



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: REDONDO GONZÁLEZ, OLGA
D.N.I./PASAPORTE: ****7663J

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 7/11/2017, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de JOSÉ MARÍA TENÍAS BURILLO.

Sobre el siguiente tema: EL CMBD EN LA DETERMINACIÓN DE IMPACTO EN LA CARGA HOSPITALARIA POR ROTAVIRUS EN EL PRIMER TRIENIO DE VACUNACIÓN AUTOFINANCIADA EN ESPAÑA

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 7 de NOVIEMBRE de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: ALFREDO J. LUENA

EL SECRETARIO

Fdo.: ANGEL ASÍNOLO

EL VOCAL

Fdo.: CECILIO SOTOMAYOR

Con fecha 28 de noviembre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
- No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: OLGA REDONDO

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 28 de noviembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *REDONDO GONZÁLEZ, OLGA*, el día 07/11/17, titulada *EL CMBD EN LA DETERMINACIÓN DE IMPACTO EN LA CARGA HOSPITALARIA POR ROTAVIRUS EN EL PRIMER TRIENIO DE VACUNACIÓN AUTOFINANCIADA EN ESPAÑA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 7 de diciembre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO




Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: REDONDO GONZÁLEZ, OLGA

Secretario del Tribunal: ÁNGEL ASÚNSOLO DEL BARCO. Prof. Interino. Dpto. Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales. Univ. De Alcalá

Director/a de Tesis: JOSÉ MARÍA TENÍAS BURILLO



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



**Programa de Doctorado en
CIENCIAS DE LA SALUD**

**EL CMBD EN LA DETERMINACIÓN DEL
IMPACTO EN LA CARGA HOSPITALARIA
POR ROTAVIRUS TRAS EL PRIMER TRIENIO DE
VACUNACIÓN AUTOFINANCIADA EN ESPAÑA**

**Tesis Doctoral presentada por
OLGA REDONDO GONZÁLEZ**

Alcalá de Henares 2017



**Programa de Doctorado en
CIENCIAS DE LA SALUD**

**EL CMBD EN LA DETERMINACIÓN DEL
IMPACTO EN LA CARGA HOSPITALARIA
POR ROTAVIRUS TRAS EL PRIMER TRIENIO DE
VACUNACIÓN AUTOFINANCIADA EN ESPAÑA**

**Tesis Doctoral presentada por
OLGA REDONDO GONZÁLEZ**

**Director:
Dr José María Tenías Burillo**

Alcalá de Henares, 2017



El **Dr. D. JOSE MARÍA TENÍAS BURILLO**, especialista en Análisis Clínicos y en Medicina Preventiva y Salud Pública, facultativo especialista de área en el servicio de Medicina Preventiva del hospital Pare Jofré de Valencia

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta **D^a. OLGA REDONDO GONZÁLEZ** titulada “**El CMBD en la determinación del impacto en la carga hospitalaria por rotavirus en el primer trienio de vacunación autofinanciada en España**” ha sido realizada íntegramente por ella bajo mi dirección, y reúne a mi juicio las características de originalidad, rigor metodológico y capacidad técnica e interpretativa por parte de la autora, en condiciones tales que le hacen merecedora del Título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado al efecto.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Valencia, a veinte de junio de 2017.

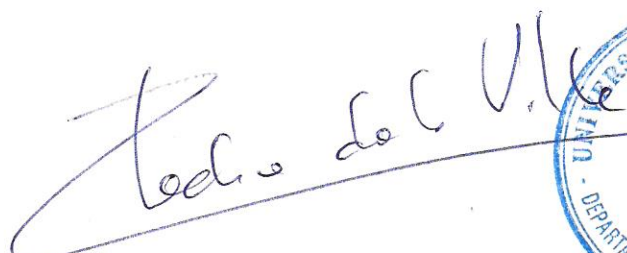

Fdo.: Dr. Jose María Tenías Burillo



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **EL CMBD EN LA DETERMINACIÓN DEL IMPACTO EN LA CARGA HOSPITALARIA POR ROTAVIRUS TRAS EL PRIMER TRIENIO DE VACUNACIÓN AUTOFINANCIADA EN ESPAÑA**, presentada por Dña. **OLGA REDONDO GONZÁLEZ**, bajo la dirección del Dr. D. José María Tenías Burillo, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 17 de julio de 2017.

Fdo.: Pedro de la Villa Polo

Para David, Diego y Claudia
Para mis padres,
y para el resto de mi familia y amigos

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Jose María Tenías, mi director de tesis, doble compañero de profesión y gran amigo. Por confiar desde el principio en mí y en este proyecto. Por ese implacable talento con el que me ha inspirado a dar sentido a mis hipótesis y a concluir mis resultados. Por esa mezcla de maestría, disponibilidad, cercanía e ingenio con los que me ha dado seguridad. Por compartir sus inquietudes con mis inquietudes tan afablemente.
- Agradezco también a mis tutores de tesis que hayan formado parte de la historia de la misma, especialmente en los maratónicos periodos en los que teníamos que presentar la memoria de actividades: Al Dr. Daniel Boixeda que lo fue primero, antes de jubilarse, y al Dr. Antonio López, que ocupó su lugar en estos últimos meses de recta final.
- Al Dr. Alfredo J. Lucendo, por su increíble capacidad de trabajo y disponibilidad. Por guiarme por el mejor camino con su impecable ejemplo y genialidad, y por contribuir a que la publicación del último artículo de esta tesis fuera posible, aun alejándose de su especialidad. Por su orientación en el diseño de este trabajo y por haberlo revisado con el detalle de un artista.
- A Rosa Cano, mi tutora de la tesina que fue el germen de esta tesis durante mi paso por el Máster de Medicina Preventiva y Salud Pública. Por todas las veces que me acogió en el Centro Nacional de Epidemiología y por guiarme en mis comienzos. Por enseñarme el maravilloso poder de las tablas dinámicas que tanto me han ayudado. Y a Lorena Simón, estadística del Centro Nacional de Epidemiología, por su cercanía y capacidad docente. Por engancharme con su experiencia al Stata.
- A Javier Ruiz, por su contribución en el estudio de costes. Por haberme resuelto tan cordial y pacientemente todas mis dudas con los GRDs. Por haberse mostrado siempre dispuesto a colaborar y por esas explicaciones a modo de ejemplo que tanto me ayudaron.
- A mis maravillosos compañeros de IDF del hospital Mancha Centro. Por ser siempre mi apoyo y mi gran equipo de trabajo. Un especial gracias a Ángel, mi compañero de fatigas investigadoras y de otras muchas índoles, por su gran ayuda de edición y esa capacidad de detección con la que ha revisado el más mínimo detalle de este trabajo; y a Luis, por su rapidez para servirme los artículos de la bibliografía que no estaban disponibles.

