

Revisión sistemática: ¿Cuál es el agente tópico más eficaz en la prevención de infecciones en el paciente quemado?

Systematic review: Which topical agent is more efficacious in prevention of infections in burn patients?

Dra. María Teresa Rosanova^a, Dr. Daniel Stambouliau^b y Dr. Roberto Ledec^c

RESUMEN

Los agentes tópicos son ampliamente utilizados en el cuidado de los pacientes quemados. Con el objetivo de evaluar la eficacia comparativa entre diferentes agentes tópicos habitualmente utilizados para la prevención de infecciones, llevamos a cabo una revisión sistemática.

Material y métodos. La búsqueda bibliográfica se realizó en la base Medline. Las palabras clave utilizadas, fueron: *burn* or scald* AND anti-bacterial or antibiotic* AND topic* AND therap* or prophylax**. Solamente se incluyeron estudios con asignación aleatorizada o cuasi-aleatorizada de las intervenciones y cuya variable principal fuera la presencia de infección local y/o sepsis. **Resultados.** La búsqueda inicial detectó 457 artículos, de los cuales se seleccionaron 14 para su evaluación final, disponiendo del texto de 11 de ellos.

Conclusiones. Las evidencias halladas sobre el tema fueron de calidad científica moderada. No se identificaron evidencias que demostraran la superioridad de alguno de los agentes tópicos sobre otros para reducir la infección o la sepsis en el paciente quemado.

Palabras clave: agentes tópicos, quemados, infecciones.

SUMMARY

Topical agents are often used in burn patients; however the efficacy to prevent local infections and or sepsis had not been clearly established in high level evidence studies. With the aim to evaluate the comparative efficacy between different topical agents we performed this systematic review.

Material and methods. Data source was Medline. MESH terms were: (*burn* or scald**) AND (*antibacterial or antibiotic**) AND (*topic**) AND (*therap* or prophylax**). Randomized and quasi randomized clinical trials, with a primary outcome of infections and or sepsis were included. Each study was scored and classified for methodological key issues according to level of evidence. **Results.** The search identified 457 studies of which 14 were eligible for inclusion and full text was available for 11 of them.

Conclusion. Our review does not support differences in efficacy of topical agents to reduce sepsis and or local infections in burn patients.

Key words: topical agents, burn, infections.

INTRODUCCIÓN

Según algunos autores, los agentes tópicos junto con el desbridamiento quirúrgico temprano han logrado disminuir la morbilidad de pacientes con quemaduras graves.¹⁻³

Cuando el tejido quemado se coloniza, la cicatrización se enlentece porque la presencia de bacterias produce una respuesta inflamatoria exagerada y deletérea que entorpece la cicatrización de la herida y favorece la infección.²⁻⁴

Los objetivos de utilizar agentes antimicrobianos tópicos son evitar la colonización bacteriana y favorecer la cicatrización temprana de la herida al reducir la posibilidad de infección. Sin embargo, su eficacia no ha sido establecida fehacientemente en estudios controlados. La evidencia sobre su utilidad para prevenir infecciones en las quemaduras es escasa, pero su utilización muy extendida. Por ello, surge el interrogatorio ¿cuál agente tópico antiinfeccioso es más eficaz para la prevención de infecciones en el manejo de las quemaduras?

Para responderlo se decidió llevar a cabo una revisión sistemática de la bibliografía biomédica, pero como existe una amplia diversidad de agentes tópicos antiinfecciosos en la práctica clínica, consideramos que podía resultar de interés presentar previamente una breve descripción sobre ellos.¹

Compuestos con plata

Sulfadiazina de plata al 1%: Su mecanismo de acción no está claro. Es bactericida contra bacilos aerobios gramnegativos y puede ser eficaz

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

b. Fundación Centro de Estudios Infectológicos.

c. Instituto Argentino de Medicina Basada en la Evidencia.

Correspondencia:
Dra. María Teresa Rosanova:
margris2@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2012
Aceptado: 11-4-2012

frente a hongos. No penetra adecuadamente en la escara y su efecto adverso más destacado es la posibilidad de leucopenia y, raramente, desarrollar reacciones cutáneas. En algunos trabajos se ha demostrado que dificulta la cicatrización por su toxicidad sobre los queratinocitos y fibroblastos.¹ Este agente puede estar asociado a nitrato de cerio,^{4,6} pero solo o combinado, no debe ser usado en pacientes con alergia a las sulfas. Debido a que las sulfas pueden producir ictericia de ganglios de la base (kernicterus), se desaconseja su empleo en menores de 2 meses y embarazadas.

