

Seguridad y eficacia del colistín en una unidad de quemados pediátrica

Safety and effectiveness of colistin in a pediatric burn unit

María Teresa Rosanova^a, María Emilia Padilla^a, Esmeralda Highton^a, Cecilia Montero^a,
Adela Isasmendi^{a,b}, Nidia Tramonti^a, Guillermo Federico Taboada^{a,c}, Paulo Caceres Guido^{a,c}

^aHospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^bMicrobióloga.

^cFarmacéutico.

Recibido: 26 de febrero de 2024; Aceptado: 28 de junio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El aumento en la incidencia de infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes, especialmente en áreas críticas, ha revalorado la utilidad de viejos antibióticos como el colistín. La información sobre el uso de colistín es especialmente escasa en la población pediátrica.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este estudio evaluamos la seguridad y eficacia del uso de colistín en pacientes quemados pediátricos. Se incluyeron todos los pacientes quemados que recibieron colistín entre mayo 2022 y octubre 2023. No hubo ningún signo de nefrotoxicidad ni alteraciones neurológicas. El tratamiento antibiótico con colistín fue efectivo en todos los casos.

Resumen

La mayor incidencia de infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes, especialmente en áreas críticas, ha requerido revalorizar la utilidad de viejos antibióticos como el colistín, del grupo de las polimixinas. Su uso en pacientes quemados, sobre todo en población pediátrica, ha sido poco estudiado. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y toxicidad neurológica y renal del colistín en menores de 18 años internados en una unidad de quemados en un hospital de alta complejidad. **Pacientes y Método:** estudio de cohorte prospectivo no controlado. Se incluyeron todos los pacientes quemados que recibieron colistín en el período comprendido entre mayo 2022 y octubre 2023 en forma empírica o por infección documentada. Se evaluaron datos demográficos, características de la quemadura, aislamiento microbiológico, tratamiento y evolución. Cada 72 horas se evaluó la función renal y diariamente las manifestaciones neurológicas. **Resultados:** Se incluyeron 15 pacientes que recibieron colistín con un total de 23 indicaciones. Mediana de edad: 6 años (rango (r): 0,7 a 15,0). Mediana de dosis de colistín: 5,5 mg/kg/día (r: 4,0-7,5). En 10 indicaciones fue un tratamiento dirigido a un microorganismo documentado y en el resto fue empírico. No hubo ningún caso de nefrotoxicidad

Palabras clave:

Quemados;
Colistín;
Infecciones;
Antibióticos;
Pediatría

ni de alteraciones neurológicas. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente, excepto uno que falleció por causas distintas a la infección y administración de colistín. **Conclusiones:** el colistín parece ser seguro y eficaz en el manejo de pacientes quemados. Se requieren trabajos prospectivos, con grupo control y con mayor número de pacientes, además de estudios farmacocinéticos, para avalar fehacientemente estos resultados.

Abstract

The increased incidence of infections by multidrug-resistant gram-negative bacteria, especially in critical care units, has required reevaluating the usefulness of old antibiotics such as colistin, from the polymyxin group. Its use in burned patients, especially in the pediatric population, has been scarcely studied. **Objective:** To evaluate the efficacy and neurological and renal toxicity of colistin in patients under 18 years of age admitted to a burn unit in a high-complexity hospital. **Patients and Method:** uncontrolled prospective cohort study. All burned patients who received colistin in the period between May 2022 and October 2023, empirically or due to a documented infection, were included. Demographic data, burn characteristics, microbiological isolation, treatment, and evolution were evaluated. Renal function was evaluated every 72 hours and neurological manifestations were evaluated daily. **Results:** 15 patients who received colistin with a total of 23 indications were included. Median age: 6 years (range (r): 0.7 to 15.0). Median colistin dose: 5.5 mg/kg/day (r: 4.0-7.5). In 10 indications, it was a treatment directed to a documented microorganism; in the others, it was an empirical treatment. There were no cases of nephrotoxicity or neurological alterations. All patients progressed favorably, except one who died of causes other than infection and colistin administration. **Conclusion:** Colistin appears to be a safe and effective drug in the management of burned patients. Prospective studies are required with a control group and a larger number of patients, in addition to pharmacokinetic studies, to support these results reliably.

