effect of adhering to intervention	Low risk	Hubo cegamiento de los participantes y sus cuidadores, no hubo intervención fuera de protocolo.
Missing outcome data	Low risk	Los datos de evaluación de resultado estuvieron disponibles para casi todos los pacientes aleatorizados. No hay evidencia de que los resultados estuvieran sesgados por la información faltante.
Measurement of the outcome	Low risk	El método para medir el desenlace deseado fue correcto y fueron utilizados de igual manera en ambos grupos de intervención. Los evaluadores estaban cegados a la intervención recibida.
Selection of the reported result	Low risk	Los datos fueron analizados de acuerdo a un análisis pre-especificado que fue finalizado antes de retirar el cegamiento.

Lemonnier et. al 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Randomization Process	Low risk	Pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) al tratamiento por un sistema computarizado, estratificado por edad y por una organización externa al estudio (Amatsi group). Dicha asignación fue cegada. No hubo diferencias basales entre ambos grupos de intervención.
Effect of assignment to intervention	Low risk	Los participantes y sus cuidadores desconocían su asignación a la intervención durante el estudio. Se llevó a cabo un análisis por intención a tratar.
Effect of adhering to intervention	Low risk	Hubo cegamiento de los participantes y sus cuidadores. No hubo intervención fuera de protocolo.
Missing outcome data	Low risk	Los datos de evaluación de resultado estuvieron disponibles para el 82.9% de los pacientes aleatorizados. Se llevó a cabo un análisis post hoc se realizó para analizar los datos faltantes usando un método de imputación múltiple.
Measurement of the outcome	Low risk	El método para medir el desenlace deseado fue correcto y fueron utilizados de igual manera en ambos grupos de intervención. Los evaluadores estaban cegados a la intervención recibida.
Selection of the reported result	Low risk	Los datos fueron analizados de acuerdo a un análisis pre-especificado que fue finalizado antes de retirar el cegamiento.

Sprengers et. al 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Ramdomization Process	Low risk	Se llevó a cabo una aleratorización (1:1), con permutación en bloque. La generación de secuencia, cegamiento y asignación de tratamiento fue llevado a cabo por una agencia externa. No hubo diferencias entre los grupos de intervención.
Effect of assignment to intervention	Low risk	Los pacientes y cuidadores estaban cegaos a la asignación de la intervención. Se realizó un analisis de intención a tratar modificado.
Effect of adhering to intervention	Low risk	Los pacientes y los investigadores estaban cegados a la intervención asignada.
Missing outcome data	Low risk	La información no estaba disponible para todos los partipantes aleatorizados. No se realizó un análisis de sensibilidad u otros métodos para corregir el sesgo. Sin embargo todos los datos faltantes ocurrieron por razones documentadas que no estaban relacionadas al desenlace.
Measurment of the outcome	Low risk	El método de medición el desenlace fue apropiado y dichas mediciones no difirieron entre los grupos de intervención. Los evaluadores estaban cegados a la intervención recibida.
Selection of the reported result	Low risk	El análisis se llevó a cabo de acuerdo un analisis pre-especificado en el protocolo antes de que los datos estuvieran disponibles para los investigadores.

Dai. Et. al. 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Ramdomization Process	Low risk	Asignación aleatoria en bloques 1:1.
Effect of assignment to intervention	Low risk	Pacientes y cuidadores permanecieron cegados a la asignación de tratamiento. Se utilizó un análisis de intención a tratar modificado. Si bien se excluyó a un paciente en el periodo post-aleatorización, su retiro del estudio no estuvo influenciada por la asignación de tratamiento.
Effect of adhering to intervention	Low risk	Los participantes, cuidadores y las personas que daban la intervención estaban cegados a la asignación de tratamiento.
Missing outcome data	Low risk	Los datos del desenlace estuvo disponible para casi todos los participantes. Solamente un paciente del grupo de bumetanida retiró su consentimiento antes de tomar el medicamento (n=1; 0.8%).
Measurment of the outcome	Low risk	El método para medir el desenlace deseado fue correcto y fueron utilizados de igual manera en ambos grupos de intervección. Los evaluadores estaban cegados a la intervención recibida.
Selection of the reported result	Low risk	El análisis de grupo se llevó a cabo de acuerdo a lo previamente especificado en el protocolo antes de que los datos estuvieran disponibles para los investigadores. No se realizó múltiples análisis de los resultados.

