

UTILIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIBIOTICA SISTEMICA Y ANTIBIOTICOTERAPIA TOPICA EN NIÑOS QUEMADOS: ¿QUE EVIDENCIA HAY?

Dras. María Teresa Rosanova, María Andrea Mónaco, María Guadalupe Pérez

PROFILAXIS ANTIBIOTICA SISTEMICA

¿Es útil el uso de antibióticos sistémicos profilácticos para disminuir las infecciones de la herida por quemadura?

Las infecciones de las heridas por quemadura son una de las principales complicaciones que se presentan tanto en los quemados graves en terapia intensiva como en aquellos con heridas leves.

La utilidad de la profilaxis antibiótica para disminuir las infecciones relacionadas con las heridas en los pacientes quemados ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo son pocos los estudios que demuestran el rol de los antimicrobianos en la disminución de las infecciones y la morbilidad asociada a la herida por quemadura.

Se ha intentado comprobar la eficacia del uso de antibióticos sistémicos, tópicos y el tratamiento quirúrgico precoz para la prevención de las infecciones asociadas a las quemaduras, pero aún permanece poco clara la validez de estas conductas¹.

Esta revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la bibliografía referida al uso de antibióticos profilácticos en niños quemados

Se realizó la búsqueda en las bases de datos computarizadas (PubMed, Lilacs) utilizando como

palabras claves "burn injury", "antibiotic prophylaxis" y "topical prophylaxis" Se seleccionaron entre los artículos encontrados aquellos que evaluaron el uso de antibióticos sistémicos o tópicos para la prevención de las infecciones en heridas por quemadura. Se clasificaron según el nivel de evidencia. (Tabla 1).

TABLA 1: NIVELES DE EVIDENCIA.

| Nivel de evidencia | Descripción |
|--------------------|---|
| 1 | A Revisión sistemática de estudios "randomizados" controlados con homogeneidad. B Estudio "randomizado" controlado con estrecho intervalo de confianza. C Todos o ninguno ("antes morían y ahora no"). |
| 2 | A Revisión sistemática de cohortes con homogeneidad. B Una cohorte apropiada o un estudio randomizado controlado con algunos problemas metodológicos. C Estudios sobre resultados. Estudios ecológicos. |
| 3 | A Revisión sistemática de estudios casos y controles con homogeneidad. B Un estudio de casos y controles. |
| 4 | Serie de casos o estudios analíticos con problemas metodológicos. |
| 5 | Opinión de expertos sin evaluación crítica. Datos basados en la fisiología. |

Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Se resumen a continuación los principales estudios encontrados:

En un estudio llevado a cabo por Ergün y col, se incluyeron 77 pacientes pediátricos, 47 de los cuales recibieron profilaxis sistémica, y se comparó su evolución con 30 que no la recibieron¹. En este trabajo no se demostró que la profilaxis antibiótica sistémica fuera eficaz en prevenir la infección de la herida. Por el contrario, se relacionó con mayores tasas de infección de la misma (21,3% vs 16,7%, $p < 0,05$), infecciones bacterianas secundarias y mayor estadía hospitalaria. (evidencia 3 c)

Se realizó un estudio de revisión con meta-análisis de trabajos "randomizados" y controlados en el que se comparó el uso de profilaxis antibiótica vs placebo o no tratamiento². Se observó una importante reducción de la mortalidad por todas las causas en cinco trabajos que evaluaban el uso de antibióticos sistémicos profilácticos, dentro de los 4 a 14 días luego de la admisión. En tres de estos trabajos incluidos en el metaanálisis, la resistencia al antibiótico utilizado como profilaxis, se incrementó en forma significativa. Por otro lado, en algunos de ellos se observó una reducción en la tasa de neumonía y de infecciones asociadas a la herida por quemadura. Sin embargo el punto final más estudiado fue el de reducción de mortalidad con la implementación de profilaxis (nivel de evidencia 2a). Pero al analizar la calidad de cada uno de los trabajos incluidos en el mismo, surgen algunos comentarios: al incluir estudios realizados a partir de 1968 la fuerza de las conclusiones en el contexto del avance actual del soporte vital de estos pacientes se relativiza; la metodología utilizada para la randomización de los pacientes no fue adecuada en algunos estudios incluidos^{3,4,5} y el tipo de antibióticos empleados no fue uniforme.