Keywords:

Burns;
Colistin;
Infections;
Antibiotics;
Pediatrics

Introducción

La infección es la complicación más frecuente en los pacientes quemados¹. Los aislamientos microbiológicos dependen de cada institución pero presentan una cronología relativamente predecible, predominando las bacterias coco grampositivas en la primera semana desde la injuria y los bacilos gramnegativos (BGN) luego de la misma².

En un estudio de cohorte prospectivo realizado en la Unidad de Quemados del Hospital Garrahan que incluyó 110 niños quemados, la forma clínica más frecuente fue la sepsis relacionada con la quemadura³. Las infecciones bacterianas fueron las más comunes y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Acinetobacter* spp. resistentes a múltiples drogas las principales bacterias involucradas. Otras unidades de quemados reportan resultados similares, observándose a nivel global un aumento de las infecciones causadas por BGN resistentes a múltiples drogas (BGN-MR)^{4,1}.

Las infecciones BGN-MR generan un aumento en la morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y centros de atención de pacientes quemados⁵. En este contexto epidemiológico, el tratamiento empírico y dirigido de los pacientes quemados que cursan una infección representa un desafío. El colistín sigue siendo una piedra angular en su tratamiento⁶.

El colistín es un antibiótico polipeptídico del grupo de las polimixinas que se une a lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular de los BGN y provoca la alteración de su membrana externa⁷. Además de presentar un efecto bactericida, mejora la actividad de otros antibióticos⁸.

El colistín comenzó a utilizarse en 1950, pero mostró un descenso considerable en su utilización clínica desde la década del 80, debido a reportes de eventos adversos renales y neurológicos, y por el advenimiento de antibióticos más seguros y eficaces⁹. Sin embargo, a partir de los inicios del siglo XXI, la falta de alternativas terapéuticas ante las infecciones por bacterias BGN-MR ha revalorado su uso¹⁰. Colistín es un agente activo contra BGN aeróbicos que causan infecciones potencialmente mortales, tales como *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, *Acinetobacter* spp. multirresistente y especies del orden enterobacterales⁷.

Las estrategias de dosificación óptimas de colistín^{11,12}, así como sus posibles efectos adversos y los factores que determinan la supervivencia en pacientes quemados con sepsis por BGN-MR aún no están totalmente definidas¹³. La información sobre el uso de colistín es especialmente escasa en la población pediátrica¹⁴.

En el año 2009 se llevó a cabo un trabajo en la misma Unidad de Quemados que el realizado para el pre-

sente estudio, en el cual no se documentaron efectos adversos renales ni neurológicos en 45 niños quemados tratados con colistín intravenoso (I.V)¹⁵. En este estudio se reevaluó su uso en pacientes pediátricos quemados, 15 años después y bajo la implementación de un protocolo actualizado, con el objetivo de evaluar la eficacia y la toxicidad neurológica y renal del uso de colistín en pacientes menores de 18 años internados en una unidad de quemados en un hospital de alta complejidad.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo prospectivo. Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 1 mes y 18 años de edad admitidos en la unidad de quemados entre mayo de 2022 y el octubre de 2023 que recibieron un tratamiento completo con colistín I.V. (al menos 7 días de tratamiento). Se estableció como criterio de exclusión la derivación de los pacientes a otros centros antes de completar el tratamiento con colistín y la muerte en las primeras 48 horas de tratamiento.

Se indicó colistín I.V. de forma dirigida por una infección documentada por microorganismos únicamente sensibles a colistín o de forma empírica en pacientes con cultivos negativos, pero con clínica compatible con sepsis y tiempo de admisión mayor o igual a 72 horas en la unidad. En los primeros la duración del tratamiento depende del sitio de aislamiento del microorganismo y de la negativización de los cultivos positivos. En el segundo grupo, el protocolo hospitalario indica completar 7 días de tratamiento.

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Garrahan, un centro pediátrico de tercer nivel de atención ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se internan pacientes que consultan de forma espontánea, así como niños derivados de otras instituciones de todo el país. La Unidad de Quemados cuenta con 6 camas de terapia intensiva y 10 camas de terapia intermedia.

