

- [http://scienceblogs.com/neurophilosophy/2008/01/an\\_illustrated\\_history\\_of\\_trep.php](http://scienceblogs.com/neurophilosophy/2008/01/an_illustrated_history_of_trep.php). Accedida agosto 14, 2011.
3. Gómez-González J: Primeras trepanaciones en Hispanoamérica Disponible en: URL:<http://www.revistamedica.8m.com/histomedA149.htm>. Accedida agosto 14, 2011.
  4. Horsley V. Brain surgery in Stone Age. *Br Med J*. 1887;1:582-587.
  5. Finger S, Ferbinandi HR. E. George Squier and the discovery of cranial trepanation: A landmark in the history of surgery and ancient medicine. *J Hist Med Allied Sci*. 2011;56:353-381.
  6. López JE, Marcano M, López S JE, López S, Y, F Zasanalla H, López G JE. El Arte del Barroco VI. Barroco Peruano I. Culturas indígenas peruanas prehispánicas. En: López JE, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti Vol. VI. Capítulo 5. Caracas: Editorial Ateproca. 2008.p.445-479.
  7. Plaza Izquierdo F. Cirugía Privada en Caracas (Relación histórica, Social y Científica). 1980. Caracas: Talleres Tipo-litográficos de la Escuela Técnica Popular Don Bosco; 1980.p.37-39.
  8. Cruxent JM. Breves notas sobre la trepanación del cráneo primitiva. *Memoria de la Soc Ciencias Nat La Salle*. 1945;22-23.
  9. Gómez-González J, Briceño-Iragorry L. Trepanaciones históricas y prehistóricas en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2007;115(4):292-296.
  10. Rodríguez-Rivero P.D. La primera trepanación craneal practicada en Venezuela data de 1736. *Gac Méd Caracas*. 1932;39(18):275-278.
  11. Acosta Ortiz P. Sobre un caso de compresión general tratado por la craneotomía. *Gac Méd Caracas*. 1893;1(8):61-63.
  12. Pineda AM. Craneotomía. *Bol Hosp de Caridad (Barquisimeto)*. 1893;5:380-381.
  13. Razetti L. Del tratamiento quirúrgico de la epilepsia traumática. *Gac Méd Caracas*. 1893;2(6):69-71.
  14. Razetti L. Herida penetrante del cráneo por arma blanca. *Gac Méd Caracas* 1898;6:64.
  15. Razetti L. Sobre un caso de absceso cerebral. *Gac Méd Caracas*. 1903;10:75-76.
  16. Razetti L. Traumatismo cráneo-cerebral. *Gac Méd Caracas*. 1924;31:68-69.

#### **Agradecimiento**

A los doctores,

Leopoldo Briceño-Iragorry

Guillermo Colmenares-Arreaza

Francisco Plaza-Rivas

Felipe y Antonio María Pineda

Al personal secretarial

Academia Nacional de Medicina

Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina

---

VARIOS

Gac Méd Caracas 2012;120(2):144-149

## Comité asesor global en seguridad vaccinal, OMS, diciembre 2011

Dr. José Miguel Avilán Rovira

Individuo de Número

El Comité asesor global en seguridad vaccinal (CAGSV), un organismo asesor clínico y científico experto, fue establecido por la Organización Mundial

de la Salud (OMS) para suministrar asesoría independiente, científicamente rigurosa en tópicos de seguridad vaccinal de potencial importancia global.

La vigésima quinta reunión del GAGSV tuvo lugar en Ginebra, Suiza, entre los días 7-8 de diciembre de 2011. El comité revisó los siguientes temas:

Nuevos datos relacionados a (i) el perfil de seguridad de las vacunas de influenza A(H1N1)pdm09 y (ii) el riesgo de intususcepción relacionada al uso de la segunda generación de vacunas anti-rotavirus.

Aspectos genéricos relativos a la farmacovigilancia de vacunas: (i) seguridad de la inmunización durante el embarazo y la lactancia, (ii) progresos con la red de seguridad vaccinal global y (iii) implementación del plan para la seguridad vaccinal en el mundo.

