

Correspondencia a:

¹ Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Faculty of Medicine, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

² Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Hospital Militar de Área de Brasília (HMAB), Brasília-DF.

⁴ Prefeitura Municipal de Sete Lagoas - Unidade Básica de Saúde Cidade de Deus.

⁵ Centro de regulação e auditoria do estado do Tocantins.

⁶ Departamento de Radioterapia- Hospital Sírio Libanês- São Paulo- Brasil.

Email de contacto:

jhonny.wilson.limachi.choque@gmail.com

alicemilee00@gmail.com

nadia_roberta_@hotmail.com

joapedrotnr@gmail.com

sofiaoliveiramed@gmail.com

monica.dsantos@hsl.org.br

Recibido para publicación:

08 de febrero del 2024.

Aceptado para publicación:

03 de mayo del 2024.

Citar como:

Limachi Choque J, Mi Lee A, Souza da Silva NR, Torres Neiva Rodrigues JP, D'Alma Costa Santos M, de Assis Oliveira S. Miltefosina comparada con Glucantime para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en niños: Una revisión sistemática y metaanálisis. Recisa UNITEPC. 2024;11(1):37-48.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Miltefosina comparada con Glucantime para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en niños: Una revisión sistemática y metaanálisis.

Miltefosine compared to Glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis in children: A systematic review and meta-analysis.

Miltefosina comparada ao Glucantime para o tratamento da leishmaniose cutânea em crianças: Uma revisão sistemática e meta-análise.

Jhonny Limachi-Choque 1

Alice Mi Lee 2

Nádia Roberta Souza da Silva 3

João Pedro Torres Neiva Rodrigues 4

Mônica D'Alma Costa Santos 5

Sofia de Assis Oliveira 6

Resumen.

Objetivo: Este estudio pretende realizar una comparación de la eficacia y los posibles efectos adversos asociados al uso de Miltefosina y Glucantime para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (LC) en niños. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios de cohortes, que evaluarán tratamientos de la LC en niños (≤ 12 años). Se efectuaron búsquedas estructuradas en PubMed, EMBASE, Cochrane, LILACS, Web of Science y SciELO. No se aplicaron restricciones en cuanto a etnia, país, sexo o año de publicación. Los idiomas se limitaron a inglés, español y portugués. Dos revisores independientes revisaron los artículos, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo. Se realizó un resumen cuantitativo de los estudios incluidos. **Resultados:** Encontramos un total de 747 registros, que incluían 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 1 estudio no aleatorizado. La mayoría de los artículos excluidos en la revisión de texto completo no informaban de los resultados por separado para los niños. En la LC americana (LCA), 4 estudios evaluaron la Miltefosina y el Glucantime. Su eficacia varió del 55,8 al 82,7 % y del 55 al 68,9 %, respectivamente. **Conclusiones:** En esta revisión sistemática y metaanálisis encontramos que la Miltefosina es mejor opción de tratamiento sistémico para CL en términos de curación clínica y menor efecto adverso al Glucantime administrado de forma sistémica, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas.

Palabras claves: Leishmaniasis cutánea, miltefosina, glucantime

Abstract.

Objective: This study aims to perform a comparison of the efficacy and potential adverse effects associated with the use of Miltefosine and Glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) in children. **Method:** A systematic review of clinical trials and cohort studies evaluating treatments for CL in children (≤ 12 years) was conducted. Structured searches were performed in PubMed, EMBASE, Cochrane, LILACS, Web of Science, and SciELO. No restrictions were applied regarding ethnicity, country, gender, or year of publication. Languages were limited to English, Spanish, and Portuguese. Two independent reviewers screened articles, extracted data, and assessed the risk of bias. A quantitative summary of included studies was performed. **Results:** A total of 747 records were found, including 3 randomized clinical trials (RCTs) and 1 non-randomized study. Most articles excluded in the full-text review did not report results separately for children. In American CL (ACL), 4 studies evaluated Miltefosine and Glucantime. Their efficacy ranged from 55.8 to 82.7 % and from 55 to 68.9 %, respectively. **Conclusions:** In this systematic review and meta-analysis, we found that Miltefosine is a better systemic treatment option for CL in terms of clinical cure and fewer adverse effects compared to Glucantime administered systemically; however, these differences were not significant.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, miltefosine, glucantime.