- Por último, mi agradecimiento más especial es para mi familia, sin cuyo apoyo no hubiera podido realizar este trabajo. Su tiempo y empuje han sido claves en los peores momentos:

A David, por entender y respetar siempre mi vocación. Por haberme ayudado a tirar de la carga en este camino, cuidándome y cuidando de nuestros hijos. Por su incondicional amor y dedicación a nuestro hogar. Y también por haber sido mi técnico informático particular, resolviéndome al momento cualquier incidencia con el ordenador que ha soportado tantas horas de trabajo.

A mis tesoros, Diego y Claudia, por haber dado sentido a todo mi esfuerzo y por inspirarme con su magia y dibujarme su sonrisa perenne cada día. Por comprender desde su gentil inocencia mi sacrificio.

Y por supuesto a mis padres, mis mayores incondicionales desde que empezase esta historia de embarque en la ciencia. Por estar siempre ahí arropándonos, por ser el mejor ejemplo de cariño, entrega y dedicación. Por haberme enseñado con su testimonio a trabajar con empeño y esmero desde la sencillez. Y a mis suegros también, porque su disponibilidad ha sido tan grande como su arropo. Buena parte de mi constancia en este trabajo es un regalo del tiempo de los cuatro.

“Fue el tiempo que pasaste con tu rosa lo que la hizo tan importante”

(Antoine de Saint-Exupéry, *El Principito*)



ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|--|---------|
| ABREVIATURAS..... | IX-XXII |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. GASTROENTERITIS AGUDA POR ROTAVIRUS (GEAR)..... | 3 |
| 1.1.1. Descripción..... | 3 |
| 1.1.2. Diagnóstico microbiológico..... | 7 |
| 1.1.3. Fisiopatología..... | 8 |
| 1.1.4. Características clínicas y epidemiológicas de los ingresos por rotavirus..... | 9 |
| 1.1.4.1. Epidemiología de los ingresos por rotavirus en la era prevacunal..... | 9 |
| 1.1.4.2. Gravedad de la gastroenteritis por rotavirus y antigenemia..... | 12 |
| 1.1.4.3. Hallazgos analíticos..... | 15 |
| 1.1.4.4. Convulsiones benignas asociadas a rotavirus..... | 16 |
| 1.1.4.5. Complicaciones graves..... | 18 |
| 1.1.4.6. Implicación clínica de las coinfecciones del rotavirus..... | 20 |
| 1.1.4.7. El ciclo epidemiológico de las hospitalizaciones y la estancia..... | 21 |
| 1.1.4.8. Tasa de mortalidad por rotavirus en el mundo desarrollado..... | 22 |
| 1.1.5. Características genotípicas de la GEAR en la época prevacunal..... | 23 |
| 1.2. Medidas de control: vacunas frente a rotavirus..... | 26 |
| 1.2.1. Antecedentes de la introducción de Rotarix® y Rotateq® en España..... | 26 |
| 1.2.2. Las fluctuaciones de cobertura vacunal frente a rotavirus en España..... | 28 |
| 1.2.3. Composición y pauta de vacunación según ficha técnica..... | 29 |
| 1.2.4. Indicación y seguridad de la vacuna frente al rotavirus..... | 30 |
| 1.2.4.1. Indicación, precauciones y contraindicaciones..... | 30 |
| 1.2.4.2. Seguridad: eventos asociados a la vacuna del rotavirus..... | 31 |
| 1.2.4.3. La vacuna frente al rotavirus en pacientes susceptibles..... | 33 |
| 1.2.5. El papel de la OMS y de la Red Mundial de Vigilancia de Rotavirus..... | 34 |
| 1.2.6. Programas de vacunación universal frente a rotavirus en Europa..... | 38 |
| 1.2.7. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas frente al rotavirus..... | 42 |
| 1.2.7.1. Inmunogenicidad, reactogenicidad y tolerancia..... | 42 |