Otro punto de controversia en el caso de la profilaxis antibiótica es su uso previo a procedimientos quirúrgicos, ya que podría plantearse que pudiera ser beneficioso debido a que estos procedimientos se encuentran asociados a bacteriemias transitorias, con la consiguiente infección de la herida y del injerto de piel.

En un estudio prospectivo realizado por Mozingo y col sobre 19 pacientes adultos quemados (edad media 42,8 años) con una media de superficie corporal quemada mayor del 50% se obtuvo una tasa de bacteriemia del 12,5% luego de la manipulación quirúrgica de la herida⁶. Esta bacteriemia no pudo predecirse en estos pacientes ni a través del estudio histológico ni por el cultivo de la biopsia de la piel. Este trabajo tuvo menor incidencia de bacteriemia posdesbridamiento que en series de casos anteriores, en los cuales se informó que puede ser entre el 20,6 y el 46% de

los pacientes⁷. Con estos hallazgos los autores sugieren realizar profilaxis prequirúrgica en aquellos pacientes con más del 40% de superficie corporal quemada, sobre todo luego de los primeros diez días posquemadura, ya que la incidencia de bacteriemia asociada al procedimiento quirúrgico se relacionó directamente al porcentaje de superficie corporal quemada. (nivel de evidencia 2b).

Rodgers y col. realizaron un estudio "randomizado" prospectivo controlado con placebo en 22 pacientes pediátricos para valorar el uso de profilaxis prequirúrgica. Sus hallazgos fueron que el uso de antibióticos perioperatorios no resultaba beneficioso en niños con menos, ni con más de 35% de superficie corporal quemada para reducir las complicaciones infecciosas posteriores. (nivel de evidencia 1b)⁸.

Otro estudio prospectivo "randomizado" controlado con placebo realizado en adultos, en nuestro país por Ramos y col demostró que la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica podría ser útil para mejorar la tasa de supervivencia de los autoinjertos. En este estudio se observó un 23% de pérdida parcial de injertos en el grupo que recibió profilaxis antibiótica vs. 50% en el grupo control que no recibió antibióticos ($p < 0,01$)⁹. (nivel de evidencia 1b).

Otro punto de discusión es que la profilaxis antibiótica puede no ser útil porque los antibióticos utilizados no alcanzan una concentración adecuada en estos pacientes.

Dalley y colaboradores estudiaron las concentraciones plasmáticas de cefalotina y piperacilina-tazobactam durante la escarectomía. Se observó que la concentración plasmática de dichos antibióticos luego de una única dosis prequirúrgica se encontraba por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) bacteriana. El tiempo que los antibióticos beta-lactámicos deben encontrarse en concentraciones por encima de la concentración inhibitoria mínima para el microorganismo infectante debe ser superior al 40-60% del intervalo interdosis y en el caso de pacientes inmunosuprimidos, debe ser superior al 100%. Por ello, en cirugías prolongadas, algunos autores recomiendan repetir la dosis del antibiótico para lograr una máxima efectividad¹⁰. (nivel de evidencia 4)

En un artículo de revisión Chipp y col. concluyeron que parecería no haber un rol para la profilaxis antibiótica en pacientes adultos con quemadura salvo en la escisión o manipulación del tejido quemado que podría desencadenar bacteriemia secundaria. Sin embargo en los pacientes pediátricos la indicación es menos clara y la evidencia a favor o en contra de esta indicación es muy limitada¹¹.

Se resumen en la Tabla 2 los principales trabajos con su nivel de evidencia.