Resumo.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo realizar uma comparação da eficácia e dos possíveis efeitos adversos associados ao uso de Miltefosina e Glucantime para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC) em crianças. **Método:** Foi realizado uma revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos de coorte que avaliaram tratamentos para LC em crianças (≤ 12 anos). Foram realizadas buscas estruturadas no PubMed, EMBASE, Cochrane, LILACS, Web of Science e SciELO. Não houve restrições quanto à etnia, país, sexo ou ano de publicação. Os idiomas foram limitados a inglês, espanhol e português. Dois revisores independentes revisaram os artigos, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. Foi feito um resumo quantitativo dos estudos incluídos. **Resultados:** Encontramos um total de 747 registros, incluindo 3 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 1 estudo não randomizado. A maioria dos artigos excluídos na revisão em texto completo não relatava resultados separados para crianças. Na LC americana (LCA), 4 estudos avaliaram Miltefosina e Glucantime. Sua eficácia variou de 55,8% a 82,7% e de 55% a 68,9%, respectivamente. **Conclusões:** Nesta revisão sistemática e meta-análise, encontramos que a Miltefosina é uma melhor opção de tratamento sistêmico para LC em termos de cura clínica e menos efeitos adversos em comparação com o Glucantime administrado de forma sistêmica; no entanto, essas diferenças não foram significativas.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea, miltefosina, glucantime

Introducción.

La leishmaniasis cutánea (LC), una enfermedad tropical transmitida por flebótomos infectados portadores de parásitos del género *Leishmania*, sigue siendo un reto importante para la salud pública, especialmente entre la población pediátrica (1). En 2021, un total de 51 países notificaron aproximadamente 222.000 nuevos casos autóctonos a la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la enfermedad endé-

mica en 89 países (2). Entre los nueve países del mundo con mayor número de casos de LC, tres se encuentran en las Américas: Brasil, Colombia y Perú. En las Américas, se notificaron 37 786 casos de LC en 2021. En el periodo comprendido entre 2001 y 2021, diecisiete países notificaron un total acumulado de 1.105.545 casos, tanto de leishmaniasis cutánea (LC) como de leishmaniasis mucocutánea (LM). En 2021, la proporción de casos en niños menores de 10 años fue del 10 %, el porcentaje más bajo registrado desde 2012. Sin embargo, todavía se documentaron porcentajes más altos en algunos países, como Honduras (19,8 %), Costa Rica (20,6 %), Nicaragua (22 %), Panamá (38,9 %) y El Salvador (46 %) (3).

La LC se manifiesta tras la infección por diversas especies de *Leishmania*, siendo las cepas más prevalentes en América *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana*, *L. panamensis*, *L. amazonensis* y *L. lainsoni* (4). Por lo tanto, la identificación de la especie específica de *Leishmania* implicada en una infección, o predominante en una región, es crucial para seleccionar el enfoque terapéutico más adecuado, orientar las estrategias de salud pública subyacentes (5).

A pesar de su elevada prevalencia y su considerable repercusión en todo el mundo y en las Américas, la LC sigue estando clasificada entre las enfermedades tropicales desatendidas. En este contexto, es imperativo abordar la carga de la enfermedad en las poblaciones pediátricas y facilitar la disponibilidad de modalidades terapéuticas seguras y eficaces. La aparición de la miltefosina oral como posible alternativa terapéutica ha facilitado la intervención en regiones remotas con una infraestructura sanitaria limitada, permitiendo una mayor adherencia al tratamiento con una eficacia comparable en todos los grupos de edad (6).

No obstante, es esencial dilucidar su eficacia, especialmente en lo que respecta a los grupos pediátricos, ya que a menudo quedan excluidos de los ensayos clínicos, lo que conduce a evaluaciones retrospectivas del rendimiento terapéutico de los medicamentos en estas poblaciones (7). Este aspecto cobra relevancia a la luz de las directrices publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomiendan el uso de la miltefosina como tratamiento de primera línea para la LC, al tiempo que hacen hincapié en la necesidad de vigilar los síntomas oftalmológicos.(8) Estas recomendaciones de la OMS influyen profundamente en la formulación de políticas sanitarias globales y en la aplicación de estrategias sanitarias en todo el mundo.