**Seguridad de las vacunas de influenza A(H1N1) pdm09.** En general, la información sobre la seguridad de las vacunas para la influenza pandémica, continúan siendo tranquilizantes. Además de la asociación de narcolepsia/catalepsia con una vacuna adyuvante en personas entre 4-19 años en Finlandia y Suecia, no se han comprobado nuevos señalamientos en el sistema de vigilancia pasivo.

Se han realizado estudios epidemiológicos poblacionales con la vacuna adyuvante pandémica (Pandemrix) en Suecia y Finlandia. Adhiriéndose al principio de la precaución, el Comité de agencias médicas europeas para los productos medicinales para uso humano, concluye que “los beneficios de Pandemrix continúan compensando sus riesgos, pero solo debe utilizarse en menores de 20 años si no se dispone de la vacuna trivalente contra la influenza estacional y si la inmunización contra A(H1N1) todavía sea necesaria, por ejemplo en personas a riesgo de complicaciones por la infección”. La autorización para el mercadeo de Pandemrix expiró y no se usará más. Los estudios epidemiológicos en otros países europeos y el Canadá todavía continúan. Ensayos inmunológicos y estudios en modelos animales para conocer el mecanismo biológico de la asociación observada están aún en progreso.

Apesar de que los análisis preliminares de estudios de vigilancia activa para el síndrome de Guillain-Barré en Estados Unidos, que evaluaron tanto las vacunas adyuvantes como las no adyuvantes para influenza, indicaron un incremento del riesgo, este hallazgo no ha sido replicado en otras partes. Los datos disponibles no han suministrado evidencias concluyentes para el aumento del riesgo. Si el riesgo fuese confirmado, sería mucho menor al observado después de la campaña de vacunación contra la influenza porcina en Estados Unidos en 1976 y sería similar al observado con las

vacunas contra la influenza estacional.

El Comité revisó los resultados de estudios epidemiológicos adicionales sobre la posible asociación entre vacunas para influenza A(H1N1) pdm09 y ciertos síndromes clínicos y autoinmunes. No se han demostrado problemas de seguridad, no obstante que se ha señalado que el tamaño de las muestras y la metodología de estos estudios no han sido las óptimas para el establecimiento de relaciones causales. El Comité reconoce la necesidad de más estudios en esta área.

La seguridad de las vacunas pandémicas cuando se han administrado a embarazadas no es preocupante. Los datos de un estudio observacional de cohorte en el Canadá y los registros sanitarios de nacimientos y de niños en Estados Unidos no han señalado efectos preocupantes de las vacunas administradas durante la gestación o en los recién nacidos.

Varios estudios en seguridad de las vacunas pandémicas en embarazadas están todavía en curso en otras regiones.

**Vacunas de rotavirus e intususcepción.** Las vacunas anti-rotavirus (Rota Teq y Rotarix) se han incorporado a programas de inmunización en muchos países. En Brasil y México, el uso de Rotarix a sido asociado en grandes reducciones en la mortalidad por diarreas por todas las causas. Sin embargo, como una previa vacuna anti-rotavirus (Rotashield) fue asociada con un incremento de 30 veces del riesgo de intususcepción durante la semana siguiente a la aplicación de la primera dosis, un gran ensayo clínico con 70 000 niños se llevó a cabo con Rota Teq y Rotarix. En los ensayos con Rota Teq, la primera dosis se aplicó en niños de 6-12 semanas; con Rotarix, los niños se vacunaron a las 6-14 semanas (en Latino América) o 6-15 semanas (en Europa). Rota Tec se administra en un esquema de 3 dosis; Rotarix requiere solo 2 dosis. Después de haber sido licenciadas, la edad máxima para la última dosis fue 32 semanas para Rota Teq o 24 semanas y 6 días para Rotarix. No se han obtenido evidencias de un aumento del riesgo a la intususcepción durante los ensayos con la administración en las edades recomendadas.

Basándose en estos datos y para igualar esquemas entre las vacunas, el Grupo asesor estratégico de expertos en inmunización y el Comité, recomendaron en 2009 que la primera dosis de Rotarix o Rota Teq debe administrarse a las 6-15 semanas y que la edad máxima para administrar la última dosis de cualquiera

de las dos vacunas debe ser a las 32 semanas. Es de notar que la expansión del rango de edad para el uso de estas vacunas potencialmente puede aumentar la cobertura de la primera dosis en países en desarrollo de cerca del 57 % al 70 % y la cobertura total de cerca del 36 % al 54 %.