Las pruebas de sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos aislados se realizaron siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)¹⁶. Se consideraron multirresistentes a aquellos microorganismos que presentaron resistencia adquirida *in vitro* a al menos 1 antimicrobiano en 3 o más familias de antibióticos¹⁷. Para evaluar la sensibilidad a colistín se realizó el método de COLISTIN DROP TEST (prueba de la gota). La prueba de colistín drop es un método de *screening* para la evaluación de la sensibilidad a colistín. La misma se fundamenta en el agregado de una única gota de 10 ul de la solución de colistín de 16 ug/ml en una placa de Muller-Hinton Agar (MHA) previamente hisopada

con un inóculo estándar de 0,5 McFarland. Las placas se dejaron durante 15 min a temperatura ambiente (la gota debe absorberse completamente antes de mover la placa), luego se invirtieron y se incubaron durante 16 a 18 h a 35°C. Después de la incubación, se observó la presencia o ausencia de una zona de inhibición mediante un examen cuidadoso con luz transmitida. Para fines de estandarización, se registraron halos de inhibición. Un aislado se clasificó como sensible a colistín si se observaba alguna zona de inhibición, independientemente del diámetro (las zonas medianas para los aislados sensibles son de aproximadamente 10 mm para *Acinetobacter* spp. y Enterobacterales y 8 mm para *P. aeruginosa*). Un aislado fue interpretado como colistín resistente cuando no había un halo alrededor de la gota o cuando se observaban colonias dentro de la zona de inhibición, indicativas de subpoblaciones resistentes. La estabilidad de la solución de colistín fue probada mensualmente durante 12 meses^{18,19}.

Las soluciones de colistín I.V. se prepararon, a partir de viales de colistina metansulfonato de 100 mg (Laboratorios Richet S.A., - Buenos Aires, Argentina), en la Unidad de Mezclas Intravenosas del Área de Farmacia del Hospital Garrahan, siguiendo los lineamientos institucionales.

La posología de administración de colistín I.V. fue de 5-7,5 mg/kg/día dividida en 2 o 3 dosis (dosis máxima para > 60 kg: 160 mg cada 8 h). Según el criterio clínico e infectológico, en los pacientes con infección grave se utilizó una posología cada 8 horas²⁰.

Las soluciones se administraron por vía I.V., en todos los casos, en 30 minutos, quedando registrado cualquier cambio que no se ajustara a este tiempo.

En cada caso, se evaluó: edad, sexo, tipo de quemadura, índice de Garcés, microorganismo aislado, lugar de aislamiento, días de tratamiento, drogas nefrotóxicas concomitantes recibidas, presencia de alteraciones en la función renal o neurológica y evolución.

El índice de Garcés establece cuatro grupos (leve, moderado, grave y crítico), hace referencia a la gravedad y predicción de mortalidad, relaciona la edad del paciente, la profundidad y la extensión de la lesión por quemadura²¹ (tabla 1).

Tabla 1. Índice de Garcés

(40-edad en años) + % tipo A+ doble % tipo AB + triple % tipo B		
Grupo I	Leve	de 21 a 60 puntos
Grupo II	Moderado	de 61 a 90 puntos
Grupo III	Grave	de 91 a 120 puntos
Grupo IV	Crítico	> 120 puntos

La evolución de los pacientes se evaluó en base a la negativización de los cultivos, los estudios de laboratorio y la clínica.

Diariamente se evaluó de forma clínica la aparición de anomalías neurológicas tales como convulsiones, vértigo, mareos, debilidad muscular, parestesias, confusión, ataxia y bloqueo neuromuscular, que son los efectos adversos reportados con mayor frecuencia en la literatura^{9,22,23}.

La evaluación de la función renal se realizó cada 72 horas hasta el egreso hospitalario. Se utilizó el criterio RIFLE (Riesgo, Lesión, Falla, Pérdida, y Enfermedad Terminal) según el KDIGO *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* 2012²⁴, que toma en cuenta el valor de creatinina sérica (CrS) y el filtrado glomerular (FG), según la fórmula de Schwartz modificada con coeficiente K = 0,413²⁵.

Se consideraron como drogas nefrotóxicas concomitantes a cualquier fármaco recibido durante el tratamiento con colistín con potencial de provocar un efecto adverso a nivel renal²².