Existen otros métodos para su aplicación, como los apósitos embebidos (Acticoat®, entre otros), que tienen la ventaja de poder ser recambiados cada 24 h.

Nitrato de plata: Se usa en solución al 0,5%. Es bactericida y no penetra en la escara. Debe aplicarse cada 2-3 h y en grandes superficies puede causar intensos trastornos electrolíticos y producir hiperpigmentación en la zona empleada.⁷

Se ha visto, en algunos centros de grandes quemados, el desarrollo de resistencia secundaria a las formulaciones con plata después de su uso prolongado.⁸

Agentes antibióticos de uso local

Acetato de mafenida al 0,5%: Es un antibiótico local bacteriostático con amplio espectro contra bacilos aerobios gramnegativos y anaerobios, pero no actúa sobre hongos. Su efecto adverso más importante es el posible desarrollo de acidosis metabólica. Al igual que la sulfadiazina, puede retardar la cicatrización por el mismo mecanismo. Tiene la mejor penetración en la escara.

Su desventaja es que produce dolor en el sitio de aplicación. Debido a su corta semivida debe aplicarse cada 12 h.^{1,9}

Bacitracina: Es un antibiótico polipeptídico, de uso local, en una base de petróleo. Es eficaz frente a cocos y bacilos grampositivos. Su modo de acción es por inhibición de la síntesis de la pared microbiana.^{1,10}

Framicetina: Se trata de una sal sulfatada de neomicina B que es bactericida y activa frente a cocos grampositivos y bacilos gramnegativos.

Otros agentes, que se han usado en el tratamiento local de las heridas por quemaduras con resultados variables, son: polimixina, neomicina sola o combinada con bacitracina, y la mupirocina.

Agentes desinfectantes

Cloroxidante electrolítico en solución hipertónica de cloruro de sodio (Amuchina®): inicialmente se lo

empleó como desinfectante de frutas, verduras y biberones, en la actualidad se utiliza para prevenir las infecciones asociadas a quemaduras, pero los datos son escasos.¹¹ Tiene amplio espectro contra bacilos gramnegativos, cocos positivos, hongos y virus. Existen comunicaciones de su uso para el tratamiento local de las heridas por quemadura.¹¹

Clorhexidina e iodopovidona se encuentran dentro de este grupo.

Agentes tópicos naturales

Miel: Es una sustancia no tóxica y no irritante. En países en desarrollo ha sido empleada en quemaduras superficiales e intermedias; reduce el inóculo bacteriano y favorece la granulación de las heridas por quemadura.^{12,13}

Papaya carica: Se han descrito casuísticas en las que se la utilizó para cubrir las heridas por quemadura, con una evolución favorable.¹⁴

Objetivo de la revisión

Evaluar la eficacia comparativa de los agentes tópicos más frecuentemente utilizados en la prevención de la infección en quemados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

- Estudios clínicos aleatorizados o cuasi-aleatorizados (niveles de evidencia 1b o 2a, según la clasificación del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia, Universidad de Oxford, RU);
- que incluyeran solamente pacientes quemados sin infección al inicio;
- que compararan la eficacia entre agentes tópicos;
- que tuvieran como variable principal el desarrollo de infección y/o sepsis y/o el tiempo de la reepitelialización de la quemadura; y/o la pérdida de injerto;
- presentar al menos el resumen en castellano o inglés.

Criterios de exclusión

- Pérdida de más del 20% de los participantes en alguno de los grupos;
- estudios descriptivos de cualquier tipo o artículos de opinión, cohorte o casos y controles;
- que se utilizaran agentes tópicos en patologías no relacionadas con quemaduras.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sensible de la bibliografía el día 18 de noviembre de 2011, en las bases de datos computarizadas (PUBMED) utilizando

como palabras claves (*burn* or scald**) AND (*antibacterial or antibiotic**) AND (*topic**) AND (*therap* or prophylax**). Se recuperaron 457 citas, de las cuales 400 fueron descartadas por no estar relacionado el uso del agente tópico con quemaduras, ser informes de casos, o los agentes tópicos ser mencionados como parte del tratamiento pero no investigando su rol, o se trataba de estudios experimentales básicos o *in vitro*. Las citas bibliográficas de las revisiones sistemáticas halladas aportaron otros 4 artículos.