TABLA 2: PROFILAXIS ANTIBACTERIANA: RECOPIACIÓN DE TRABAJOS SOBRE ANTIBIÓTICOS DE USO SISTÉMICO Y SU NIVEL DE EVIDENCIA.

| Estudio | Objetivos | Diseño | Pacientes (n) | Conclusiones | Evidencia |
|----------------------|---|---|---|---|-----------|
| Rodgers y col.8 1997 | Utilidad de la profilaxis antibiótica sistémica para prevenir las infecciones de la herida. | Randomizado. Controlado. | 22 niños | El uso de antibióticos preoperatorios no previno la infección de las heridas. | 1 b |
| Mozingo y col.6 1997 | Evaluar la tasa de bacteriemia luego de la manipulación de la herida. | Prospectivo. No controlado | 19 pacientes adultos. Quemadura mayor 50% | La incidencia de bacteriemia se asocia directamente al porcentaje de superficie quemada. Se encontró menor tasa de bacteriemia que en otras series. | 2 b |
| Ergün y col.1 2004 | Comparar la evolución de pacientes con y sin profilaxis. | Retrospectivo. Controlado | 47 pacientes con profilaxis vs 30 sin antibiótico | No se demostró utilidad del uso de antibióticos en prevenir las infecciones. | 3 c |
| Ramos y col.9 2008 | Evaluar la sobrevida de los injertos en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica quirúrgica. | Prospectivo. Randomizado. Controlado con placebo | 77 adultos | Mejor sobrevida de los injertos en pacientes que recibieron profilaxis antibiótica. (50% vs 23%). | 1 b |
| Avni y col.2 2010 | Impacto del uso de antibióticos tópicos y sistémicos vs placebo | Metaanálisis de estudios randomizados y semi-randomizados | 17 estudios. 1113 pacientes | Reducción de la mortalidad Aumento de la resistencia al antibiótico utilizado en la profilaxis | 2 a |

CONCLUSIONES

- La administración de antibióticos sistémicos como profilaxis no se encuentra actualmente avalada por un alto nivel de evidencia, por lo que se requiere la realización de estudios controlados randomizados para validar su uso.
- La administración profiláctica de antibióticos sistémicos en pacientes quemados no está recomendada rutinariamente y debería ser utilizada solamente en forma selectiva y por un corto período de tiempo cuando se realicen procedimientos quirúrgicos prolongados y de escisión como prevención de bacteriemia secundaria.

Por el contrario el uso de antibióticos en forma indiscriminada puede aumentar las tasas de infecciones, promover el desarrollo de infecciones secundarias, causar diarrea asociada con antibióticos e incrementar la resistencia bacteriana a una amplia variedad de antibióticos¹².

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO TOPICO EN NIÑOS QUEMADOS

En el niño quemado ¿es útil el uso de antibióticos tópicos para disminuir la infección de la herida por quemadura?

Tratamiento tópico

El tratamiento de las quemaduras con agentes locales es más difundido que el uso de antibióticos sistémicos. Los diferentes agentes tópicos,

junto con el desbridamiento quirúrgico precoz, han logrado disminuir la morbimortalidad de pacientes con quemaduras severas (parcial o full – thickness)¹³.

Se describieron diferentes agentes tópicos para el tratamiento de las heridas por quemadura. La evidencia sobre su utilidad en la prevención de las infecciones en las quemaduras es escasa, pero su utilización es muy extendida.

Tipos de antibióticos tópicos

- Agentes tópicos basados en plata
 - Sulfadiazina de plata: se utiliza para la cobertura de quemaduras de mayor profundidad. Hay series de casos que reportan su uso. Principalmente deben tenerse presentes sus efectos adversos hematológicos.
 - Sulfadiazina de plata asociada a nitrato de cerio: su utilidad fue estudiada por Gracia y col. en 30 pacientes, controlado con 30 pacientes en los que se empleó sólo sulfadiazina de plata. El estudio encontró que en los pacientes del primer grupo las heridas curaban 8 días antes que las del control y que permanecían menos tiempo internados (23 vs. 30 días). No se encontraron diferencias con la tasa de infección relacionada a la quemadura ni de sepsis (nivel de evidencia 1b)¹⁴. Sin embargo también se describió la disminución de la colonización bacteriana con utilización del nitrato de cerio

en diferentes unidades de quemados¹⁵. (nivel de evidencia 5)

