



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Nitrato de plata Lápiz/barra
Indicación específica:	Uso común y corriente en el granuloma umbilical del recién nacido
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional Materno Perinatal
Número de casos anuales:	No se indica

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Nitrato de plata
Formulación propuesta para inclusión	Nitrato de plata 50% Lápiz/barra
Verificación de Registro Sanitario¹:	04 registros sanitarios

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2015.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Granuloma umbilical del recién nacido es un hallazgo frecuente, siendo la principal causa de masa umbilical. Se forman en las primeras semanas de vida por el exceso de persistencia de tejido tras la caída del cordón. Corresponde a un pequeño nódulo o excrecencia de tejido friable que persiste luego de la caída del cordón. Aparece en el lecho del ombligo con una superficie lisa o irregular, frecuentemente de color rosado y puede tener secreción, sensibilidad y eritema alrededor de la piel. Su tamaño varía entre 1mm y 1 cm y está conformado por tejido de granulación con fibroblastos y abundantes capilares.²

IV. Tratamiento

INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO³

- Nitrato de plata provoca la destrucción de las células por acción química formándose una capa de tejido muerto o escara. Las sales de plata actúan en dos tiempos. Por una parte, la acción de los iones de plata como precipitantes de las proteínas producen un efecto rápido y por otro lado, el proteinato de plata formado en contacto con los tejidos se solubiliza e ioniza lentamente, produciendo una acción lenta y sostenida. Nitrato de plata también posee una acción antiséptica por su capacidad de destruir los gérmenes infecciosos debido a su acción frente a las proteínas. Esta acción bactericida contribuye a la curación de los procesos cutáneomucosos de origen infeccioso.

SUMARIOS

- UPTODATE⁴.-

El tratamiento más común para granuloma umbilical es 75 % tópica con nitrato de plata. La lesión se trata una vez o dos veces a la semana durante varias semanas, pero por lo general se requieren sólo unas pocas aplicaciones para un tratamiento exitoso. Se debe tener precaución en la aplicación de nitrato de plata, ya que puede causar quemaduras químicas o manchas en la piel circundante.

Aunque los datos son limitados, la crema tópica de clobetasol ha reportado tener éxito en el tratamiento de granuloma umbilical. Sin embargo, existe preocupación con respecto a esta intervención debido a los efectos adversos frecuentes (atrofia de la piel y la hipopigmentación), fracaso de tratamiento y la potencial absorción sistémica. Como resultado se recomienda no utilizar rutinariamente clobetasol tópico hasta que otros estudios han demostrado que es eficaz y seguro.

En los casos que no responden a la aplicación tópica de nitrato de plata, la ligación se puede realizar en el consultorio sin molestias. Antes de la ligación, el ombligo debe ser cuidadosamente examinado para descartar otras causas de masas umbilicales, como pólipo umbilical. El fracaso del tratamiento del granuloma con la ligadura y/o nitrato de plata, debía aumentar la sospecha de que la lesión es en realidad un pólipo umbilical.

² L Araneda, C Astudillo, C Rostion. Patología del ombligo. Revista Pediátrica Electronica . [en línea] 2015, Vol 12, N° 1. ISSN 0718-0918

³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica: NITRATO DE PLATA [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁴ D Palazzi, M Brandt. Care of the umbilicus and management of umbilical disorders. UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

- El Hospital de Niños Royal Children's de Australia⁵, en su guía sobre granuloma umbilical indica que es un condición común que resulta de la infección de bajo grado del muñón umbilical. Se presenta poco después de la separación del cordón umbilical con tejido de granulación friable en la región del ombligo.

La clave del tratamiento es la aplicación anticipada de nitrato de plata tres veces al día, aplicado directamente sobre el tejido de granulación. Proteger la piel circundante con vaselina.