| | |
|--|----|
| 1.2.7.2. Eficacia de las vacunas frente al rotavirus..... | 44 |
| 1.2.7.3. Efectividad de las vacunas frente al rotavirus..... | 48 |
| 1.2.8. Nuevas perspectivas de prevención y tratamiento..... | 57 |
| 1.3. CAMBIO EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL ROTAVIRUS EN LA ERA VACUNAL..... | 58 |
| 1.3.1. El cambio de la epidemiología molecular: reemplazo de serotipos..... | 58 |
| 1.3.2. Cambios en la incidencia, prevalencia, estacionalidad y estancia de hospitalización..... | 62 |
| 1.3.2.1. Situación en España..... | 62 |
| 1.3.2.2. Situación en Europa..... | 64 |
| 1.3.2.3. Situación fuera de Europa..... | 67 |
| 1.4. Factores asociados a las hospitalizaciones por rotavirus..... | 68 |
| 1.4.1. Características clínicoepidemiológicas asociadas con la GEAR..... | 68 |
| 1.4.2. Factores sociodemográficos..... | 71 |
| 1.4.3. Factores maternos..... | 71 |
| 1.4.4. Factores pediátricos y neonatales..... | 72 |
| 1.4.5. La estacionalidad y su asociación con la climatología y la meteorología..... | 73 |
| 1.5. Gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus (GEANOR)..... | 74 |
| 1.5.1. Características clínicas y epidemiológicas de la GEANOR..... | 74 |
| 1.5.2. Características genotípicas de la GEANOR..... | 78 |
| 1.5.3. Limitaciones de los estudios de la GEANOR..... | 79 |
| 1.5.4. Cambio en la epidemiología de la GEANOR en la era vacunal..... | 80 |
| 1.6. ESTUDIO DEL ROTAVIRUS A TRAVÉS DEL CMBD Y LOS GRD..... | 81 |
| 1.6.1. Antecedentes y perspectivas del CMBD y los GRD en España..... | 81 |
| 1.6.2. La codificación del rotavirus en el CMBD..... | 82 |
| 1.6.3. Estudio del rotavirus a través de los Registros de Altas Hospitalarias en España..... | 83 |
| 1.6.4. Limitaciones del CMBD en el estudio del rotavirus..... | 83 |
| 1.6.5. Las ventajas de los Sistemas de Vigilancia a través de los Registros Hospitalarios..... | 85 |
| 1.7. IMPACTO ECONÓMICO DE LAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS..... | 86 |
| 1.7.1. Costes médicos y sociales atribuibles a la GEAR..... | 86 |
| 1.7.2. Reducción de la estancia hospitalaria en la era vacunal..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| 1.7.3. Reducción de los costes directos e indirectos asociados a los ingresos por GEAR..... | 90 |
| HIPÓTESIS..... | 95 |
| OBJETIVOS..... | 99 |
| METODOLOGÍA Y RESULTADOS..... | 103 |
| 1º) ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POBLACIONAL PARA ESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE ROTARIX Y ROTATEQ FRENTE A LOS INGRESOS POR ROTAVIRUS ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD..... | 105 |
| <i>“Decline in rotavirus hospitalizations following the first three years of vaccination in Castile-La Mancha, Spain”</i> | 107 |
| 2º A) ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POBLACIONAL PARA ESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE ROTARIX Y ROTATEQ FRENTE A LA GEANOR..... | 117 |
| 2º B) ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS CDS DEL CMBD EN LA DETECCIÓN DE GEANOR MEDIANTE ESTIMACIÓN DE SU VALIDEZ Y FIABILIDAD..... | 117 |
| <i>“Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus”</i> | 119 |
| 3º) ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POBLACIONAL PARA ESTIMAR LOS FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LOS INGRESOS POR ROTAVIRUS..... | 129 |
| <i>“A multifactorial regression analysis of the features of community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain as represented in the Minimum Basic Data Set”</i> | 131 |
| 4º) ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD PARA ANALIZAR EL IMPACTO ECONÓMICO DE LAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS EN LOS CASOS QUE REQUIEREN INGRESO..... | 141 |
| <i>“Impact of Self-Financed Rotavirus Vaccines on Hospital Stays and Costs in Spain after a Three-Year Introductory Period”</i> | 143 |
| 5º) REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL CMBD PARA ESTIMAR LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL..... | 161 |
| <i>“Validity and reliability of administrative coded data for the identification of hospital-acquired infections: a systematic-review with meta-analysis and meta-regression analysis”</i> | 163 |
| DISCUSIÓN..... | 209 |
| 1. Descenso de la tasa de incidencia de ingresos por GEAR adquirida en la comunidad y cambios en la estacionalidad durante el trienio de vacunación..... | 211 |
| 2. Descenso de la incidencia y densidad de incidencia de GEANOR en el trienio de vacunación y capacidad diagnóstica del CMBD en la estimación de la GEANOR..... | 215 |
| 3. Factores clínicos y epidemiológicos asociados con los ingresos por GEAR..... | 219 |

| | |
|--|-----|
| 4. Impacto de la baja-moderada cobertura de las vacunas frente a rotavirus en la carga hospitalaria de Castilla-La Mancha, en términos de estancias y costes..... | 222 |
| 5. Capacidad diagnóstica del CMBD en la estimación de la infección nosocomial: diferencias por grupos de infección, contexto y calidad del estudio, formatos y sistemas de codificación, gold estándar y empleo del código PROA..... | 227 |
| RESUMEN EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL..... | 235 |
| CONCLUSIONES..... | 245 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 251 |
| TABLAS Y FIGURAS..... | 283 |
| Relación de Tablas incluidas en el texto..... | 285 |
| Relación de Figuras incluidas en el texto..... | 286 |

ABREVIATURAS

- Rotavirus (RV)
- Gastroenteritis aguda (GEA)
- Gastroenteritis aguda por rotavirus (GEAR)
- Microscopía electrónica (ME)
- Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)
- Valor predictivo positivo (VPP)
- Intervalo de confianza al 95% (IC95%)
- Riesgo relativo (RR)
- Estudio “Rotavirus gastroenteritis Epidemiology and Viral types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society” (REVEAL)
- Volumen plaquetario medio (VPM)
- Vacunación universal frente al RV (VU-RV)
- Longitud de estancia (LE)
- Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices-ACIP-*)
- Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention-CDC-*)
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)
- European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Circovirus porcino (PCV)
- Agencia Europea del Medicamento (EMA)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Asociación Española de Vacunología (AEV),
- Sistema Nacional de Salud Español (SNSE)
- RotaTeq® (vacuna pentavalente bovina-humana frente al rotavirus) ó RV5
- Rotarix® (vacuna monovalente humana frente al rotavirus) ó RV1
- Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)
- Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization-SAGE)