Para evaluar la efectividad clínica se tuvo en cuenta la defervescencia de la fiebre, la resolución de los signos locales de infección y el prendimiento de los injertos en los casos de infecciones cutáneas y la negativización de los cultivos.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas

Variable	N
Sexo femenino (%)	8 (53%)
Edad (años), mediana (rango)	6 (0,7-15,0)
Superficie corporal quemada (%), mediana (rango)	50 (15-90)
Índice de Garcés III o IV	13 (86%)
Tiempo de internación hasta el inicio del tratamiento (días), mediana (rango)	9 (1-52)

Tabla 3. Microorganismos documentados

Nº paciente	Sitio de aislamiento	Microorganismo
1	Piel	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2	Sangre	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3	Piel	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4	Piel	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5	Piel, orina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6	Piel, CVC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
7	Piel, orina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8	Piel	<i>Pseudomonas mosselii</i>
9	Piel	<i>Pseudomonas putida</i>
10	Piel	<i>Acinetobacter baumannii</i>

*CVC: catéter venoso central.

Metodología estadística

Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y las variables continuas, en mediana y rango. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango. Para evaluar la afectación renal se calculó, para cada paciente, la diferencia entre los valores finales e iniciales (Δ) de creatinina sérica y de filtrado glomerular y se verificó si los mismos se encontraron dentro o fuera de lo que contempla el criterio RIFLE según KDIGO²⁴.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (Protocolo #1380). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los representantes legales de cada paciente.

Resultados

Quince pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 6 años (r: 0,7 a 15,0). De ellos, 8 fueron mujeres. El principal mecanismo de la lesión fue el fuego directo en 12 pacientes (80%). Otros mecanismos fueron la quemadura por líquidos calientes (13%) y por líquidos inflamables (6,5%). La superficie corporal quemada varió entre 15 y 90% (mediana 50%). Nueve pacientes (60%) presentaron quemadura AB/B y 6 (40%) pacientes quemadura B. El índice de Garcés resultó de II en 2 pacientes (13%), III en 2 pacientes (13%) y IV en 11 pacientes (73%). Un paciente presentaba injuria inhalatoria.

Siete pacientes cumplieron un tratamiento completo con colistín, mientras que los 8 pacientes restantes cumplieron dos tratamientos, por haber presentado en dos oportunidades indicación de tratamiento dirigido o empírico. En total, para el presente estudio fueron considerados 23 regímenes de colistín. La mediana de tiempo de internación previo al inicio del tratamiento con colistín fue de 9 días, con un rango de 1 a 52 días (tabla 2).

En 10 casos el colistín se indicó como tratamiento dirigido de infecciones por bacterias multirresistentes. En los 13 casos en que no se aisló un microorganismo, la indicación de colistín fue como tratamiento empírico en pacientes sépticos y con más de una semana de internación en el área de quemados (considerando la epidemiología local).

El agente más frecuentemente aislado fue *P. aeruginosa*, en 6 ocasiones, y el principal sitio de aislamiento fue la biopsia cutánea, en 9 casos. En todos los casos se trató de bacterias multirresistentes (tabla 3).

Con respecto al tratamiento con colistín, la mediana de dosis utilizada fue de 5,5 mg/kg/día (rango: 4,0

a 7,5). La frecuencia de la administración fue cada 8 horas en 17 tratamientos (74%) y cada 12 horas en el resto (26%). La mediana de tiempo de duración del tratamiento fue de 10 días (r: 4 a 27) y la de duración total de la internación de 77,5 días (r: 27,0 a 171,0).

Ningún paciente presentó daño renal asociado al uso de colistín, tanto en el período de uso del fármaco como en el total de la internación hasta el alta.

Al analizar las diferencias entre los valores finales e iniciales de la función renal, se constató una mediana de creatinina sérica previo al uso de colistín 0,32 mg/dL (rango 0,20 a 0,67) y de 0,29 mg/dL (rango 0,15 a 0,62) posterior al mismo. El Δ en todos los casos fue menor a 2 mg/dL, siendo 0,58 mg/dL el mayor valor de Δ calculado.

El filtrado glomerular previo al uso de colistín fue de 156,0 ml/min/1,73 m² (rango 66,6 a 238,3) y al finalizar el mismo de 180,6 ml/min/1,73 m² (rango 91,8 a 302,9). Cuando a lo largo del tratamiento se registraron descensos en los valores, en todos los casos los mismos fueron menores al 25%.

Estos resultados, es decir los Δ calculados para ambas variables asociadas a la función renal, mostraron resultados compatibles con una función renal conservada.

Todos los pacientes recibieron al menos un fármaco nefrotóxico concomitante con el colistín, con una mediana de 4 fármacos nefrotóxicos por paciente (rango: 1-10), entre los que se encontraban: amikacina, anfotericina liposomal, furosemida, ibuprofeno, morfina, naproxeno, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina.