Existe controversia en las directrices específicas para el tratamiento de la leishmaniasis en la población pediátrica, ya que los niños suelen ser tratados con intervenciones desarrolladas y probadas para adultos. Sin embargo, basándonos en investigaciones previas y en una revisión sistémica, hemos intentado actualizar y comparar dos tratamientos sistémicos muy recomendados como Miltefosina y Glucantime en niños (≤ 12 años de edad).

Métodos.

Criterios de elegibilidad.

La inclusión en este metaanálisis se limitó a los estudios que cumplieran los siguientes criterios: 1. ensayos aleatorizados o cohortes; 2. que compararan Miltefosina y Glucantime; 3. que incluyeran pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea; y 4 con un seguimiento de al menos 3 meses. Además, los estudios se incluyeron solo si informaban de alguno de los resultados clínicos de interés.

El período de seguimiento mínimo de 3 meses se basó en una revisión exhaustiva de la bibliografía existente que encontró una heterogeneidad sustancial en el seguimiento entre los diferentes estudios (de unas pocas semanas a meses). Se excluyeron los estudios con 1 falta de un grupo de control; 2 casos de reinfección; 3 tratamientos combinados, y 4 poblaciones superpuestas.

Estrategia de búsqueda y extracción de datos.

Se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en las bases de datos Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, LILACS, Web of Science y SciELO de estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad y que hubieran sido publicados entre 2010 y enero de 2023. La estrategia de búsqueda fue: (“cutaneous leishmaniasis”) AND (child OR paediatric OR pediatric OR children OR adolescent OR infant OR “age group” OR “special populations”) AND (“systemic treatment” OR Sb OR “penta-valent antimony” OR “Meglumine antimoniate” OR therapeutic OR Glucantime) AND (treatment OR therapeutic OR “oral treatment” OR “drug therapy” OR miltefosine) AND (RCT OR random OR randomly OR randomized OR randomization OR “clinical trial” OR trial OR “clinical trials” OR cohort OR retrospective OR prospective). Además, se analizaron las referencias de las revisiones sistemáticas y los estudios incluidos para verificar la posibilidad de que existieran otros estudios elegibles. Dos autores (J.R. y A.L.) recopilaron de forma independiente las características y los datos de los resultados, y los desacuerdos se resolvieron por consenso con el autor principal (J.L.). La revisión sistemática y el metaanálisis siguieron las recomendaciones de las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (9). Además, el protocolo se envió al Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) con el número de registro CRD42023397141.

Primer y segundo criterio de valoración.

El criterio de valoración primario de interés fue la curación de la lesión a los 3 meses de finalizar el tratamiento y el segundo criterio de valoración fueron los efectos adversos.

Evaluación de la calidad.

Los ECA se evaluaron con la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos aleatorios (RoB-2), con 5 dominios: selección, realización, detección, desgaste e informe (10). Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) se utilizó para evaluar los estudios de cohortes, con 7 dominios: factores de confusión, selección de los participantes, clasificación de las intervenciones, desviaciones de las intervenciones previstas, datos que faltan, medición de los resultados y resultado comunicado (11). Dos autores independientes (J.R. y M.S.) efectuaron la evaluación de la calidad. La maquetación corrió a cargo de Robvis.

La calidad global de las pruebas se evaluó de acuerdo con las directrices de Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) (12). Los resultados se etiquetaron con una calidad de la evidencia muy baja, baja, moderada o alta en función de la presencia de riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, imprecisión, sesgo de publicación y magnitud de los efectos del tratamiento.

Análisis estadístico.

Los efectos del tratamiento para los criterios de valoración binarios se realizaron mediante odds-ratio (OR), con intervalos de confianza (IC) del 95 %. La heterogeneidad