- Otros agentes tópicos
 - Acetato de mafenida: Su impacto en el pronóstico fue evaluado en forma retrospectiva en el Centro de Quemados de la Armada de Estados Unidos. Se comparó la mortalidad durante 1950-63 (sin antimicrobiano tópico) y 1964-68 (utilizando acetato de mafenida en forma sistemática). El análisis de regresión logística demostró una disminución del 10% en la mortalidad en aquellos pacientes quemados con más de 40% superficie corporal, y menos de 79%. No hubo diferencias en los quemados con menos del 40% de superficie comprometida ni cuando la superficie era mayor al 80%.(nivel de evidencia 3b)¹⁶.
 - Bacitracina: En 1996 se realizó un estudio randomizado controlado doble ciego en 1249 quemados moderados-graves. Un grupo recibió bacitracina y otro grupo una crema a base de petróleo blanco (petroleum white). No se encontraron diferencias a las 4 semanas en el porcentaje de curación de las heridas ni en la tasa de infecciones en ambos grupos. (nivel de evidencia 1b) Llamativamente el grupo que utilizó crema a base de petróleo tuvo mayor tasa de infecciones por *Staphylococcus aureus*¹⁷.
 - Framicetina vs sulfadiazina de plata: En un estudio abierto randomizado se comparó la evolución de 20 pacientes en los que se utilizó framycetina 1% (Framycetine) vs 20 pacientes con tratamiento local con sulfadiazina de plata. Ambos grupos fueron evaluados al día 4 y 7 y no se observaron diferencias en el recuento de colonias bacterianas en las biopsias obtenidas.(nivel de evidencia 1b)¹⁸.
 - Mupirocina: Tiene una actividad inhibitoria potente contra cocos gram-positivos de la microbiota de la piel como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* incluyendo a las cepas meticilino resistentes. Sus desventajas: son que retarda la cicatrización de las heridas, favorece el desarrollo de gérmenes resistentes y la potencial absorción de polietilenglicol. Ha sido estudiada en serie de casos.
 - Nistatina: tiene un efecto antifúngico potente y a bajas concentraciones inhibe el crecimiento de *Candida albicans*, pero se requieren mayores concentraciones para inhibir a otras especies de *Candida* y otros hongos.
 - Se describe también el uso de polimixina tópica, neomicina, clorhexidina e iodopovi-

dona en el tratamiento local de las heridas por quemaduras con resultados variables.

- Agentes tópicos de uso rural:
 - Se describieron series de casos en Gambia que presentaron una evolución favorable con la utilización de Carica papaya para cubrir las heridas por quemadura (nivel de evidencia 4)¹⁹. También se estudió la utilidad de la miel sin procesar en el tratamiento tópico comparado con la sulfadiazina de plata y se obtuvo una reepitelización más rápida en aquellos casos en los que se utilizó la miel (100% vs. 84% en el día 21)²⁰ (nivel de evidencia 3b).
- Uso de cloroxidante electrolítico en solución hipertónica de cloruro de sodio (Amuchina) ®
 - Características y propiedades:
 - * Es un producto que se obtiene a partir de la electrólisis parcial de una solución concentrada de cloruro de sodio (NaCl) evitando la presencia de soda cáustica (hidróxido de sodio, NaOH) en el producto final. Tiene un pH menos alcalino que las soluciones de hipoclorito por lo que daña menos los tejidos.
 - * Es un producto que no produce lesión química, ni se absorbe por piel, su inhalación no tiene efectos y no se ha encontrado que su ingestión (en dosis bajas) cause daños.
 - * Tiene amplio espectro bactericida, tanto para gram-positivos como para bacilos gram-negativos, virus y esporas. (Tabla 3).

TABLA 3: ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE CLOROXIDANTE ELECTROLITICO EN SOLUCION HIPERTONICA DE CLORURO DE SODIO.

| Agente infeccioso | Concentración de Amuchina (%) | Tiempo (min.) |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 | 1 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 5 | 0,25 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 2 | < 0,25 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 0,5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 1 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 2 | 0,25 |
| <i>Salmonella Typhi</i> | 2 | 0,5 |
| <i>Bacillus subtilis</i> | 2 | 0,5 |
| <i>Bacillus cereus</i> | 2 | 0,25 |
| <i>Candida albicans</i> | 5 | 3 |
| <i>Trichosporon beigeli</i> | 5 | 3 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 5 | 1 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 5 | 1 |
| Hepatitis B | 5 | 1 |
| HIV | 2 | 0,25 |
| Herpes | 10 | 10 |