No se registraron efectos adversos neurológicos asociados al uso de colistín.

Hubo un paciente fallecido, sin relación con la administración de colistín.

Discusión

La expansión actual de las BGN-MR, que incluyen a *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, ha dado lugar a un renovado interés en algunos antibióticos antiguos, como las polimixinas, debido a que el escaso uso de estos agentes entre la década del 80 y el inicio del siglo XXI ha permitido que conservaran su actividad frente a dichos patógenos²⁶.

Montero y colaboradores demostraron la seguridad del colistín en el tratamiento de las infecciones causadas por *P. aeruginosa*, el principal agente responsable de infecciones en pacientes quemados²⁷.

El uso de colistín ha sido restringido en el pasado, por los efectos adversos asociados. Su administración puede resultar en un incremento de los niveles de urea y creatinina, así como en la presencia de necrosis tu-

bular. Los signos de toxicidad neurológica incluyen convulsiones, vértigo, sensaciones anormales en la piel, debilidad muscular, confusión, falta de coordinación, alteraciones visuales y bloqueo neuromuscular con episodios de apnea^{9,28}.

Sin embargo, mejoras en las formulaciones farmacéuticas y nuevas estrategias de dosificación han reducido considerablemente la toxicidad que antes se atribuía a estos fármacos²⁹. Estudios en adultos proponen que ciclos cortos de tratamiento, con dosis acumuladas controladas, pueden conseguir una evolución clínica favorable sin alteraciones renales asociadas^{30,31}.

En pediatría, el colistín se propone como una alternativa razonable en la elección de un tratamiento empírico en pacientes quemados, en contextos de tasas elevadas de infecciones por BGN-MR, dada la baja resistencia detectada al mismo³². Se sugiere su utilización como monoterapia, ya que no se encontraron beneficios en el uso de tratamientos combinados con carbapenémicos u otras drogas en pacientes con infecciones causadas por microorganismos multirresistentes sensibles a la droga³³.

La evidencia sobre los efectos adversos es escasa. En una investigación retrospectiva que abarcó un período de 11 años y se centró en 14 pacientes quemados, Goverman y su equipo informaron que se observaron alteraciones renales en el 14,3% de los casos, y no se registraron casos de neurotoxicidad¹⁴. De forma más reciente, en un estudio realizado en niños internados en unidades de cuidados intensivos, se constataron efectos adversos a nivel renal en el 10,5% de los pacientes³⁴.

En esta cohorte no falleció ningún paciente en relación al uso de colistín, por causa infecciosa ni por la evolución de la quemadura, a pesar de que la mayoría presentaba un índice de Garcés de III o IV, indicativo de una lesión grave o crítica²¹.

La limitación de este trabajo es que se trata de un estudio con pocos pacientes, sin grupo control y de un solo centro. Sin embargo, su fortaleza radica en que se trata de pacientes quemados, donde los efectos del uso de esta droga son poco conocidos.

Conclusiones

De manera coincidente con los resultados del estudio que nuestro grupo publicó anteriormente, en este trabajo no se evidenciaron alteraciones renales o neurológicas, lo que pone al colistín como una droga alternativa, segura y eficaz en el manejo de pacientes quemados pediátricos en los que no haya otras alternativas terapéuticas de acuerdo con la sensibilidad del patógeno y la epidemiología local. Es crucial supervisar de manera constante la función renal y la posible neurotoxicidad. Dado el limitado número de pacientes