RESULTADOS

Se seleccionaron 14 artículos para su evaluación final y se dispuso del texto de 11 de ellos.

Estudios excluidos

Brown y cols.,⁹ estudiaron la mafenida y su impacto en la reducción de la mortalidad.

Mian y cols., compararon la incidencia de sepsis, granulación de las heridas en una serie de 20 casos, en los que se empleó Amuchina® comparado con sulfadiazina de plata. Ninguno de ellos era un estudio aleatorizado o cuasi-aleatorizado. También se excluyó un estudio por no presentar un resumen en castellano o inglés; dos, por ser estudios experimentales en ratas y 5 por tratarse de revisiones.

Estudios incluidos

Estudios que comparaban agentes tópicos con plata contra otros

De Gracia y cols.,⁴ en un estudio aleatorizado abierto que asignó el tratamiento de acuerdo con una secuencia preestablecida (nivel de evidencia 2a), compararon 30 pacientes tratados con sulfadiazina de plata más cerio-nitrato contra 30 pacientes en los que sólo se empleó sulfadiazina de plata. Los pacientes ingresados eran mayores de 4 meses de edad, con un área quemada >15% de la superficie corporal y admitidos dentro de las 24 h de la lesión. Las variables predeterminadas principales fueron la cicatrización de la herida y el desarrollo o no de sepsis. El estudio concluyó que los pacientes del grupo tratado con sulfadiazina de plata más cerio-nitrato curaban las heridas 8 días antes que los tratados sólo con sulfadiazina de plata y que, además, permanecían menos tiempo internados (23 contra 30 días). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas con la tasa de infección relacionada con la quemadura ni de sepsis.

Ahuja y cols.,⁶ en un estudio en niños y adultos, a doble ciego y cuasi-aleatorizado, que asignó

los tratamientos por extracción de bolillas (nivel de evidencia 2a), comparó la evolución de 20 pacientes con quemaduras de entre el 15-40% de superficie corporal, en los que utilizó frameticina 1% en crema contra 20 pacientes con sulfadiazina de plata. La variable principal fue el recuento bacteriano en la herida de la quemadura los días 4 y 7 en ambos grupos. Los 2 grupos fueron semejantes en edad y en el porcentaje de superficie corporal quemada (26% y 28,5% para frameticina y sulfadiazina de plata, respectivamente). No observaron diferencias en el recuento de colonias en las biopsias obtenidas los días 4 y 7.

Liao y cols.,⁷ realizaron un estudio en niños y adultos, multicéntrico y aleatorizado, en 120 pacientes (80 con quemaduras superficial o intermedia, A y AB, y 40 con quemaduras profundas, B o "espesor completo"). Los pacientes fueron aleatorizados (el resumen no explicita el método aplicado) para recibir nitrato de plata o sulfadiazina de plata (nivel de evidencia 2a). El grupo con nitrato de plata presentó el mismo efecto antibacteriano que el de sulfadiazina de plata. Como el artículo está en idioma chino sólo se dispuso del resumen.

Muangman y cols.,⁸ compararon, aparentemente en forma cuasi-aleatorizada (nivel de evidencia 2b), la eficacia de un apósito con sulfadiazina de plata contra sulfadiazina de plata al 1%, en quemaduras superficiales e intermedias de menos del 25% de la superficie corporal. Los pacientes, niños y adultos, fueron divididos en 2 grupos de 25 cada uno de semejante edad, porcentaje de superficie corporal y etiología de la quemadura. De los 50 pacientes, 7 (28%) desarrollaron infección, sin detectarse diferencias significativas entre los grupos. Este artículo también está publicado en chino, por lo que se trabajó con el resumen.

Estudios que comparaban agentes tópicos con placebo

Livingston y cols.,¹⁰ realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado (el resumen no explicita el método de asignación empleado) en 52 pacientes, niños y adultos, a los que se les realizó escarotomía tangencial e injerto al ingreso (nivel de evidencia 2b). Compararon la eficacia de 2 agentes tópicos: nitrato de plata al 0,5% y neomicina (1g/L) más bacitracina (50 000 U/L) contra solución de Ringer lactato (que actuó como placebo), para la prevención de la pérdida del injerto secundaria a infección. En 17 (33%) pacientes se observó la pérdida del injerto, que se adjudicó a la infección en 16. En pacientes con menos del 20% de la superficie quemada, la pérdida del injerto no