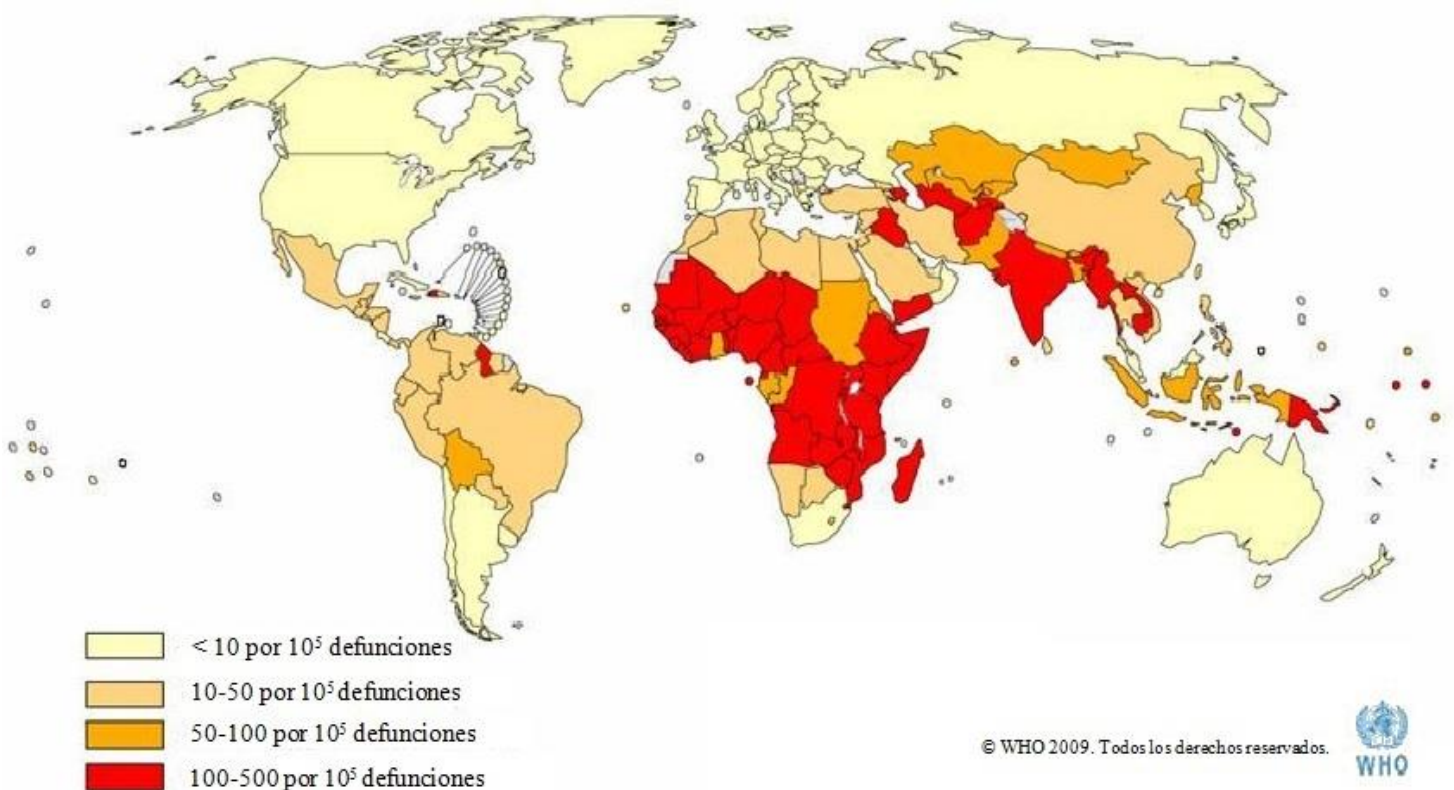
- Años de vida ajustados por Discapacidad (AVADs)
- Comité Permanente de Vacunación Alemán (German Standing Committee on Vaccination-STIKO)
- Reducción Relativa del Riesgo (RRR)
- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)
- Ensayo sobre la Eficacia y Seguridad del RV (Rotavirus Efficacy and Safety Trial-REST)
- Odds ratio (OR)
- Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)
- CIE, versión 9, Modificación Clínica (CIE-9-MC)
- Gastroenteritis aguda nosocomial (GEAN)
- Gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus (GEANOR)
- Grupos relacionados con el Diagnóstico (GRD)
- Campos de diagnóstico secundarios (CDS)
- Datos Administrativos Codificados (DAC)
- Infección adquirida en el hospital (IAH)
- Infección por Clostridium Difficile (ICD)
- Años ganados ajustados por calidad de vida (AVACs)
- Cociente de probabilidad (CP)
- Razón de Tasas de Incidencia (RTI)
- OR diagnóstica (ORD)
- Presente en la admisión (Present on Admission - POA)
- Resultado positivo de microbiología (RPM)
- Diagnóstico secundario (dsecun)
- Infección del sitio quirúrgico (ISQ)
- Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM)
- Unidad de Complejidad Hospitalaria (UCH)
- Grupo Funcional Homogéneo (GFH)
- Falsos Positivos (FP)
- Infección urinaria asociada a catéteres (IUAC)
- Infección asociada a catéteres venosos centrales (IACVC)
- National Healthcare Safety Network (NHSN)
- Rango intercuartílico (RI)

INTRODUCCIÓN

1.1. GASTROENTERITIS AGUDA POR ROTAVIRUS

1.1.1. Descripción

La gastroenteritis aguda (GEA) se define como diarrea de 3 o más deposiciones en 24 horas durante menos de 14 días. Representa la segunda causa de morbilidad y mortalidad en la edad infantil a escala mundial. La causa más frecuente de GEA son las infecciones, que en un 80% son de origen vírico, siendo el principal agente es el rotavirus (RV) del grupo A, primera causa de GEA grave en niños menores de 5 años de edad en todo el mundo, que origina aproximadamente 2 millones de hospitalizaciones al año y el 5% de las muertes infantiles anuales, unas 600.000 (1,2). Más del 85% de esas muertes se registran en países en vías de desarrollo de África y Asia (Figura 1). En países industrializados las muertes son escasas, pero el RV se asocia a una importante morbilidad (3).



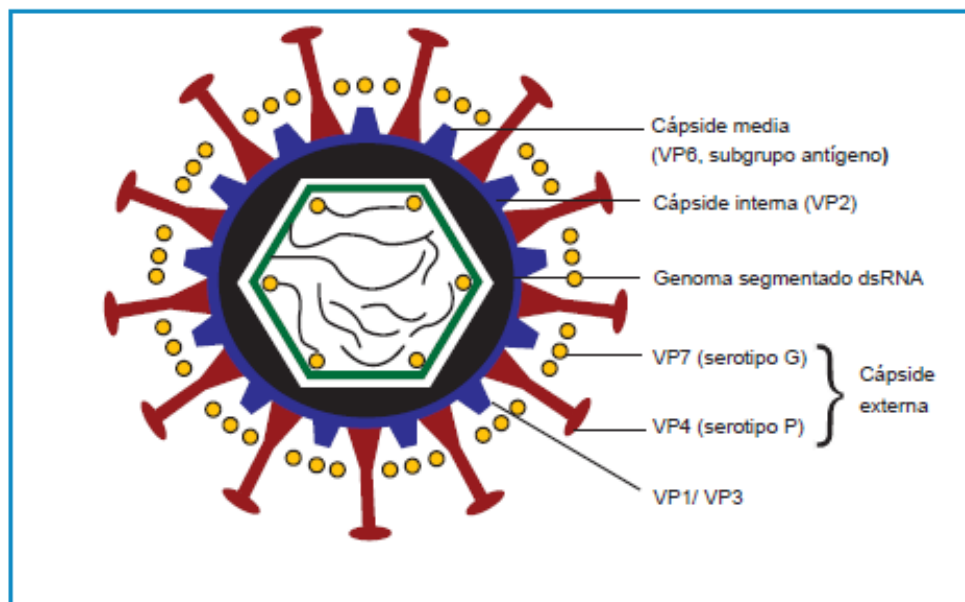
Tomado y traducido de: WHO/IVB database, 193 WHO Member States. Datos de julio de 2009.