TABLA 4: PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES DE USO TOPICO MAS USADOS.

| Agente | Penetración de escara | Actividad antibacteriana | Toxicidad |
|-----------------------|-----------------------|--|--|
| Sulfadiazina de plata | No | Bactericida contra bacilos aerobios gram-negativos, Pseudomonas aeruginosa y ciertos hongos. | Leucopenia |
| Acetato de mafenida | Limitada | Amplio espectro contra bacilos aerobios gram-negativos, Pseudomonas aeruginosa, anaerobios. | Acidosis metabólica |
| Nitrato de plata | No | Bacteriostático contra bacilos aerobios gram-negativos, Pseudomonas aeruginosa. Limitada acción antifúngica. | Alteraciones electrolíticas |
| Amuchina® | No | Amplio espectro contra bacilos gram-negativos, cocos gram-positivos, hongos y virus | A altas concentraciones daña los tejidos |

TABLA 5: PROFILAXIS ANTIMICROBIANA TÓPICA: RECOPIACIÓN DE TRABAJOS SOBRE AGENTES DE USO TÓPICO Y NIVEL DE EVIDENCIA.

| Estudio | Objetivos | Diseño | Pacientes (n) | Conclusiones | Evidencia |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|---|--|-----------|
| Gracia ¹⁴ 2001 | Comparar la utilidad de la sulfadiazina de plata vs nitrato de cerio asociado a sulfadiazina de plata. | Prospectivo. Comparativo. | 60 adultos. | Los pacientes con nitrato de cerio permanecían internados menos tiempo, y curaban antes las heridas. No hubo diferencias en las tasas de infección de las heridas. | 1 b |
| Brown y col ¹⁸ 2004 | Evaluar la mortalidad en los pacientes que recibieron acetato mafenida tópico con aquellos que no. | Análisis retrospectivo. | Tasa de mortalidad en adultos internados en centro de quemados de la Armada de Estados Unidos | Disminución en el 10% de la mortalidad en pacientes con quemaduras ente el 40 y 79% de superficie quemada. | 3 b |
| Smack y col ¹⁷ 1996 | Utilidad de la bacitracina vs petróleo blanco en los pacientes quemados graves en la velocidad de curación de las heridas e infecciones. | Randomizado controlado doble ciego. | 1249 pacientes quemados moderados-graves. | No se encontraron diferencias entre los 2 grupos a las 4 semanas. | 1 b |
| Ahuja y col. ¹⁸ 2009 | Comparar la evolución de las heridas en los pacientes que recibieron tratamiento tópico con Framicetina vs Sulfadiazina de plata. | Abierto, "randomizado" | 20 pacientes con tratamiento local con framicitina 1% vs 20 pacientes con sulfadiazina de plata | No hubo diferencias en las biopsias y cultivos obtenidos a los días 4 y 7 post quemadura. | 1 b |
| Mian y col. ²¹ 1991 | Incidencia de sepsis en pacientes quemados en los que se utilizo AmuchinaR vs sulfadiazina de plata. | Abierto, prospectivo. | 10 pacientes con Amuchina® vs 10 pacientes con sulfadiazina de plata | El grupo que recibió Amuchina® como tratamiento tópico presentó menos síntomas sistémicos y más rápida granulación de las heridas que el que recibió sulfadiazina de plata | 4 |

Estudiado inicialmente para su uso como desinfectante de frutas, verduras y biberones, se utiliza actualmente para prevenir las infecciones asociadas a la diálisis peritoneal.

Existen reportes del uso de Amuchina® para el tratamiento local de las heridas por quemadura²¹. En el Centro de Quemados de la Universidad de

Pisa se comparó la incidencia de sepsis, granulación de las heridas y síntomas sistémicos de infección en 10 pacientes quemados en los que se empleó amuchina vs 10 pacientes tratados con sulfadiazina de plata 1%. El grupo que recibió Amuchina® presentó mejor evolución (nivel de evidencia 4).