fue un problema relevante. El uso de cualquiera de los 2 antimicrobianos resultó en menor pérdida del injerto en los pacientes de 20-40% o más de superficie quemada: 1 de 14 pacientes contra 4 de 6 con Ringer lactato ($p < 0,05$). En pacientes con más de 40% de superficie quemada, el 67% tuvo pérdida del injerto independientemente del agente tópico empleado y padecieron infecciones, por gérmenes resistentes u hongos, el 50% del grupo con Ringer lactato y todo el grupo de bacitracina más neomicina. Concluyen que, en pacientes con superficie quemada del 20-40%, los antibióticos tópicos son eficaces para reducir la pérdida del injerto por infección y que la neomicina y la bacitracina inducen a la resistencia antibiótica, mientras que el nitrato de plata no lo hace. Sólo se dispuso del resumen.

Estudios que utilizaron antibióticos de uso sistémico en forma tópica comparados con agentes con plata

Snelling y cols.¹⁵ realizaron un estudio aleatorizado con asignación de tratamientos mediante el sistema de números pares-impares efectuado a la admisión (nivel de evidencia 2a). Incluyeron 71 pacientes, entre niños y adultos, y compararon sulfadiazina de plata 1% contra gentamicina 0,1% para prevenir colonización bacteriana y sepsis. Los pacientes debían padecer quemaduras con 24 h de evolución y con más del 10% de superficie corporal afectada. Los niños y adultos fueron divididos en 2 grupos: con quemaduras del 11-40% e igual o mayor al 41%. Los pacientes con números impares eran tratados con sulfadiazina de plata (38 pacientes) y los pares con gentamicina tópica (33 pacientes). *Pseudomonas aeruginosa* colonizó las quemaduras del 37% de 38 pacientes tratados con sulfadiazina y del 30% de los 33 pacientes tratados con gentamicina, de los cuales el 21% tuvo colonización de la quemadura con el mismo germen, pero resistente a gentamicina. La emergencia de resistencia justificó la suspensión de la profilaxis con gentamicina.

Estudios con agentes tópicos naturales comparados con agentes con plata

Malik y cols.,¹² estudiaron la utilidad de la miel sin procesar en el tratamiento tópico de quemaduras de menos del 40% de la superficie corporal. No aclaran el método de aleatorización empleado (nivel de evidencia 2a). Los pacientes debían presentar dos segmentos corporales iguales contralaterales (por ejemplo: ambas manos, lado derecho e izquierdo de abdomen) afectados por quemaduras de segundo grado y se les asignaba una interven-

ción a cada segmento. Incluyeron 150 pacientes de todas las edades. Las intervenciones fueron la aplicación tópica de miel o de sulfadiazina de plata. Se obtuvo una reepitelización más rápida en aquellos sitios en los que se utilizó miel (13,47 días $\pm$ 4,06 contra 15,62 $\pm$ 4,4 días; $p < 0,0001$).

Subrahmanyam,¹³ en un estudio aleatorizado (el método de aleatorización no está especificado; nivel de evidencia 2a), estudió 50 pacientes, de 3 a 60 años de edad, con menos del 40% de superficie quemada. A 25, les colocó miel y a los otros 25, sulfadiazina de plata. Al día 21 de tratamiento, el 100% de los tratados con miel había cicatrizado pero solo el 84% del otro grupo lo había hecho, datos que fueron confirmados por biopsia de la lesión.

DISCUSIÓN

Numerosos agentes tópicos han sido propuestos y utilizados en el manejo del paciente quemado. Sin embargo, a pesar de su uso masivo, la evidencia de su utilidad en la prevención del riesgo de infección es escasa.¹⁻³

Se ha planteado que la sulfadiazina de plata reduce el inóculo bacteriano, pero son muy escasos los datos que muestran que reduce la incidencia de infección o de sepsis en el quemado. Los escasos estudios citados en esta revisión no sugieren que este agente ejerza un efecto superior frente a otros en la reducción de la infección de la herida o el desarrollo de sepsis.^{4,6-8} La posibilidad de enlentecer el proceso de cicatrización y generar leucopenia reversible debe balancearse al momento de su indicación.

Otro problema por considerar con el uso de antibióticos no absorbibles empleados en forma local es la selección de gérmenes resistentes, tal como se hizo en el trabajo de Livingston y cols.,¹⁰ que informa un alto porcentaje de resistencia en los pacientes en los que se empleó bacitracina más neomicina. Esto alerta sobre la posibilidad de generar resistencia con el uso de antibióticos no absorbibles tópicos.