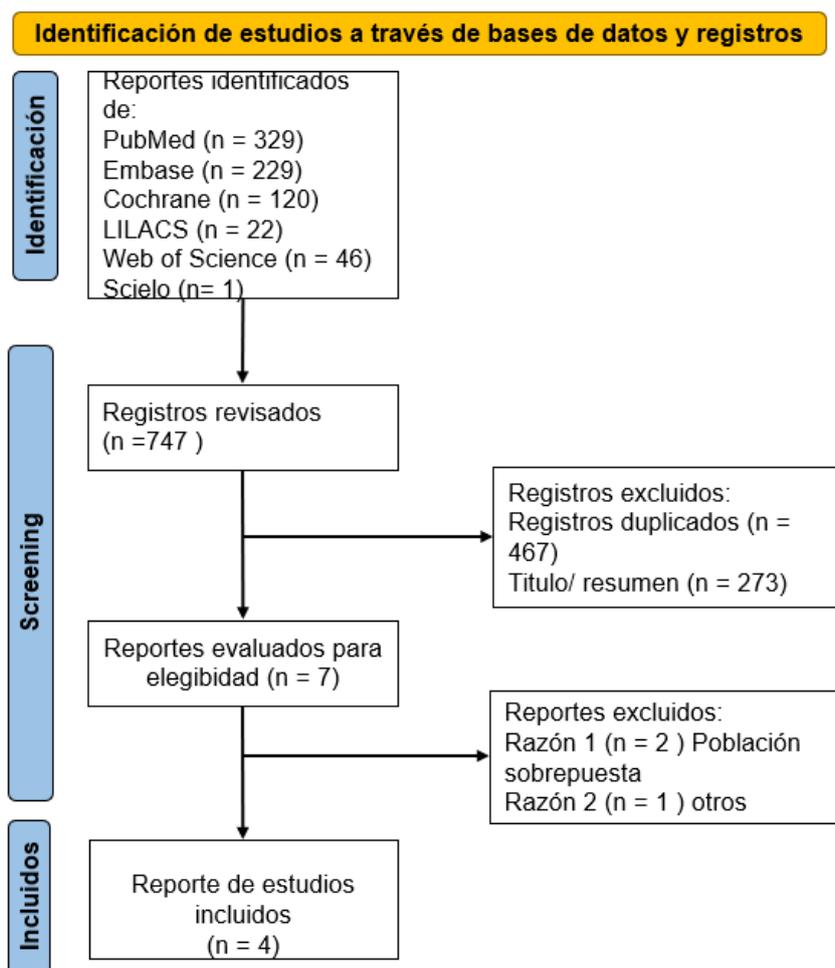
se evaluó con la prueba Q de Cochrane y los estadísticos I²; $p > 0,10$ e $I^2 > 25\%$ se consideraron significativos para la heterogeneidad (13). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el criterio de valoración. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios con estimador de máxima verosimilitud restringido en los resultados con heterogeneidad significativa (14). Se efectuó un análisis de sensibilidad de exclusión única para evaluar la estabilidad de los resultados de todas las medidas de resultado. Para el análisis estadístico se utilizó Review Manager, versión 5.4 (programa software de Cochrane).

Resultados.

Selección y características del estudio

Una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos arrojó inicialmente un total de 747 artículos que cumplían los criterios establecidos. En concreto, se recuperaron 329 resultados relevantes de PubMed, 229 de la búsqueda Embase, 120 de la base de datos Cochrane, 22 de LILACS, 1 de SciELO y 46 de Web of Science. Tras una revisión exhaustiva, se determinó que había 280 informes duplicados dentro de este grupo inicial, que posteriormente se excluyeron. Una evaluación adicional de los 467 artículos restantes basada en sus títulos y resúmenes dio lugar a la exclusión de 460 estudios debido a su escasa relevancia o a la insuficiencia de información.

Figura 1. PRISMA diagrama de flujo del screening y la selección de estudios.



Elaboración: propia del autor.

Del conjunto restante de 7 artículos, seleccionamos 4 estudios para un examen más detallado y excluimos dos estudios debido al solapamiento de poblaciones, omitimos un estudio adicional por razones no especificadas. (Figura 1)

Tras una lectura completa de 7 estudios y la exclusión de los 3 estudios mencionados en el párrafo anterior, solo 3 ensayos clínicos controlados y 1 ensayo no clínico cumplieron los criterios para comparar Miltefosina con Glucantime para tratar la Leishmaniasis Cutánea en niños. De los 4 estudios incluidos, 2 se realizaron en Colombia, 2 en Brasil.

En total, se inscribió una población acumulada de 807 pacientes, de los cuales 142 (17,6 %) recibieron Miltefosina y 665 (83,7 %) Glucantime. La evaluación de las distintas especies de parásitos dependió de la localización geográfica de cada estudio. Las características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los estudios incluidos.