Figura 1: Tasa de mortalidad (por 10⁵ muertes infantiles) mundial debida a la enfermedad por rotavirus

En los países desarrollados, antes de la introducción de las nuevas vacunas, la tasa anual de hospitalización por gastroenteritis por rotavirus (GEAR) en menores de 5 años era de 250-870/10⁵ (4). En Europa, El RV se ha descrito como responsable del 4-20% de las visitas hospitalarias por GEA y del 20-50% de las GEAs ingresadas en menores de 5 años (5,6). Entre las bacterias, *Campylobacter jejuni*, seguido de *Salmonella* spp., constituyen los principales agentes causales de GEA. Y en mayores de 5 años las GEA se deben a norovirus, *Salmonella* y *Campylobacter* (7). Respecto a las hospitalizaciones por GEA en niños, las bacterias justifican el 6,8%, mientras que los virus representan en promedio, el 66,7%, siendo los RV responsables del 49% de dichos ingresos, seguidos de norovirus (8,3%), adenovirus (3,5%), astrovirus (1,5%), virus Aichi (0,9%) y sapovirus (0,4%) (8,9). Otros atribuyen al adenovirus una importancia mayor, señalándole como responsable del 11,2% de los ingresos anuales por GEA (10). No obstante, desde la introducción de las nuevas vacunas en 2006, el escenario epidemiológico mundial de las GEAs en la infancia está cambiando. En los países con inmunización parcial, RV (21,1%) y norovirus (14,9%) siguen siendo los principales agentes víricos causantes de GEA, seguidos por adenovirus entéricos (3,74%), astrovirus (2,10%), y GEAs mixtas de al menos 2 de los virus anteriores. La mayoría (56%) de estas GEA virales ocurren en niños <2 años (11).

En el año de 1929, Zahorsky fue el primer autor en definir una “*enfermedad de vómitos invernales*”, aunque los rotavirus (RV) en humanos fueron inicialmente descritos en 1973 por Bishop y colaboradores en Australia (12). Miembros de la familia Reoviridae, los RVs fueron los primeros virus asociados a procesos entéricos. Son virus desnudos de 70 nm de diámetro con estructura icosaédrica. Deben su nombre a su doble cápside, que les da un aspecto de rueda de carro por microscopía electrónica (ME) (Figura 2). Su genoma es una doble cadena de ARN segmentada. La proteína VP6 de la cápside media contiene los determinantes antigénicos principales; habiéndose aislado 7 serogrupos (A-G) o grupos antigénicos. El Grupo A es patógeno humano primario y el resto, son principalmente patógenos animales, algunos de los cuales se han relacionado con infección en humanos: el B en epidemias en adultos y el C de forma infrecuente y esporádica en niños. El grupo A es la primera causa de GEA deshidratante en niños. Incluye al menos 11 serotipos diferentes, pero solo se han implicado en patología humana del 1 al 4. No son considerados patógenos de adultos, aunque pueden serlo por contacto íntimo con niños infectados, exposición a agua contaminada, viajes y de forma epidémica en poblaciones geriátricas (13).

Los genotipos del grupo A son habitualmente clasificados en los subtipos G y P, en función de la diversidad secuencial de los genes que codifican las proteínas virales de la cápside externa: VP7 (glicoproteína) y VP4 (proteína sensible a proteasa). A su vez, la secuenciación completa del genoma del RV ha permitido clasificar a las cepas de este en constelaciones genotípicas en las que los genotipos de 9 de un total de 11 genes se mantienen constantemente presentes, mientras que los genotipos G y P pueden variar. Los RV humanos pertenecen típicamente a las constelaciones genotípicas Wa-like (contiene los genotipos G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] y G12P[8]) y la DS-1-like (G2P[4] y G8P[4]), aunque hay mezclas de constelaciones, y otras poco comunes. El genotipo G1P[8] es el más prevalente en Europa (14,15).



Tomado de: Cunliffe et al. 2002 (16)

Figura 2: Representación esquemática del virión rotavirus.

La GEAR se asocia a una mayor gravedad que otras GEAs, con más riesgo de deshidratación y de necesidad de hospitalización, siendo responsable del 30 al 60% de los casos pediátricos graves de diarrea en el mundo desarrollado. La infección por RV acontece prácticamente en todos los niños a lo largo de los primeros 5 años de vida: Ocurre principalmente entre los 6 y 24 meses de edad (17), con una alta incidencia de infecciones repetidas en los 2 primeros años de vida, gran parte de ellas asintomáticas, pero que

contribuyen a aumentar la protección y disminuyen la gravedad de sucesivas infecciones naturales (13,18).

La mayor morbilidad se produce alrededor de los dos años, coincidiendo con el fin de la lactancia. Es rara la gravedad en niños mayores de tres años, pero sí frecuentes los casos moderados o asintomáticos. Hasta los 3 meses, debido a la transferencia transplacentaria de la inmunidad materna hay una relativa protección. Se estima que a los 3 años de edad, el 75% de los niños han experimentado una infección por RV (por encima de los 3 años de edad se detectan anticuerpos anti-RV en el 80%) (2). Aunque la infección neonatal no confiere protección completa frente a la futura enfermedad, si ésta vuelve a producirse será más leve. Esta protección no parece ser cepa-específica (19).

El período de incubación de la GEAR es de 3 días y la duración de la enfermedad de 5 a 7, mayor en inmunodeprimidos. Produce diarrea acuosa, no inflamatoria y esporádica, hipertermia leve y vómitos de aparición precoz. La diarrea y los vómitos pueden causar deshidratación grave si no se trata, e incluso complicarse con acidosis metabólica (por pérdida de líquidos, pérdida de bicarbonato por las heces, fiebre, ayuno prolongado y/o síndrome hipoglucémico) (13). La mayoría de episodios de GEAR clínicamente significativos se producen antes de los 5 años. La primera infección clínicamente importante se produce entre los 6 y los 35 meses en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo con climas tropicales se produce antes del año de edad (20). Son criterios de ingreso de una GEA, y por tanto indicadores de gravedad: intolerancia oral o un número importante de deposiciones que haga prever prontas complicaciones, inestabilidad hemodinámica (criterios de shock), afección de base que pueda descompensarse, edad mayor a 65 años, y riesgo vital (21).

Como la mayoría de los virus sin envoltura, el RV es estable en medio ambiente y sobrevive en fómites por largos períodos de tiempo; por lo que se trata de un virus muy contagioso, ya que además, la dosis infectiva es muy pequeña (10 UFC/mL) y la cantidad de virus excretada en heces es elevada ($>10^{10}$ UFC/mL). Puede vivir de 1 a 10 días en superficies no porosas y secas y aunque suele adaptarse mejor a superficies con baja humedad (<50%), también se ha detectado en agua potabilizada de consumo humano, en aguas contaminadas y en mariscos cercanos a vertidos de aguas no depuradas. Se transmite principalmente por contacto directo o indirecto vía fecal-oral. La eliminación del RV en heces puede mantenerse como media hasta 10 o 14 días después de la aparición de los síntomas. También los vómitos pueden ser una vía de transmisión, y se han detectado

partículas de RV en orina y en las secreciones de las vías respiratorias altas; aunque su papel en la transmisión es motivo de controversia. La posibilidad de propagación del virus por parte de los portadores asintomáticos podría estar desempeñando igualmente un papel relevante en el mecanismo de transmisión (20,22–24). Las medidas de higiene y el lavado de manos son importantes, aunque insuficientes para prevenir su contagio (25).