Consultar con el área de cirugía general si no responde con nitrato de plata después de una semana, difusión de eritema alrededor del ombligo o condiciones sospechosas raras.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- T Nielsen. et al,⁶ realizaron un estudio no ciego, randomizado y controlado, con el objetivo de comparar tres tratamientos para el granuloma umbilical: tratamiento estándar tópico con nitrato de plata, crema de clobetasol 0.05% y toallitas con etanol. Un total de 109 bebés fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos, de los cuales 94 lactantes completaron el tratamiento asignado:

30 niños recibieron tratamiento estándar con nitrato de plata (99%)

30 niños recibieron crema de clobetasol tópico 0.05%

34 niños recibieron limpieza con toallitas de etanol (82%)

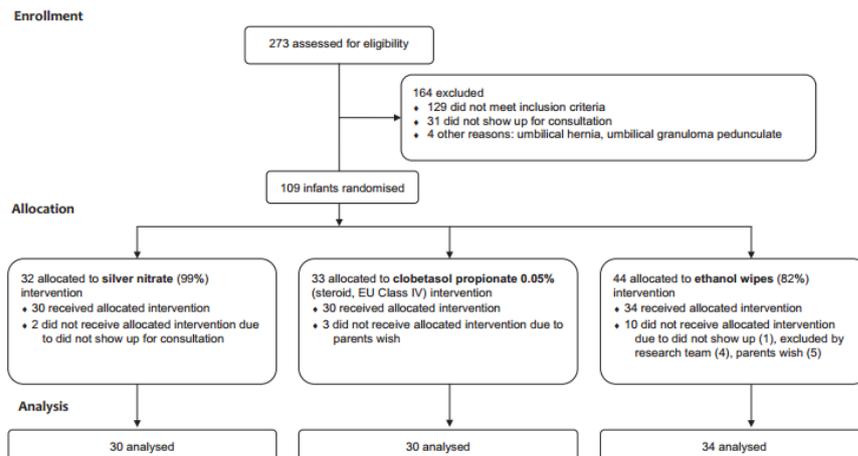


Figure 1 Flow diagram of inclusion, completion and withdrawals.

Los resultados del estudio indican que nitrato de plata y la crema de clobetasol fueron significativamente superiores a las toallitas de etanol, con tiempos de curación más cortos y tasas de resolución más altas ($p=0.0001$). hubo diferencias significativas entre las medidas de tiempos de curación entre los tres grupos, 12.9 días en el grupo de nitrato de plata, 17.4 días en el grupo de crema de clobetasol y 27.0 días en el grupo de toallitas de etanol

⁵ The Royal Children's Hospital Melbourne. Umbilical granuloma. 2009. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: http://www.rch.org.au/kidsconnect/prereferral_guidelines/

⁶ T Nielsen. et al. Treating umbilical granuloma with topical clobetasol propionate cream at home is as effective as treating it with topical silver nitrate in the clinic. Acta Paediatrica Volume 104, Issue 2, pages 174-177, February 2015

Después de 30 días, el granuloma había resuelto en 29 de 30 recién nacidos tratados con nitrato de plata, en 27 de los 30 recién nacidos tratados con crema de clobetasol y en 18 de 34 recién nacidos tratados con toallitas de etanol ($p < 0,0001$). La tasa de la resolución completa fue significativamente mejor usando nitrato de plata ($p < 0,001$) o crema clobetasol ($p < 0,005$) en comparación con toallitas de etanol. No hubo diferencia significativa en la tasa de resolución entre nitrato de plata y crema de clobetasol ($p = 0,30$).