Los antibióticos sistémicos también se han empleado en forma local, pero Snelling¹⁵ demostró la emergencia de cepas resistentes a gentamicina en el trascurso del tratamiento tópico. Como se trata de un antibiótico empleado por vía sistémica, este hallazgo plantea la necesidad de evitar el uso de antibióticos sistémicos como agentes tópicos, ya que serían luego ineficaces en pacientes que por su gravedad los requirieran en forma sistémica.

La miel se ha utilizado en países en desarrollo.¹²⁻¹⁴ Malik¹² y Subrahmanyam¹³ demostraron la

TABLA 1. Estudios comparativos sobre eficacia del tratamiento tópico en quemados

Estudio	Objetivos	Diseño	Pacientes (n)	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Gracia y cols. 2001 ⁴	Comparar sulfadiazina de plata contra cerio-nitrato asociado a sulfadiazina de plata en la cicatrización de las heridas y el desarrollo de sepsis.	Aleatorizado, abierto	Mayores de 4 meses. 30 pacientes sulfadiazina de plata contra 30 con sulfadiazina de plata más cerio-nitrato.	Los pacientes con cerio-nitrato permanecieron internados (17,2 contra 25,1 días; p: 0,03) y curaban antes las heridas (9,5 días contra 14 días, p: 0,007). No hubo diferencias significativas en las tasas de sepsis (1/30 en grupo con cerio contra 4/30) ni de mortalidad (1/30 cerio contra 4/30).	2a
Ahuja y cols. 2009 ⁶	Comparar el recuento bacteriano al 4 ^{to} y 7 ^{mo} días de evolución de las heridas en pacientes que recibieron frameticina contra sulfadiazina de plata.	Aleatorizado, a doble ciego	20 pacientes niños y adultos con tratamiento local con frameticina 1% contra 20 pacientes con sulfadiazina de plata.	No hubo diferencias en el recuento bacteriano.	2a
Liao y cols. 2006 ⁷	Comparar el tiempo de cicatrización y el efecto antibacteriano con sulfadiazina de plata contra nitrato de plata en quemaduras superficiales e intermedias.	Aleatorizado, multicéntrico	120 pacientes niños y adultos: 60 con sulfadiazina contra 60 con nitrato de plata.	El tiempo de cicatrización en las quemaduras superficiales en el grupo nitrato de plata, fue de 9,5 días $\pm$ 2,7 contra 10,8 $\pm$ 3,4 días en el grupo con sulfadiazina. El porcentaje de tejido cicatrizado al día 7 fue de 77,9 $\pm$ 20,5% con nitrato de plata contra 67,3 $\pm$ 22,6%, con sulfadiazina (p $\leq$ 0,01). En las quemaduras intermedias, el tiempo de cicatrización fue de 21,5 $\pm$ 4,8 días con nitrato de plata contra 23,3 $\pm$ 6,4 días con sulfadiazina (p $\leq$ 0,01). La proporción de cicatrización al día 7 fue de 86,6 $\pm$ 15,9% con nitrato contra 78,5 $\pm$ 17,7% con sulfadiazina (p $\leq$ 0,01).	2a
Muangman P, 2006 ⁸	Comparar la eficacia de sulfadiazina de plata contra Acticoat® en quemaduras superficiales e intermedias de menos del 25% de superficie corporal.	Estudio cuasi-aleatorizado	50 pacientes niños y adultos	No hubo diferencias entre ambos grupos en incidencia de infección o estadía hospitalaria.	2b
Livingston y cols. 1990 ¹⁰	Comparar a nitrato de plata al 0,5% contra neomicina más bacitracina contra Ringer lactato en la pérdida de injertos.	Aleatorizado	52 niños y adultos	Los pacientes con 20-40% o más de superficie quemada perdieron el injerto 1/14 con antibióticos contra 4/6 con Ringer lactato (p < 0,05). En pacientes con >40% de superficie quemada, el 67% tuvo pérdida de injerto independientemente del tópico.	2b