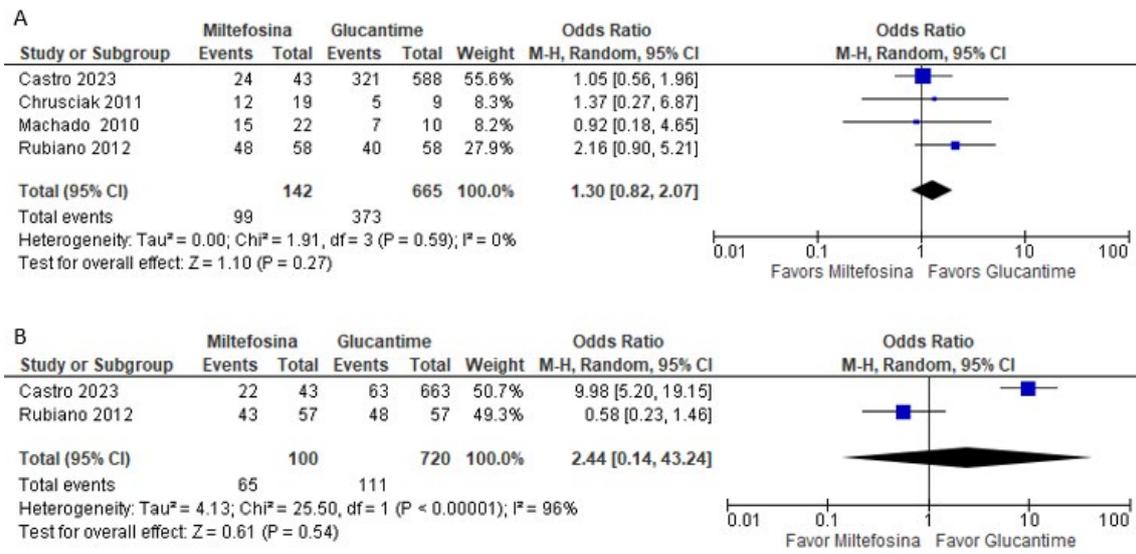
Autor	Año	Diseño de estudio	País	Edad en años	Número de sujetos	Especie de <i>Leishmania</i>	Duración de seguimiento
Castro	2023	No ECA	Colombia	= 10	Milte fosina=43 Glucantime =588	L.guyanensis : 5.9 % L.panamensis: 88.2 %	El tiempo transcurrido hasta la primera evaluación fue de 89,8 días y el de la segunda de 155, días (DE: 165,8).
Chrusciak	2011	ECA	Brasil	4 to 12	Milte fosina=19 Glucantime = 9	L. guyanensis: 93.3 % L.braziliensis: 3.3 % L. lainsoni: 3.3 %	Seis meses después de finalizar el tratamiento
Machado	2010	ECA	Brasil	4 to 12	Miltefosina=22 Glucantime = 10	L.braziliensis: 45.5 % L. guyanensis : 26.6 %	Seis meses después de finalizar la terapia
Rubiano	2012	ECA	Colombia	2 to 12	Miltefosina=58 Glucantime = 58	L. panamensis: 71.7 % L. brazieliensis: 1.7 %	26 semanas después del inicio del tratamiento

Elaboración: propia del autor.

Análisis agrupado de todos los estudios

En el metaanálisis de los 4 estudios, (7,15–17) no se encontraron diferencias entre el tratamiento con Miltefosina y Glucantime en el modelo de efectos aleatorios (Figura 2A), en una situación similar cuando se compararon los efectos adversos. (Figura 2B).

Figura 2. Metaanálisis de los cuatro estudios que evaluaron la miltefosina en comparación con el tratamiento con Glucantime sobre la tasa de curación completa a los 3 meses de seguimiento (A) curación clínica en el modelo de efectos aleatorios, (B) efectos adversos en el modelo de efectos aleatorios. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