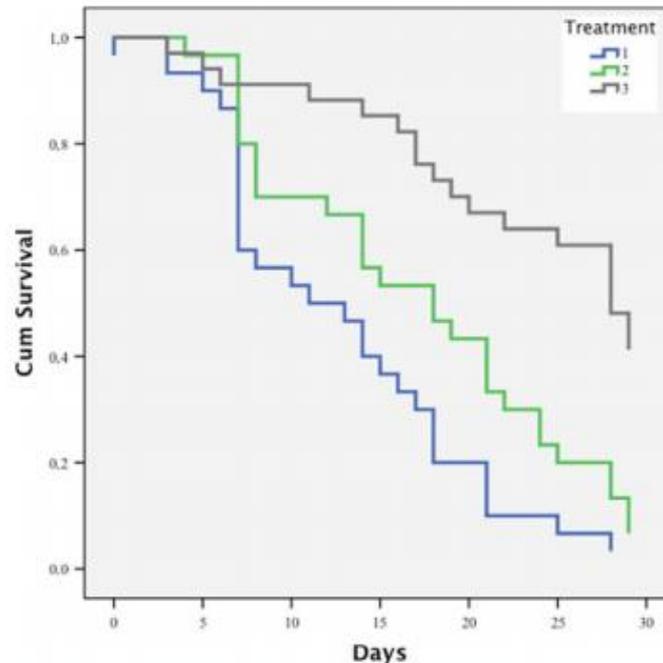


Figure 2 Resolution of umbilical granulomas over time for 94 infants allocated to treatment: 1 silver nitrate (99%), 2 clobetasol propionate 0.05% and 3 ethanol wipes.

Los autores del estudio concluyen indicando que el tratamiento de granuloma umbilical con clobetasol tópico en crema en el hogar es tan eficaz como el tratamiento con nitrato de plata tópica en la clínica.

M Aydin, A Orman, U Deveci y E Taskin⁷. En una carta al editor, sobre el estudio realizado por T Nielsen. et al,⁸ en el que comparan tres tratamientos para el granuloma umbilical: tratamiento estándar tópico con nitrato de plata, crema de clobetasol 0.05% y toallitas con etanol, señalan algunos inconvenientes con este papel y la sugerencia de que clobetasol tópico debe usarse en niños pequeños. En primer lugar, los autores informaron efectos secundarios locales leves como hipopigmentación y atrofia de la piel en seis de los 30 niños (20%) en el grupo de clobetasol, que es relativamente alta. En segundo lugar, tres bebés del grupo de crema de clobetasol habían sido cambiados para el nitrato de plata después de 30 días, lo cual es significativo. En tercer lugar, no se sabe si hubo efectos secundarios sistémicos, Como la suppression del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, ya que estos nunca fueron investigados por los autores. Clobetasol es un corticosteroide sintético tópico muy altamente potente

⁷ M Aydin, A Orman, U Deveci y E Taskin. Topical clobetasol propionate may not be safe for treating umbilical granuloma in infants. *Acta Paediatrica* 104, Issue 2, page e49, February 2015

⁸ T Nielsen. et al. Treating umbilical granuloma with topical clobetasol propionate cream at home is as effective as treating it with topical silver nitrate in the clinic. *Acta Paediatrica* Volume 104, Issue 2, pages 174–177, February 2015

para uso dermatológico tópico y un análogo de la prednisolona, que tiene un alto nivel de actividad glucocorticoide y un ligero nivel de actividad mineralocorticoide. Como podría ser absorbido en cantidades suficientes para producir efectos secundarios sistémicos, las dosis altas de más de 50 g/semana y el uso a largo plazo por más de dos semanas consecutivas, deben ser evitados. Además, no se recomienda su uso en niños menores de 12 años de edad. Aunque este medicamento ha sido utilizado antes en los niños, para el tratamiento de la fimosis, no hay datos suficientes para justificar su uso rutinario en los niños pequeños en el ámbito clínico, debido a sus potenciales efectos secundarios locales y sistémicos.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- En el estudio realizado por T Nielsen. et al,⁹ en el que comparan tres tratamientos para el granuloma umbilical: tratamiento estándar tópico con nitrato de plata, crema de clobetasol 0.05% y toallitas con etanol, señalan que los efectos secundarios fueron leves y poco comunes entre los bebés. Tres bebés desarrollaron escoriación leve y enrojecimiento de la piel después de la aplicación de nitrato de plata; seis casos tratados con crema de clobetasol tenían hipopigmentación leve y atrofia de la piel que eran totalmente reversibles. No se observaron efectos secundarios entre los recién nacidos tratados con toallitas de etanol.
Fue necesario convertir 14 bebés al tratamiento estándar de nitrato de plata después de 30 días (3 bebés con tratamiento de crema de clobetasol y 11 del tratamiento con toallitas con etanol). Después de otros 13.2 días de tratamiento con nitrato de plata todos los granulomas se habían resuelto.
- Información de la ficha técnica del producto (Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios)¹⁰