Snelling y cols. 1978 ¹⁵	Comparación de sulfadiazina de plata contra gentamicina en prevenir colonización y sepsis en quemaduras de más del 10% y de 24 h de evolución.	Aleatorizado	71 pacientes, entre niños y adultos	<i>Pseudomonas spp</i> colonizó el tejido en 37% de los 38 pacientes tratados con sulfadiazina y en el 30% de los 33 tratados con gentamicina, siendo el 21% de <i>Pseudomonas spp</i> del grupo gentamicina resistentes.	2a
Malik y cols. 2010 ¹²	Comparar la eficacia de la miel contra sulfadiazina de plata en quemaduras superficiales de <40% de superficie quemada.	Aleatorizado	150 pacientes, entre niños y adultos	El tiempo de reepitelialización fue más rápido en el grupo miel que en el grupo sulfadiazina (13,47 ± 4,06 contra 15,62 ± 4,4 días; p: 0,0001).	2a
Subrahmanyam M. 1998 ¹³	Comparar el tiempo de cicatrización con sulfadiazina de plata contra miel.	El método de aleatorización no fue especificado	50 niños y adultos	El 100% de los pacientes tratados con miel cicatrizaron por el día 21 contra el 84% en el otro grupo (p: 0,01).	2a

reepitelialización más rápida en los sitios en los que se empleaba miel contra aquellos en los que se utilizaba sulfadiazina de plata, pero las quemaduras tratadas eran superficiales o intermedias, no habiéndose empleado en quemaduras profundas. Además, el escaso tamaño muestral en ambos trabajos restaría validez a las conclusiones.

Podemos destacar que esta revisión pone en tela de juicio los criterios de selección de uno u otro agente antiinfeccioso en el tratamiento tópico preventivo de infecciones de la herida por quemadura, ya que la evidencia aquí presentada no es suficiente para definir ventajas contundentes de uno sobre otro.

Debilita las conclusiones que en los estudios disponibles haya existido una gran heterogeneidad de criterios referidos al uso de distintas clases de agentes tópicos, de tipos diferentes de pacientes en cuanto a edad, ya que todos mezclaban niños y adultos, superficie y extensión de la quemadura, de definiciones de las variables predeterminadas ("puntos finales"), así como se revela una notable falta de estudios que evalúen la eficacia de esos agentes contra placebo. Esas fallencias no permitieron realizar un metaanálisis de la presente revisión.

La posibilidad de ciertos agentes de retardar la cicatrización y la posibilidad de generación de microorganismos resistentes es una importante advertencia para considerar.

Se requieren más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con un número adecuado de pacientes para evaluar confiablemente los beneficios del tratamiento tópico en pacientes quemados. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmieri T, Greenhalgh D. Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(8):529-34.

2. Atiyeh B, Costagliola M, Hayeck S, Dibo S. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 2007;33(2):139-48.
3. Mackway-Jones K. Best evidence topic report. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. *Emerg Med J* 2006;23(4):300.
4. de Gracia CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns* 2001;27(2):67-74.
5. Garner JP, Heppell PS. Cerium nitrate in the management of burns. *Burns* 2005;31(5):539-47.
6. 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(5):672-6.
7. Liao ZJ, Huan JN, Lv GZ, Shou YM, Wang ZY. Multicenter clinical study of the effect of silver nitrate ointment on the partial thickness burn wounds. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2006;22(5):359-61.
8. Muangman P, Chuntrasakul C, Silthram S, Suvanchote S, et al. Comparison of efficacy of 1% silver sulfadiazine and Acticoat for treatment of partial thickness burn wounds. *J Med Assoc Thai* 2006;89(7):953-8.
9. Brown TP, Cancio LC, McManus AT, Mason AD Jr. Survival benefit conferred by topical antimicrobial preparations in burn patients: a historical perspective. *J Trauma* 2004;56(4):863-6.
10. Livingston DH, Cryer HG, Miller FB, Malangoni MA, et al. A randomized prospective study of topical antimicrobial agents on skin grafts after thermal injury. *Plast Reconstr Surg* 1990;86(6):1059-64.
11. Mian EU, Gianfaldoni R, Mian M. Topical treatment of burn wounds with chloroxidizing solution and silver sulfadiazine: a comparative study. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17(4):243-52.
12. Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial thickness burns. *Int Wound J* 2010;7(5):413-7.
13. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulphadiazine. *Burns* 1998;24(2):157-61.
14. Starley IF, Mohammed P, Schneider G, Bickler S. The treatment of paediatric burns using topical papaya. *Burns* 1999;25(7):636-9.
15. Snelling CF, Ronald AR, Waters WR, Yaworski DS, et al. Comparison of silver sulfadiazine and gentamicin for topical prophylaxis against burn wound sepsis. *Can Med Assoc J* 1978;119(5):466-70.