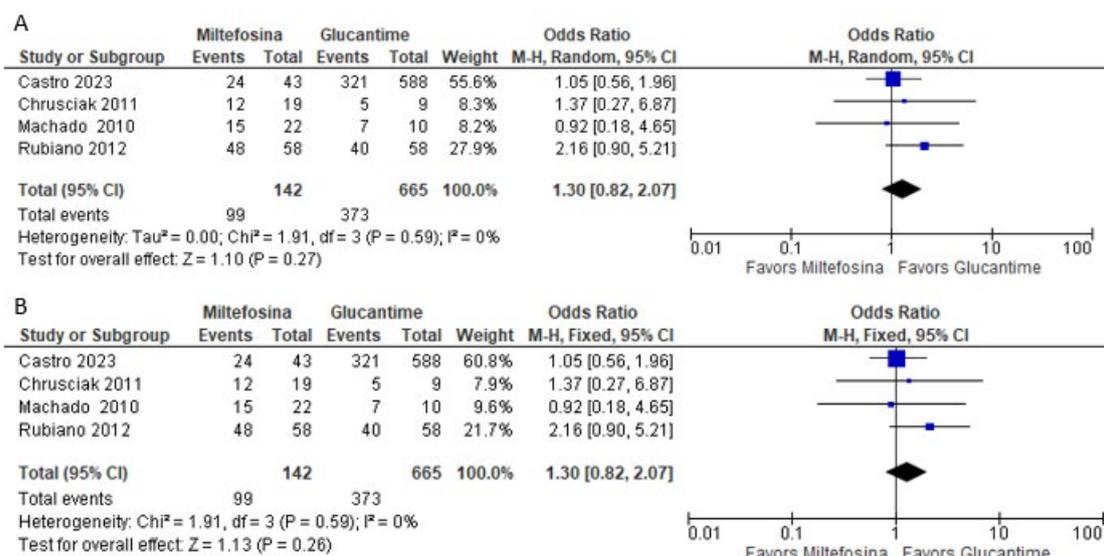


Elaboración: propia del autor.

Análisis de sensibilidad

Se efectuó un análisis de sensibilidad “leave-one-out” para el criterio de valoración principal, y se observó que excluyendo el estudio (7) con un peso del 55,6 % y no aleatorizado, Miltefosina era superior al tratamiento con Glucantime, pero no se encontraron diferencias de significación en el modelo de efectos aleatorios (Figura 3A) ni en el de efectos fijos (Figura 3B).

Figura 3. Miltefosina frente a Glucantime: curación clínica. Metaanálisis de los cuatro estudios que evaluaron Miltefosina frente a Glucantime en la tasa de curación completa a los 3 meses de seguimiento (A) modelo de efectos aleatorios, (B) modelo de efectos fijos. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.



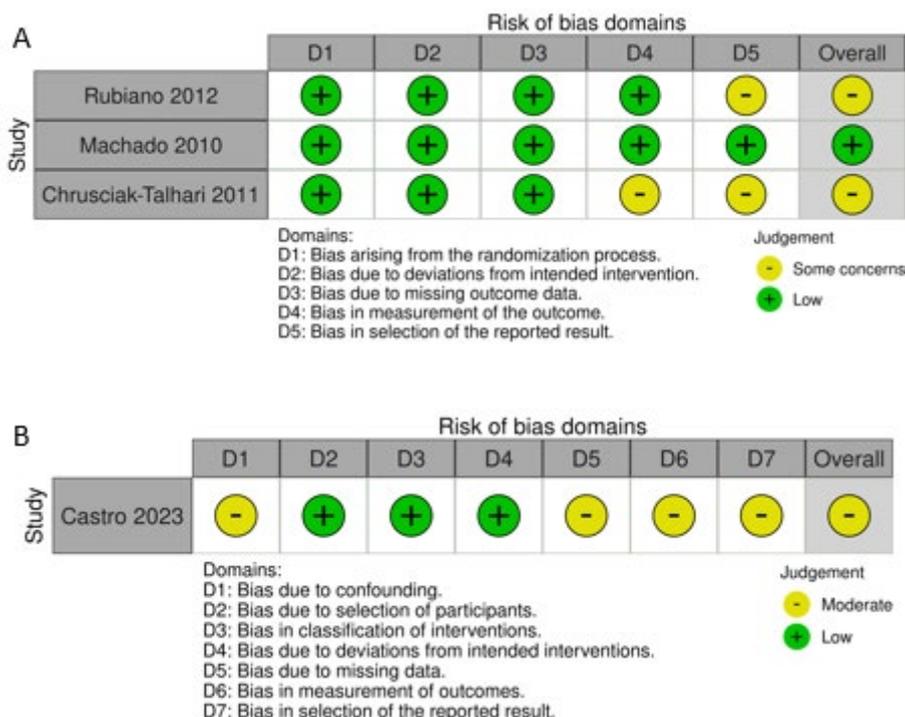
Elaboración: propia del autor.