En países templados como España, la infección se produce de forma estacional, principalmente en los meses fríos, mientras que en los países tropicales ocurre durante todo el año (20,22). La epidemiología es compleja, con cambios impredecibles de los tipos de RV circulantes en diferentes regiones, en momentos diferentes del año. También se han descrito brotes comunitarios por consumo de agua contaminada. Así, en el año 2000 en Albania hubo un brote de GEAR causado por coinfecciones de múltiples genotipos emergentes de RV, en las que estaban presentes principalmente G9P[8] y G3P[8], junto a otros virus entéricos; y cuyo origen estuvo en el sistema de distribución del agua (26).

La enfermedad genera un gran impacto económico y social, con una media de absentismo laboral de 5 días para los padres. Además, en el 43% de las familias con un niño afectado, al menos uno de los convivientes experimentará síntomas gastrointestinales(27).

1.1.2. Diagnóstico microbiológico

Las pruebas de diagnóstico rápido se basan en técnicas inmunológicas (inmunoensayos): aglutinación de partículas de látex, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), ensayo inmunoenzimático, ensayo de fluorescencia ligado a enzima e inmunocromatografía, pruebas cualitativas que detectan los antígenos VP6 del rotavirus del serogrupo A. Se han desarrollado además sondas de ácidos nucleicos para hibridación, para detección de los grupos A y B (13). La PCR y la RT-PCR múltiple se utilizan para detectar RV en pequeñas cantidades e identificar serotipos. Las pruebas serológicas son poco útiles y no están disponibles comercialmente.

En una evaluación de las tres técnicas más habituales de detección de antígeno de rotavirus, ensayo inmunoenzimático, inmunocromatografía y aglutinación con látex, recogida en el Procedimiento número 19 de los Procedimientos en Microbiología de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (2005) se establece: a) para la técnica de ensayo inmunoenzimático, sensibilidad de 96%, especificidad de 99%, valor predictivo positivo (VPP) de 98% y valor predictivo negativo

(VPN) de 98%; b) para aglutinación con látex, sensibilidad de 68%, especificidad de 99%, VPP de 96% y VPN de 88%; c) para la inmocromatografía, sensibilidad de 98%, especificidad de 96%, VPP de 92% y VPN de 99% (28). La inmunocromatografía precisa menor cantidad de muestra y requiere menor entrenamiento del personal, aunque algunos estudios concluyen menor sensibilidad y especificidad que otras técnicas; del mismo modo que la prueba ELISA ha mostrado menor sensibilidad, aunque similar especificidad, que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real (29,30). Cuando se utiliza como referencia la electroforesis en gel de poliacrilamida, la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del ensayo inmunoenzimático es del 94,6%, 94,4% y 94,5%; y para aglutinación con látex, 82,6%, 81,6% y 81,9%, respectivamente (31).

Todos estos métodos están disponibles en el mercado para la determinación simultánea de RV y adenovirus y su concordancia global en la detección de RV es del 91,5% y para adenovirus, del 85,5% (32). En los años posteriores a la introducción mundial de la vacuna frente a RV se ha observado que los norovirus están emergiendo como causa más prevalente de GEA en menores de 5 años, planteando la necesidad de realizar tests rutinarios para su detección en niños hospitalizados, del mismo modo que suele analizarse la presencia de RV y adenovirus en las heces en este grupo de edad (33).

1.1.3. Fisiopatología

Los RV ingresan junto al alimento por vía oral y se activan a través de una proteasa, luego se adhieren al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal, siendo los enterocitos maduros de las vellosidades del intestino delgado proximal el principal lugar de replicación. El virus ingresa al enterocito por endocitosis y destruye la parte media y ápex de la vellosidad intestinal (34). Al producirse la infección se desarrolla un metabolismo alterado de las disacaridasas, como resultado de la atrofia y aplanamiento selectivo de las puntas de las vellosidades intestinales, y de otras proteínas de membrana del enterocito, produciendo una reducción de la superficie de absorción debido al daño celular, por efectos entero-toxigénicos de la proteína NPS4 o por estimulación del sistema nervioso entérico, que induce una diarrea osmótica/malabsortiva, lo que lleva a la disminución de la absorción de sales, agua y carbohidratos, además de estimulación del vómito. Provoca una deshidratación predominantemente isotónica; además de una probable acidosis metabólica e hipokalemia (35). La duración de los síntomas es proporcional a la severidad de las

lesiones. La duración de la enfermedad es mayor en los niños más pequeños por la falta de madurez de las funciones de inmunidad del intestino (36).

1.1.4. Características clínicas y epidemiológicas de los ingresos por rotavirus

1.1.4.1. Epidemiología de los ingresos por rotavirus en la era prevacunal

En el continente europeo, las causas más frecuentes de hospitalización por diarrea en niños son los RVs, seguidos de norovirus, adenovirus y *Salmonella* spp (37). Los niños hospitalizados por GEAR adquirida en la comunidad presentan una edad promedio de 14 meses (65% 7-24 meses; 80% < 3 años), con un ratio hombre: mujer de 1,6:1 y una duración media de la enfermedad, que no de estancia, de 6,9 días. Hasta en un 68% de los casos la temperatura es > 38,5°C al momento del ingreso, y un 82,9% presentan simultáneamente fiebre y vómitos. Al mismo tiempo, presentan una mayor frecuencia de diarrea y elevación de enzimas hepáticas que el resto de las GEA (37–40). Se complican en el 10% de los casos, siendo las principales complicaciones y los motivos de ingreso más frecuentes la deshidratación (un 5,3% hipertónica) y las convulsiones (1,7%) (41–44). Como consecuencia, el 70% de ingresos presisan rehidratación intravenosa; un 24% son rehidratados por sonda nasogástrica y sólo el 6% reciben hidratación oral (38).