[Zhang et. al. 2020](#)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Ramdomization Process	Unclear risk	Sólo se menciona que el estudio fue aleatorizado, pero no se determina cómo se realizó dicha aleatorización.
Effect of assignment to intervention	Unclear risk	No menciona el proceso de cegamiento a la intervención asignada de los participantes y/o cuidadores. Los evaluadores sí estuvieron cegados. No hay información de si los cuidadores estuvieron cegados a la asignación de la intervención. No hubo desviaciones de la intervención asignada. El análisis se llevó a cabo en todos los pacientes aleatorizados para el desenlace evaluado.
Effect of adhering to intervention	Unclear risk	No menciona el proceso de cegamiento a la intervención asignada de los participantes y/o cuidadores. Los evaluadores sí estuvieron cegados. No hay información de si los cuidadores estuvieron cegados a la asignación de la intervención. No hubo intervenciones desbalanceadas entre los grupos de intervención. Esto pudo afectar el resultado.
Missing outcome data	Low risk	Los datos para analizar estuvieron disponibles para casi todos los pacientes aleatorizados (2 pacientes en el grupo control se retiraron el estudio antes de hacer la evaluación a los 90 días).
Measurment of the outcome	Low risk	El metodo para la medición del desenlace fue apropiado. No hubo diferencias entre la medición entre los grupos de tratamiento.
Selection of the reported result	Low risk	El análisis se llevó a cabo de acuerdo un analisis pre-especificado (en material suplementario) en el protocolo antes de que los datos estuvieran disponibles para los investigadores.

[van Andel et. al. 2022](#)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Ramdomization Process	Unclear risk	Diferencias significativas en las características basales entre los grupos de intervención, más del esperado por el azar. Un total de 38 pacientes fueron aleratorizados pero sólo se muestran los datos basales de 30 de ellos.
Effect of assignment to intervention	High risk	Los pacientes y los cuidadores estaban cegados a la intervención asignada. Si bien el protocolo menciona que se hizo un análisis de intención a tratar modificado, se excluyeron participantes elegibles en el periodo post-aleatorización por cuestionarios incompletos (n=5).

Effect of adhering to intervention	High risk	Los pacientes y los investigadores estaban cegados a la intervención asignada y por lo tanto no hubieron intervenciones fuera de protocolo. Sin embargo el estudio reporta que en el centro de Groningen no se pudieron llevar a cabo los procedimientos proyectados para los pacientes ya aleatorizados y por lo tanto no se incluyeron en el análisis.
Missing outcome data	Unclear risk	La información no estaba disponible para todos los participantes aleatorizados. No se realizó un análisis de sensibilidad u otros métodos para corregir el sesgo. Sin embargo todos los datos faltantes ocurrieron por razones documentadas que no estaban relacionadas al desenlace.
Measurement of the outcome	Low risk	El método de medición el desenlace fue apropiado y dichas mediciones no difirieron entre los grupos de intervención. Los evaluadores estaban cegados a la intervención recibida.
Selection of the reported result	Low risk	El análisis se llevó a cabo de acuerdo un analisis pre-especificado en el protocolo antes de que los datos estuvieran disponibles para los investigadores.

Fuentes et. al. SIGN 1 y 2, 2023

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Randomization Process	Unclear risk	Si bien no se menciona una forma automatizada e independiente para la aleatorización, sí se refiere que la asignación fue aleatoria y estratificada por país y sexo. Las características basales de ambos brazos de tratamiento son muy similares.
Effect of assignment to intervention	Low risk	Los pacientes y sus cuidadores fueron cegados a su asignación a tratamiento. Se utilizó un análisis de intención a tratar modificada.
Effect of adhering to intervention	Low risk	Los pacientes e investigadores fueron cegados a su asignación a tratamiento. No hubo intervenciones fuera de protocolo.
Missing outcome data	Low risk	Los datos de todos los pacientes aleatorizados estuvo disponible.
Measurement of the outcome	Low risk	El método para medir el desenlace deseado fue correcto y fueron utilizados de igual manera en ambos grupos de intervención. Los evaluadores estaban cegados a la intervención recibida.
Selection of the reported result	Low risk	El análisis se llevó a cabo de acuerdo un analisis pre-especificado en el protocolo antes de que los datos no cegados estuvieran disponibles para los investigadores.