Evaluación de la calidad y las pruebas

Se efectuó un análisis de sensibilidad “leave-one-out” para el criterio de valoración principal, y se observó que excluyendo el estudio (7) con un peso del 55,6 % y no

aleatorizado, Miltefosina era superior al tratamiento con Glucantime, pero no se encontraron diferencias de significación en el modelo de efectos aleatorios (Figura 3A) ni en el de efectos fijos (Figura 3B).

Figura 4. A) Evaluación crítica de ensayos controlados aleatorios según la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados (RoB



Elaboración: propia del autor.

Según la evaluación GRADE, la certeza general de la evidencia para los resultados evaluados se consideró de leve a moderada y se degradó según el juicio del riesgo de efecto de sesgo, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación.

Discusión

En esta revisión sistemática y metaanálisis, se observó que el tratamiento con Miltefosina era más eficaz para promover la curación de la leishmaniasis cutánea en comparación con el Glucantime, y con pocos efectos adversos. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos opciones de tratamiento.

La eficacia de Miltefosina Glucantime en niños osciló entre el 55,8-82,7 % y el 55-68,9 %, respectivamente. (7,15–17). En general, la Miltefosina muestra una mayor tasa de respuesta en las poblaciones estudiadas. Los estudios evaluaron la superioridad y mostraron que este fármaco no era inferior a Glucantime en pacientes con infección por *L. panamensis*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis* (17). Así, para las poblaciones pediátricas, la Miltefosina ofrece una opción terapéutica buena y alcanzable, con su vía de administración oral, facilitando la adherencia y permitiendo la supervisión del tratamiento en casa, mejorando el acceso a la terapia.

Algunos de los estudios incluidos en esta revisión llevaron a cabo evaluaciones separadas de la eficacia del tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (16,18,19) Estos estudios revelaron que la eficacia de los tratamientos era menor en los pacientes

pediátricos que en los adultos, en consonancia con investigaciones anteriores (20–22) que identificaban la edad como un factor de riesgo de fracaso terapéutico en los casos de leishmaniasis. Esta observación puede atribuirse, en parte, a variaciones en la farmacocinética (18,23,24) y otros factores relacionados con el huésped (25).

Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre leishmaniasis cutánea no estratifican los resultados en función de los grupos de edad, ya sean adultos o niños, lo que complica la interpretación de los resultados y su aplicabilidad en los distintos grupos de edad.

Es crucial comprender las disparidades en la respuesta al tratamiento relacionadas con la edad, especialmente en los niños (26). Sin embargo, la amplia variabilidad en la definición de las categorías de edad, especialmente en los estudios que incluyen tanto a niños como a adultos (27) se hace más pronunciada en los estudios que abarcan tanto a niños como a adultos. La inclusión de niños y la evaluación de los factores que afectan a la distribución, el metabolismo, la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos en el marco de los ensayos clínicos de intervenciones relacionadas con la leishmaniasis cutánea son esenciales (28).

La ausencia de una formulación específica pediátrica conlleva el riesgo de errores de dosificación (29), el resultado son unos datos limitados sobre la seguridad de los medicamentos, ya que los acontecimientos adversos en los niños suelen agruparse con los observados en los adultos. La susceptibilidad de los niños a los efectos secundarios de diversos medicamentos puede diferir de la de los adultos, (30) como se ha señalado, por ejemplo, en casos de lesiones oculares en niños (8). Por lo tanto, es necesario vigilar las reacciones adversas a los tratamientos de la leishmaniasis cutánea.

Limitaciones

Es importante tener en cuenta las limitaciones inherentes a este estudio a la hora de interpretar los resultados. La primera limitación fue el reducido número de estudios incluidos y el pequeño tamaño de la muestra de pacientes en estos estudios, lo que impidió la meta regresión o el análisis de subgrupos basado en rasgos sociodemográficos, especies de *Leishmania* y tipo de parásito que podrían afectar a la eficacia del tratamiento. En segundo lugar, hubo una variación en la cantidad y las dimensiones de las lesiones entre los ensayos. En tercer lugar, hubo dificultades en la estandarización de las metodologías de investigación para desarrollar criterios de inclusión y exclusión similares porque la investigación se llevó a cabo en solo dos países.

Conclusión.