No todos los países podrán vacunar tempranamente a la mayoría de los niños en las edades recomendadas; retardos en el tiempo de vacunación se han notado en muchos países, en particular en aquellos con altas tasas de mortalidad infantil debidas a diarreas por rotavirus. Por consiguiente, se ha considerado dar mayor libertad a la restricción de las edades para el uso de ambas vacunas, para extender los beneficios a niños que de otra manera no las podrían recibir.

Desde las recomendaciones de 2009, investigaciones sobre seguridad en algunos países, revelaron un aumento del riesgo de intususcepción después del uso de Rotarix (Australia y México) y Rota Teq (Australia). Donde ha ocurrido este aumento del riesgo, ha sido substancialmente menor que asociado anteriormente a Rotashield. En los estudios con activa búsqueda de casos, han indicado que con las vacunas actualmente en uso, los incrementos de 4 a 6 veces del riesgo se concentraron en la primera semana posterior a la primera dosis. En otras poblaciones, no se han observado ni reportado aumentos del riesgo. Un estudio actualizado de un análisis riesgo-beneficio ha predicho que las vacunas de rotavirus recientes aplicadas sin restricción de edad, podrían prevenir 49 500 (rango 35 000 a 67 000) muertes por rotavirus, mientras que potencialmente podrían causar cerca de 300 (rango 180 a 400) muertes excedentes por intususcepción, cuando se comparan con las aplicadas con la estrategia de restringir las edades. Este análisis incorpora estimaciones actualizadas del riesgo de intususcepción (similar a los hipotéticos utilizados en el análisis publicado en 2009), actualizaciones de estimaciones de mortalidad por rotavirus para el 2008 y nuevo datos disponibles de la eficacia de las vacunas anti-rotavirus en lugares con bajo nivel socio-económico en África y Asia.

Debido a que Rotarix y Rota Teq están siendo generalmente usados ahora, de acuerdo a la restricción recomendada para las edades, no se dispone todavía de datos de los riesgos por administración de cualquiera de las dos vacunas a mayor edad. Sin embargo, un análisis del riesgo de intususcepción después del uso de Rotashield en Estados Unidos, no encontró diferencias significativas en el riesgo relativo de intususcepción después de la administración de la

primera dosis, a las 7-13 semanas, 14-21 semanas o 22-52 semanas, a pesar de que los límites de confianza de estas estimaciones fueron amplios.

El Comité concluye que los datos disponibles sugieren que ambas vacunas, Rotarix y Rota Teq, continúan mostrando un buen perfil de seguridad, pero que podría asociarse a un aumento (hasta 6 veces) del riesgo de intususcepción después de la aplicación de la primera dosis en algunas poblaciones. Los niveles de riesgo observados son substancialmente menores que aquellos observados con la vacuna previa Rotashield. El Comité reitera que en base a la evidencia disponible, los beneficios de la vacunación anti-rotavirus en todos los niños, sin restricción de edad, podrían exceder con creces los riesgos, particularmente en los países en desarrollo con alta mortalidad por diarreas por rotavirus. La vigilancia activa de la intususcepción en los países africanos y asiáticos que planean introducir las vacunas anti-rotavirus, deben considerarse seriamente, porque los datos que se recopilen podrían suministrar eventualmente información adicional en el beneficio y riesgo relacionados con estas importantes vacunas.

### **Seguridad de la vacunación en el embarazo y la lactancia.**

Una morbilidad significativa debida a enfermedades prevenibles por vacunas en mujeres y niños puede prevenirse con la inmunización de las embarazadas. La formulación de políticas relativas a la vacunación durante el embarazo presenta problemas porque las evidencias disponibles para orientar las decisiones son extremadamente limitadas. El Grupo de expertos solicitó recientemente al Comité la provisión de indicaciones sobre la seguridad de las vacunas utilizadas en mujeres embarazadas y en el período de lactancia.