En 2009 se publicó el primer gran estudio multicéntrico en España para analizar las características clínicas y epidemiológicas de la GEAR en niños de hasta 2 años. La mayor prevalencia de GEAR se produce en las estaciones secas y frías. En concreto, el 79% de las GEARS y el 54% de las GEAs de etiología indeterminada ocurren entre noviembre y marzo. Presentan más vómitos, deshidratación, diarrea, fiebre y debilidad que el resto de GEA, así como una puntuación de gravedad, presencia de GEA en un familiar y probabilidad de hospitalización más frecuentes. La mayor gravedad se ha relacionado con mayor frecuencia y duración de vómitos, fiebre y letargo (45,46). La frecuencia de deshidratación para RV adquirido en la comunidad es del 32% (1,8-5,5 veces más probable que en el resto de GEAs; $p < 0,001$). Así, los vómitos se producen en el 76,7%–99,5% de los casos, comparado con el 56,1%–82,9% para otras GEAs (riesgo relativo (RR) 1,4; Intervalo de confianza al 95% -IC95%- 1,08-1,70; $p = 0,004$), y es el signo clínico que aparece con más frecuencia y el primero en las GEARS. Otros síntomas comunes son: diarrea (91,0%–99,2%); fiebre (58,4%–90,1%); irritabilidad (59,2%–89,1%); y letargia (52,8%–95,0%). En otras GEAs la frecuencia de aparición de estos es: diarrea (83,2%–99,2%); fiebre (38,2%–60,7%); irritabilidad (71,8%–91,5%); y letargia (41,9%–82,4%).

Aunque la prevalencia de síntomas varía en función de las series analizadas, la mayor gravedad de las GEARs se traduce en una mayor necesidad de atención en urgencias y de ingreso respecto a otras GEAs. De este modo, el porcentaje de GEARs del total de GEAs atendidas es mayor en hospitalización y urgencias (hasta un 69% y 64%, respectivamente) que en Atención Primaria (41%) (43,45,47,48). Un estudio realizado en Israel estimó en una cohorte de edad más amplia (de 0-18 años), que los pacientes hospitalizados por GEAR durante 2006 presentaban una mayor incidencia de vómitos (92% vs. 64%, $p<0,001$), letargo (33% vs. 15%, $p<0,001$), y deshidratación (40% vs. 24%, $p<0,001$) que los ingresados por otras GEAs. También presentaban un 17% más necesidad de rehidratación intravenosa ($p<0,001$) (49). Los recientes estudios prospectivos de vigilancia realizados en distintos países europeos, incluido España, han confirmado la asociación de RV a una forma de enfermedad más grave, con una mayor frecuencia de detección de RV (>40 %) en los casos de diarrea que precisan hospitalización que en los atendidos de forma ambulatoria (50).

Globalmente en Europa, el 10,4%-36,0% de niños menores de 5 años con GEAR son hospitalizados, comparado con el 2,1%-23,5% de los que tienen otras GEAs (41,45). Así, se ha estimado que la hospitalización por GEAR se produce en en uno de cada 37 niños menores de tres años afectados por la enfermedad (38). En España en concreto, el RV es responsable del 14 al 30% de todos los casos de GEA, y más de 1/4 parte requieren hospitalización (50). Además, de forma global, el 6% de todas las GEAs que se atienden en los servicios de urgencias españoles precisan ingreso y el RV representa el 3% de todas las hospitalizaciones en niños de entre 1 mes y 2 años (22).

Las diferencias de prevalencia e incidencia de hospitalización por GEAR encontradas entre los diferentes estudios, estarían condicionadas por el tipo de diseño (prospectivo o retrospectivo); así como la edad de la población muestral estudiada; el periodo de estudio; la existencia o no de cobertura vacunal universal en los programas de vacunación nacional y el tipo de sistema sanitario. A lo anterior hay que añadir la falta de consenso en el manejo de la GEAR comunitaria entre los diferentes sistemas sanitarios europeos, con importantes diferencias en cuanto al acceso al hospital y las visitas a urgencias (51). Esta enorme variabilidad dificultaría establecer comparaciones:

En las estimaciones de los registros hospitalarios, globalmente, los RVs son responsables de un 34,9% (IC95% 30,8-39,2%) a un 47,8% (IC95% 41,7-53,9) de los ingresos por GEA, según las series (40,52). En Italia (2008) y Rumanía (2011), se

determinó mediante estos registros que la frecuencia de ingresos por RVs presentaba una enorme variabilidad según los grupos de edad considerados: el 67,6% de los todos los ingresos por diarrea de los menores de 2 años; el 49,3% entre los 0 y 12 meses y el 13,2% de los menores de 6 meses (39,52). En el norte de España se determinó mediante los registros al alta y los resultados de microbiología que entre 1996 y 2008 el RV fue responsable de casi el 40% de los ingresos por GEA en los niños de entre un mes de vida y <5 años de edad (el 44,9% tenían entre 1 mes y <2 años) (53). En Dinamarca, la incidencia anual de hospitalizaciones por RV estimada a partir del Registro Danés de Altas Hospitalarias (Danish Hospital Discharge Register -DHDR-) en 2001-04 fue de 1,3 por 10³ niños <5 años (54). También según los registros hospitalarios, la incidencia acumulada de hospitalizaciones por RV en Suiza en 2002-06 fue de 26,7/10³ niños <3 años de edad, de los cuales casi el 90% eran adquiridos en la comunidad. La edad mediana (55,6% niños) de la GEAR primaria o comunitaria era 1,4 años. El 30% y 94% de las hospitalizaciones por RV se produjeron en <1 y <3 años de edad, respectivamente (38). La incidencia descrita en España en 2005-06 en menores de 5 años a través de las altas hospitalarias fue de 277,5/10⁵ (46). En la República Checa, se ha reportado de forma retrospectiva una incidencia mayor que en otros países desarrollados de la UE. Así, en 2006 se produjeron 696,7/10⁵ hospitalizaciones por RV en menores de 5 años (55). El 76,0-89,2% de las GEARS de 1998-2006 se produjeron en menores de 5 años (55).

En el norte de Italia, en 2006, el 27,8% de los ingresos por GEA se debieron al RV, siendo la tasa de ingresos por RV de 55 por 10⁵ niños ≤5 años. En el 85,6% de los pacientes hospitalizados por GEAR comunitaria, la enfermedad era grave (56). Y en la zona sur de Italia, la mayor tasa de hospitalización por RV en 2003-06 se describió en el grupo de 12-23 meses (295 a 517 por 10⁵) (57). En EE.UU., antes de las nuevas vacunas, la diarrea era motivo de ingreso en el 13% de todas las hospitalizaciones en menores de 5 años, con una incidencia anual de 83 por 10⁵ niños, siendo los virus la principal causa. La GEAR estaba codificada en en el 8,7% de todos los ingresos por diarrea (58). En la era prevacunal, un estudio norteamericano demostró además el hallazgo frecuente (2,9%) de RV en heces de adultos, en su mayoría inmunodeprimidos o ancianos, que habían sido ingresados por diarrea y a los que se les había solicitado cultivo de heces para detectar bacterias (59).