La antisepsia de la piel de pacientes quemados

puede ser segura y efectiva (nivel de evidencia 4). Su potencia antimicrobiana se debe al cloro (de amplio espectro, rapidez y poder bactericida). Se requiere la realización de más trabajos randomizados y un mayor número de pacientes para sacar conclusiones válidas.

Antibióticos tópicos: conclusiones

Está demostrado que la aplicación de un agente tópico antimicrobiano reduce sustancialmente el inóculo bacteriano en la superficie de la herida y el riesgo de infección. Los agentes que se utilizan con mayor frecuencia son: sulfadiazina de plata, acetato de mafenida y nitrato de plata.

Sin embargo se requieren estudios a larga escala en la población pediátrica para validar los beneficios del tratamiento tópico en la prevención de infección.

El uso de estos agentes se encuentra resumido en las Tablas 4 y 5.

REFERENCIAS

1. Ergün O, Celik A, Ergün G et al. Prophylactic antibiotic use in pediatric burn unit. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2004;14: 422-6.
2. Avni T, Levcovich A, Ad-El D et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *Brit. J. Med.* 2010; 340:241-5.
3. Alexander JW, MacMillan BG. Lack of beneficial effects of restricted prophylactic antibiotics for debridement and/or grafting of seriously burned patients. *Bull Clin Rev Burn Injuries.* 1984; 1:20.
4. Desai MH, Rutan RL, Heggors JP et al. The role of gentamicin iontophoresis in the treatment of burned ears. *J. Burn Care Rehabil.* 1991;12:521-4.
5. Levine BA, Petroff PA, Slade CL et al. Prospective trials of dexamethasone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient. *J. Trauma* 1978;18:188-93.
6. Mozigo DW, McManus AT, Kim SH et al. Incidence of bacteremia after burn wound manipulation in the early post-burn period. *J. Trauma* 1997, 42:1006-10.
7. Sasaki TM, Welch GW, Herndon DN, et al. Burn wound manipulation-induced bacteremia. *J. Trauma.* 1979;19:46-7.
8. Rodgers GJ, Fisher MC, Lo A et al, Study of antibiotic prophylaxis during burn wound debridement in children. *Burn Care Rehabil.* 1997;18:342-6.
9. Ramos G, Resta M, Machare Delgado E et al. Systemic perioperative antibiotic prophylaxis may improve skin autograft survival in patients with acute burns. *J. Burn Care Res.* 2008; 29:917-23.
10. Dalley AJ, Lipman J, Deans J et al. Inadequate antimicrobial prophylaxis during surgery: a study of β -lactam levels during burn debridement. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; (60):166-9.
11. Chipp E, Milner CS, Blackburn AV. Sepsis in burns. *Ann. Plast. Surg.* 2010;65: 228-36.
12. Church D, Elsayed S, Reid O et al. Burn wound infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19:403-34.
13. Murphy KD, Lee JO, Herndon DN. Current pharmacotherapy for the treatment of severe burns. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003; 4:369-84.
14. Gracia CC. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulphadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns* 2001; 27: 67-74.
15. Garner JP, Heppell PS. Cerium nitrate in the management of burns. *Burns* 2005; 31:539-47.
16. Brown TP, Cancio LC, McManus AT et al. Survival benefit conferred by topical antimicrobial preparations in burn patients: a historical perspective. *J. Trauma* 2004; 56:863-6.
17. Smack DP, Harrington AC, Dunn C et al. Infection and allergy incidence in ambulatory surgery patients using white petrolatum vs bacitracin ointment. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; S 25; 276:972-7.
18. Ahuja RB, Gupta A, Gur R. A prospective double blinded comparative analysis of framycetin and silver sulphadiazine as topical agents for burns: a pilot study. *Burns* 2009;35:672-6.
19. Starley IF, Mohammed P, Schneider G et al. The treatment of paediatric burns using topical papaya. *Burns.*1999;25:636-9.
20. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulphadiazine. *Burns* 1998; 24:157-61.
21. Mian EU, Gianfaldoni R, Mian M. Topical treatment of burn wounds with chloroxidating solution and silver sulfadiazine: a comparative study. *Drugs Exp Clin Res.* 1991; 17:243-52.