Las preocupaciones incluyen los riesgos del feto por la ocurrencia de un pequeño número de casos de transmisión de vacunas vivas. No existen evidencias de que estos riesgos existan para otras vacunas vivas o inactivadas. Para las nuevas vacunas, varias de ellas usadas en países de bajo o medio nivel socio-económico, no hay evidencias de que sean un peligro durante el embarazo. A pesar de la ausencia aparente de problemas de inocuidad debidamente constatados para muchas vacunas, muy a menudo se incluyen medidas de precaución y contraindicaciones en las etiquetas de los productos en relación con la inmunización durante el embarazo y la lactancia, limitando en consecuencia los beneficios que podrían favorecer a las mujeres.

En los países en desarrollo, el embarazo es una de las pocas oportunidades para las mujeres de establecer contacto con el sistema de atención de salud.

Hay muchas preguntas importantes que podrían formularse. Entre ellas se incluye la posibilidad de evaluar la inocuidad de las vacunas durante el embarazo y la lactancia durante el proceso del desarrollo de las mismas y de oportunidades adicionales para generar datos posteriores a la comercialización. Los efectos adversos pueden ocurrir con la vacunación por pura coincidencia, originando una percepción errónea según la cual la vacunación durante el embarazo comportaría más riesgos. Una mejor comprensión y análisis de la frecuencia de la ocurrencia de eventos adversos durante el embarazo en la ausencia de vacunación (“tasas basales”), sería una gran ventaja y produciría grandes beneficios. Podría proponerse el desarrollo de un programa de seguimiento permanente, de mejores definiciones, disponibilidad de tasas basales, la inclusión de embarazadas en estudios de cohorte y la colaboración con las autoridades que elaboran normas y regulaciones. Asimismo, como la información inserta en los envases de las vacunas es extremadamente variable alrededor del mundo, existe un posible rol para la OMS para armonizar las prácticas en esta área.

En base a esta presentación y la siguiente discusión el Comité reconoce la necesidad de afrontar los problemas relativos al uso de vacunas durante el embarazo y la lactancia. Se propone la revisión de la evidencia disponible. También considerará incluir los aspectos de orden metodológico para la planificación y el análisis de ensayos clínicos y estudios de poscomercialización.

### **Red global de vigilancia poscomercialización y de eventos adversos siguientes a la inmunización.**

Al Comité se le ha presentado una actualización del progreso de la red global de vigilancia poscomercialización y los eventos adversos que siguen a la inmunización, un proyecto piloto dirigido por la OMS dirigido a la ampliación de la notificación y el intercambio de datos relativos a la seguridad vaccinal en los países que introducen nuevas vacunas seleccionadas.

Iniciado en 2007, el propósito del proyecto fue establecer una red de al menos 20 países que habían introducido nuevas vacunas previamente seleccionadas, con el fin de estimular la notificación de eventos adversos posteriores a la inmunización a una base central de datos (Vigibase), ubicada en

el Centro colaborador de la OMS para el monitoreo internacional de medicamentos (Centro de monitoreo de Uppsala) de Suecia. Para el 2011, doce países se habían incluido en la red: Albania, Brasil, China, India, República Islámica de Irán, Kazajistán, México, Senegal, Sri Lanka, Túnez, Uganda y Vietnam. Los países inscritos en esta red habían sido evaluados al iniciar la participación en el proceso nacional de reglamentación y de su capacidad de vigilancia de los eventos adversos posinmunización. Además, los países fueron entrenados en el uso del Vigiflow, un *software* para notificar los casos de respuestas adversas a la inmunización al Centro de Uppsala y facilitar la metodología de evaluación de la causalidad para clasificar dichos casos.