Contraindicaciones:

El nitrato de plata es una sustancia corrosiva que debe ser aplicada únicamente en la zona a tratar y se debe tener especial precaución en administrar únicamente en la zona dañada evitando de esta manera las manchas innecesarias sobre la piel. Es recomendable proteger la piel sana de alrededor de la lesión con una pomada o crema oleosa, por ejemplo vaselina. El tratamiento con nitrato de plata produce una mancha negra sobre la piel que desaparece con el tiempo. Se recomienda no aplicar repetidamente en el mismo punto el nitrato de plata ya que la mancha puede volverse permanente. En el tratamiento de la epistaxis anterior, debe tenerse la precaución de no realizar otra cauterización simultáneamente en el mismo lugar del lado opuesto del septo, para evitar posibles perforaciones del mismo. En caso de agravación o persistencia de los síntomas se recomienda interrumpir la administración.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más características dada la vía de administración de nitrato de plata: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$): puede llegar a ser irritante causando dermatitis, exantema, quemaduras, decoloración de la piel o argiria que desaparece con el tiempo. Tras una exposición prolongada la decoloración o las manchas en la piel puede llegar a ser permanente.

⁹ T Nielsen. et al. Treating umbilical granuloma with topical clobetasol propionate cream at home is as effective as treating it with topical silver nitrate in the clinic. Acta Paediatrica Volume 104, Issue 2, pages 174–177, February 2015

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica: NITRATO DE PLATA [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



- VIGIACCESS¹¹

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 1980 hasta el 2015 se reportaron 173 tipos de sospechas de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

Piel y del tejido subcutáneo	45
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	35
Infecciones e infestaciones	28
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	23
Trastornos oculares	11
Trastornos del sistema nervioso	6
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	6
Investigaciones	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3
Trastornos cardíacos	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	2
Trastornos vasculares	2
Trastornos gastrointestinales	1
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1
Trastornos psiquiátricos	1
Trastornos renales y urinarios	1
Procedimientos quirúrgicos y médicos	1

Distribución por grupos de edad:

Grupo de edad	Cantidad	Porcentaje
0 - 27 días	27	23
28 días a 23 meses	23	20
2 - 11 años	3	3
12 - 17 años	2	2
18 - 44 años	10	9
45 - 64 años	16	14
65 - 74 años	7	6
≥ 75 años	2	2
Desconocido	26	22

¹¹ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Resumen costo

MEDICAMENTO	Costo S/.
Nitrato de Plata 4g Unidad	6.00 ¹²
Nitrato de Plata 1g Unidad	1.66 ¹³

VII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

Agencias reguladoras	Indicaciones aprobadas
ESPAÑA ¹⁴	indicado en el tratamiento cáustico de: - verrugas y granulomas de la piel, - aftas bucales, - epistaxis anterior.
REINO UNIDO ¹⁵	Se utiliza para la eliminación de tejido de granulación y verrugas, por cauterio y como cáustica

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos¹⁶ y niños¹⁷. En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en adultos y la 5ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en niños, no se encuentra incluido NITRATO DE PLATA

VIII. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Nitrato de plata lápiz/barra, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento del granuloma umbilical.

¹² MINSa-DIGEMID. Consulta Sobre Disponibilidad de Medicamentos. Precio reportado por el Hospital de Apoyo Santa Rosa-Lima [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹³ MINSa-DIGEMID. Precios de Operación Reportados por las UUEE en Catprec. Precio reportado por Huancavelica [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

¹⁵ Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. MHRA. [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>

¹⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva: WHO; 2015.

¹⁷ WHO Model Lists of Essential Medicines children [Internet]. 5 Ed. Geneva: WHO; 2015.