Miltefosina probablemente es más eficaz que el tratamiento con Glucantime según la curación clínica y con menos efectos adversos. A pesar de las limitaciones, los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis apoyan el uso de Miltefosina como manejo terapéutico para la leishmaniasis cutánea en niños de 2 a 12 años.

Conflictos de intereses: Los autores no tienen conflictos de intereses.

Declaración: Las opiniones expresadas en el manuscrito son responsabilidad exclusiva de los autores.

Referencias bibliográficas.

1. Rather S, Yaseen A, Shah FY, Wani M, Krishan K, Zirak S, et al. Pediatric Cutaneous Leishmaniasis: A Clinico-Epidemiological Study from North India. *Indian Der-*

matol Online J. 2021;12(6):852–9.

2. Alzahrani MJ, Elfaki N, Abdalla YHA, Alkhadher MA, Ali MHM, Ahmed WAM. Cutaneous Leishmaniasis: Associated Risk Factors and Prevention in Hubuna, Najran, Saudi Arabia. *Int J Gen Med.* 2023;16:723–31.
3. Leishmaniose cutânea e mucosa - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-cutanea-e-mucosa>
4. Shaw JJ. New World Leishmaniasis: The Ecology of Leishmaniasis and the Diversity of Leishmanial Species in Central and South America. In: Farrell JP, editor. *Leishmania* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002 [cited 2023 Sep 4]. p. 11–31. (World Class Parasites). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0955-4_2
5. Croft SL. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. *Tropical Medicine & International Health.* 2001;6(11):899–905.
6. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Maia-Elkhoury ANS, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 4];2020(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094931/>
7. Castro M del M, Rode J, Machado PRL, Llanos-Cuentas A, Hueb M, Cota G, et al. Cutaneous leishmaniasis treatment and therapeutic outcomes in special populations: A collaborative retrospective study. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2023 Jan 23;17(1):e0011029.
8. Measures to reduce risk of miltefosine-related eye disorders. *Reactions Weekly.* 2023 Apr 1;1954(1):4–4.
9. 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;372:n71.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:l4898.
11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct 12;355:i4919.
12. Mercuri M, Gafni A. The evolution of GRADE (part 3): A framework built on science or faith? *J Eval Clin Pract.* 2018 Oct;24(5):1223–31.
13. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986 Sep;7(3):177–88.
15. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A Randomized and Controlled Trial. Buffet P, editor. *PLoS*

Negl Trop Dis. 2010 Dec 21;4(12):e912.

16. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Talhari CC, Yamashita EPG, Penna G de O, Machado PRL, et al. Randomized Controlled Clinical Trial to Access Efficacy and Safety of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil.
17. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of Miltefosine Versus Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis in Children. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012 Feb 15;205(4):684–92.
18. Castro MDM, Gomez MA, Kip AE, Cossio A, Ortiz E, Navas A, et al. Pharmacokinetics of Miltefosine in Children and Adults with Cutaneous Leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar;61(3):e02198-16.
19. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(3–4):187–93.
20. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):223–31.
21. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1656.
22. Castro MDM, Cossio A, Velasco C, Osorio L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: A cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Apr;11(4):e0005515.
23. Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, et al. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis*. 2007 Feb 15;195(4):602–8.
24. Dorlo TPC, Huitema ADR, Beijnen JH, de Vries PJ. Optimal dosing of miltefosine in children and adults with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul;56(7):3864–72.
25. Tripathi P, Singh V, Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Nov;51(2):229–42.
26. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157–67.
27. Contopoulos-Ioannidis DG, Seto I, Hamm MP, Thomson D, Hartling L, Ioannidis JPA, et al. Empirical evaluation of age groups and age-subgroup analyses in pediatric randomized trials and pediatric meta-analyses. *Pediatrics*. 2012 Jun;129 Suppl 3:S161-184.
28. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease sug-

- gests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. PLoS Negl Trop Dis. 2014 May;8(5):e2907.
29. Norman E, Malmqvist U, Westrin P, Fellman V. Thiopental pharmacokinetics in newborn infants: a case report of overdose. Acta Paediatr. 2009 Oct;98(10):1680–2.
30. Institute of Medicine (US) Roundtable on Research and Development of Drugs B, Yaffe S. Similarities and Dissimilarities in Physiology, Metabolism, and Disease States and Responses to Therapy in Children and Adults. In: Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop Summary [Internet]. National Academies Press (US); 2000 [cited 2023 Nov 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225509/>