La red poscomercialización ha mejorado la notificación de eventos adversos de las vacunas en la mayoría de los países participantes. Estos países han reconocido la necesidad y los beneficios de la red, pero todavía existen dificultades operacionales. Debido a la falta de uniformidad de la vigilancia actual y de los sistemas de notificación, incluidas las formas para reportar, sistemas de *software* y los tipos de eventos adversos a reportar, los datos heterogéneos hasta ahora acumulados solo podrán suministrar limitadas señales a nivel global. A pesar de que la red en principio está dirigida a nuevas vacunas precalificadas, los datos recogidos se relacionan a otras vacunas más tradicionales, precalificadas o no. Además, los países de la red han identificado la necesidad de simplificar el procedimiento del manejo de los datos que podrían ser más específicos para las vacunas y que puedan ser procesados de manera autónoma, dadas las limitaciones de las conexiones de Internet en la mayor parte de los países. El Comité ha reconocido también el limitado valor de los reportes espontáneos para la generación de datos que puedan usarse después para poder determinar el perfil seguridad/riesgo de las vacunas mediante métodos estandarizados. No obstante, las notificaciones espontáneas de eventos adversos de las vacunas son importantes para general advertencias para los sistemas de monitoreo de la inocuidad de las mismas y pueden suministrar motivos para diseñar y conducir estudios epidemiológicos para evaluar riesgos en potencia.

El Comité ha reconocido asimismo, la importancia de una base de datos centralizada para todos los medicamentos y vacunas. Una más comprensiva y activa base de datos para las vacunas podría permitir a los países, regiones e investigadores, a detectar señales globales de la seguridad de las mismas, que

pueden tal vez no ser reconocidas al nivel nacional, así como también suministrar datos basales en eventos adversos comunes o no comunes. El Centro de Uppsala posee la capacidad y el conocimiento para proveer la infraestructura necesaria para esta empresa. Puede desarrollar una entrada muy simple de datos para responder a las necesidades de los países de bajo o mediano nivel socioeconómico.

Como parte de las actividades de la red poscomercialización se ha desarrollado un diccionario de vacunas precalificadas. Este diccionario es considerado un instrumento esencial para los países y los sistemas de notificación de eventos adversos de las vacunas para determinar los componentes de las vacunas que pueden ser implicados en eventos relevantes o serios. Tiene una gran importancia la difusión de este diccionario para permitir la inclusión de otras vacunas comercializadas en uso, la participación transparente de los fabricantes y su disponibilidad para los países usuarios que más lo necesiten.

El Comité ha enfatizado la necesidad de reforzar la vigilancia de los eventos adversos de las vacunas a nivel de los países y las regiones para mejorar la notificación actual de las señales de seguridad relacionadas con la inmunización. El desarrollo de redes regionales puede ser el próximo paso hacia la mejoría del reportaje de eventos adversos y las señales de seguridad a nivel global.

### **Implementación del plan de seguridad global de inmunización**

En la reunión vigésimo cuarta del Comité, se presentó el plan de seguridad global de inmunización con el fin de obtener su participación activa en la estrategia para ponerlo en práctica. El amplio margen de las discusiones ha sido documentado en anteriores informes. En septiembre de 2011, un grupo de los miembros se reunieron en Ginebra para la discusión del plan. El propósito de la sesión fue la revisión global del plan con el grupo de expertos. El resultado esperado fue la clarificación del papel del Comité en la implementación del plan mediante la iniciativa mundial del interés en la seguridad de las vacunas.

Los miembros del Comité que atendieron la reunión comentaron que el plan provee una plataforma común para todos los miembros participantes y reconocieron la necesidad de reforzar la vigilancia en países de bajo y mediano nivel socioeconómico. El plan es muy ambicioso y es probable que se logre alcanzar progresivamente y con el establecimiento de

un orden en la prioridad de los objetivos. Se estimó que será tanto más realizable si se conducen planes piloto o se elaboran proyectos de demostración para la consecución y movilización de los recursos necesarios.

El Comité concuerda con el Grupo de expertos en enfatizar la importancia crítica de hacer propios la preocupación por la seguridad de las vacunas y el seguimiento para vigilar tal seguridad. El grupo de expertos sugirió a su vez, concentrarse en la farmacovigilancia y el enunciado de objetivos específicos. Mientras este enfoque se reconoció como importante para suministrar directivos específicos al plan, también lo sería que el monitoreo de la seguridad de las vacunas no se viese aislado de otros sistemas de vigilancia de datos. Hubo también acuerdo general que los métodos alternativos y complementarios de vigilancia pasiva deben ser evaluados. La importancia de la vigilancia para establecer el peso de las enfermedades prevenibles mediante la inmunización, es un elemento esencial de la evaluación completa y total de los riesgos y ventajas de las vacunas.