en este estudio y la falta de un grupo de control, se necesitan más investigaciones prospectivas y de farmacocinética para respaldar de manera concluyente estas afirmaciones.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, et al. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2130-6. doi:10.1093/cid/cix682
- van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control*. 2016;44(12):1511-6. doi:10.1016/j.ajic.2016.07.027
- Rosanova MT, Stamboulia D, Lede R. Infections in burned children: epidemiological analysis and risk factors. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(4):303-8. doi:10.5546/aap.2013.eng.303
- Singh NP, Rani M, Gupta K, et al. Changing trends in antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates in a burn unit. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. 2017;43(5):1083-7. doi: 10.1016/j.burns.2017.01.016
- Munier AL, Biard L, Legrand M, et al. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter Baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int J Infect Dis*. 2019;79:179-84. doi:10.1016/j.ijid.2018.11.371
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5311054, Colistin. [acceso 26 de Enero 2024] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Colistin>.
- El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, et al. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):868-85. doi: 10.1080/22221751.2020.1754133.
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209.
- Falagas M, Kasiakoa S, Kofteridis D, et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:596-9. doi: 10.1007/s10096-006-0191-2
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:586-601. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1.
- Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284-94. doi:10.1128/AAC.01733-10
- Gibson GA, Bauer SR, Neuner EA, et al. Influence of colistin dose on global cure in patients with bacteremia due to carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60:431-6. doi:10.1128/AAC.01414-15
- Wilkinson RE, Hill DM, Hickerson WL. Outcome analysis of colistin- treated burn center patients. *Burns*. 2017;43:1244-9. doi:10.1016/j.burns.2017.03.006
- Goverman J, Weber J, Keaney T, et al. Intravenous colistin for the treatment of multi-drug resistant, gram negative infection in the pediatric burn population. *J Burn Care Res* 2007;28:421-6. doi: 10.1097/BCR.0B013E318053D346
- Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, et al. Use of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Burn Care Res*. 2009;30(4):612-5. doi:10.1097/BCR.0b013e3181abffb6
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 29th informational supplement; CLSI M.100, Wayne, PA
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- Pasteran F, Danze D, Menocal A, et al. Simple Phenotypic Tests To Improve Accuracy in Screening Chromosomal and Plasmid-Mediated Colistin Resistance in Gram-Negative Bacilli. *J Clin Microbiol*. 2020;59(1):e01701-20. doi: 10.1128/JCM.01701-20.
- Jouy E, Haenni M, Le Devendec L, et al. Improvement in routine detection of colistin resistance in *E. coli* isolated in veterinary diagnostic laboratories. *J Microbiol Methods*. 2017;132:125-7. doi: 10.1016/j.mimet.2016.11.017
- Formulario Farmacoterapéutico del Hospital de Pediatría Juan P Garrahan. 2024. [acceso 30 de Enero 2024] Disponible en: <https://farmacia.garrahan.gov.ar/Vademecum/Busqueda>
- Murrini A, Basilio H, Guarracino F, et al. Manejo inicial del paciente pediátrico quemado. *Arch. argent. pediatr*. 1999;95(5):337-41.
- Merative™ Micromedex® DRUGDEX®

- (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. [acceso 2 de febrero 2024] Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/>
23. Linden PK, Kusne S, Cooley K, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003;37:154-60. doi: 10.1086/379611
 24. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-c184. doi:10.1159/000339789
 25. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37. doi: 10.1681/ASN.2008030287
 26. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333-41. doi:10.1086/429323
 27. Montero M, Horcajada JP, Sorli L, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*. 2009;37:461-5. doi: 10.1007/s15010-009-8342-x
 28. Obritsh M, Fish, D, Maclaren R, et al. Nosocomial infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemiology and treatment options *Pharmacotherapy*. 2005;25:1353-64. doi: 10.1592/phco.2005.25.10.1353
 29. Landman D, Georgescu C, Martin DA, et al. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:449-65. doi:10.1128/CMR.00006-08.
 30. Mariano F, Malvasio V, Risso D, et al. Colistin Therapy, Survival and Renal Replacement Therapy in Burn Patients: A 10-Year Single-Center Cohort Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:5211-21. doi:10.2147/IJGM.S357427
 31. Cho YS, Yim H, Yang HT, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of multiresistant Gram-negative organisms in major burn patients in South Korea [published correction appears in *Infection*. 2012;40(1):111. Park, J M [added]]. *Infection*. 2012;40(1):27-33. doi:10.1007/s15010-011-0192-7
 32. Friedstat JS, Moore ME, Weber JM, et al. Selection of appropriate empiric gram-negative coverage in a multinational pediatric burn hospital. *J Burn Care Res*. 2013;34(1):203-10. doi:10.1097/BCR.0b013e3182781829
 33. Park JJ, Seo YB, Lee J, et al. Colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy for treatment of bacteremia in burn patients due to carbapenem-resistant gram negative bacteria. *Burns*. 2020;46(8):1848-56. doi:10.1016/j.burns.2020.06.014
 34. Sahbudak Bal Z, Kamit Can F, Yazici P, et al. The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: Results from two reference hospitals and review of literature. *J Infect Chemother*. 2018;24(5):370-5. doi:10.1016/j.jiac.2017.12.017