Se presentaron los términos de referencia para la estructura de la gestión del Comité. Los miembros recomendaron que esta estructura debiera diseñarse para que ella misma ejecute las modificaciones programáticas requeridas por el Comité. En particular las modalidades de notificación y evaluación y sus relaciones con los órganos consultivos de la OMS en vacunación, incluyendo el Comité y el Grupo de expertos, de manera que la estructura propuesta coordinen sus esfuerzos con aquellos otros grupos consultivos de la OMS. El Comité estima que el papel a jugar para apoyar la iniciativa mundial para la seguridad de las vacunas en la elaboración de planes de comunicación en materia de seguridad, el desarrollo de instrumentos internacionales armónicos y la provisión de consejeros expertos reconocidos. El Comité podría igualmente desempeñar un rol en el establecimiento de prioridades de las actividades de la iniciativa mundial para la seguridad de las vacunas y guiar los proyectos de demostración de la vigilancia.

La OMS y sus pares deben dirigir la ejecución del plan, el cual deberá alinearse con otros proyectos conexos de la Organización para reforzar las capacidades, en particular el refuerzo de programas de vacunación y autoridades nacionales reguladoras, así como la elaboración de órganos consultivos nacionales de expertos. El Grupo de expertos sugirió que debe desarrollarse un mecanismo que permita establecer las respectivas prioridades de las actividades y países en la ejecución del plan e invita a otros pares para

apoyar su implementación.

Traducción del artículo: *Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2011. World Health Organization, Weekly epidemiological record,*

*10 de febrero 2012. N° 6, 2012, 87, 53-60, disponible en <http://www.who.int/wer>, consultado el 10 de febrero de 2012.*

Gac Méd Caracas 2012;120(2):149-151

## Dengue y dengue severo conceptos revisados por la OMS, enero 2012

Dr. José Miguel Avilán Rovira

Individuo de Número

### Generalidades

El dengue es una infección transmitido por un mosquito en regiones tropicales y sub-tropicales alrededor del mundo. En años recientes, la transmisión ha aumentado predominantemente en áreas urbanas y sub-urbanas y se ha convertido en un gran problema internacional de salud pública.

El dengue severo (conocido anteriormente como dengue hemorrágico febril), fue inicialmente reconocido en 1950 durante unas epidemias de dengue en Filipinas y Tailandia. Hoy día el dengue severo afecta especialmente países del Asia y Latino América y ha pasado a ser una importante causa de hospitalización y de muerte en los niños de estas regiones.

Existen 4 serotipos distintos, pero muy relacionados entre sí, del virus que causa el dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). La recuperación de una infección por uno de ellos provee inmunidad de por vida contra el serotipo particular. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos después de la recuperación solo es parcial y temporal. Las infecciones subsecuentes por otros serotipos aumenta el riesgo de desarrollar el dengue severo.

### Importancia global del dengue

La incidencia del dengue ha aumentado

dramáticamente alrededor del mundo en las décadas recientes. Más de 2,5 miles de millones de personas — más del 40 % de la población mundial — están a riesgo de contraer dengue. La OMS estima que en la actualidad podrían ocurrir entre 50-100 millones de infecciones a nivel mundial anualmente.

Antes de 1970, solo 9 países habían sufrido epidemias de dengue severo. La enfermedad es en la actualidad endémica en más de 100 países en África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, el Sudeste del Asia y el Pacífico Occidental. Las regiones del Sudeste del Asia y el Pacífico Occidental son las más seriamente afectadas.

Los casos de las Américas, el Sudeste del Asia y el Pacífico Occidental han excedido 1,2 millones de casos en 2008 y más de 2,2 millones en 2010 (datos suministrados por los países). Recientemente el número de casos notificados ha continuado en aumento. En 2010 1,6 millones de casos de dengue fueron notificados solo en las Américas, de los cuales 49 000 casos fueron dengue severo.

No solamente aumenta el número de casos al diseminarse la enfermedad a nuevas áreas, sino que están ocurriendo brotes explosivos. El peligro de un posible brote de dengue febril existe en la actualidad en Europa y se ha notificado la transmisión local de dengue por primera vez en Francia y Croacia en 2010, así como la importación de casos ha sido detectado