Un estudio prospectivo en 2004-05 (atención primaria, urgencias y hospitalización) determinó la incidencia de GEAR adquirida en la comunidad en Francia, Alemania, Italia,

España, Suecia y Reino Unido, en menores de 5 años. El 86,1% ocurrieron en niños de entre 3 meses y 3 años; el 1,8% en menores de 3 meses y un 3,6% en mayores de 4 años (60). Mediante otro estudio de vigilancia prospectivo llevado a cabo posteriormente en 12 hospitales de Francia, Alemania, Francia, Italia, España y Reino Unido, entre febrero 2005 y agosto de 2006, el Grupo Europeo de Rotavirus estudió antes de la introducción de las nuevas vacunas la carga de la enfermedad. Las GEARs representaban el 56,2% de las hospitalizaciones y el 32,8% de las visitas a urgencias por GEA adquirida en la comunidad en <5 años. El 80,9% de todas las GEARs identificadas en urgencias y hospitalización se dieron en <2 años y el 15,9% en <6 meses. La GEA más grave era la debida al RV. Así, la puntuación según la escala de gravedad Vesikari, que se explicará en el siguiente apartado, era ≥ 11 en el 53,3% de las GEARs, comparado con el 31,0% de otras GEAs (51). El RV fue además responsable del 26-49% de los casos de GEA atendidos en urgencias en un estudio de seguimiento en niños ≤ 3 años de edad en Portugal en las temporadas de enero a junio de 2006 y 2010 (61). El estudio REVEAL (Rotavirus gastroenteritis Epidemiology and Viral types in Europe Accounting for Losses in public health and society), determinó Europa central y occidental que aunque el RR de necesidad de atención en urgencias y de hospitalizaciones es significativamente mayor en las GEARs, el RR de cada país varía según las políticas sanitarias; con un rango para el RR de ingreso que varía de 1,62 en Bélgica (0,83-3,15); a 3,66 (1,92-6,96) en España; y un rango de RR de necesidad de atención urgente de 1,32 (0,93-1,88) en España a 3,38 (2,28-5,01) en Italia (62). Un estudio de seguimiento multicéntrico en una región industrializada de Turquía en niños no vacunados determinó que las hospitalizaciones por GEA comprendían el 1,6% del total y las debidas a GEAR, el 5,7%. El RV fue responsable del 28,5% de todas las hospitalizaciones por GEA, con una incidencia anual de hospitalización de $629/10^5$ en niños <1 año, $553/10^5$ en los niños <2, $293/10^5$ en los <5 años, y $17/10^5$ entre los 5-14 años. El patrón epidemiológico de este país era comparable al resto de Europa y de los EE.UU. (63)

1.1.4.2. Gravedad de la gastroenteritis por rotavirus y antigenemia

En Europa, las GEARs graves suponen el 53,3% de los casos frente al resto de GEA (31,0%) ($p < 0,01$) (64). Sólo el 2,6% de las GEAR graves se producen en adolescentes y adultos (10-89 años) (65). Respecto a los ingresos, el 87,8% de los debidos a GEAR son casos graves, frente al 61,9% de casos graves de otras GEA que precisan

ingreso (64). Para establecer la gravedad de la GEA se han utilizado como indicadores las escalas de 20 puntos de Vesikari, y la de 24 puntos de Clark (Tabla 1) o la necesidad de rehidratación intravenosa en sí misma, que son predictores de la necesidad de hospitalización; así como la duración de la hospitalización (8). De forma independiente, la fiebre se ha correlacionado con la gravedad (51).

Tabla 1. Escalas de Vesikari y Clark para definir la diarrea grave

| Escalas | Valor del puntaje | | |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Clark | | | |
| Diarrea | | | |
| Número de deposiciones por día | 2-4 | 5-7 | ≥8 |
| Duración en días | 1-4 | 5-7 | ≥8 |
| Vomito | | | |
| Número de vómitos por día | 1-3 | 4-6 | ≥7 |
| Duración en días | 2 | 3-5 | ≥6 |
| Fiebre | | | |
| Temperatura rectal | 38,1-38,2 | 38,3-38,7 | ≥38,8 |
| Duración en días | 1-2 | 3-4 | ≥5 |
| Sintomatología | | | |
| Descripción | Irritable | Letárgico | Convulsión |
| Duración | 1-2 | 3-4 | ≥5 |
| | | | |
| Vesikari | | | |
| Duración de la diarrea en días | 1-5 | 5 | ≥5 |
| Máximo número de deposiciones por día | 1-3 | 4-5 | ≥6 |
| Duración del vómito en días | 1 | 2 | ≥3 |
| Máximo número de vómitos por día | 1 | 2-4 | ≥5 |
| Temperatura | 37,1-38,4 | 38,5-38,9 | ≥39,0 |
| Deshidratación | - | Leve | Moderado a severo |
| Tratamiento | Rehidratación | Hospitalización | |

Tomado de Givon-Lavi et al. 2008 (74)

Vesikari-20 y Clark-24 se han utilizado por tanto, en la monitorización la efectividad de la vacunación. Estas escalas presentan una correlación de $r=0,828$, aunque este valor todavía pone de manifiesto la necesidad de integrar la definición de parámetros clínicos esenciales bajo un único criterio. La mayoría de las diferencias subyacen en la subjetividad a la hora de establecer el grado de deshidratación y nivel de conciencia (66). El promedio global de gravedad de la GEAR es de 6,5, significativamente mayor que el promedio de 5,3 de los niños con GEA sin identificar ($p=0,018$) (9). Específicamente, en los niños hospitalizados por RV se ha estimado una puntuación media de Vesikari de 15

puntos (rango 6-20, 96%>11) (definición de gravedad: ≥ 14) (67), una puntuación media de Clark de 13 ± 5 y una necesidad de rehidratación IV en el 70% de los casos (38).

La antigenemia y la RNAemia son hallazgos frecuentes en los pacientes con GEAR. Entre los pacientes hospitalizados por GEAR, aproximadamente el 67% presentan RNA sérico; de los cuales, el 90% presentan además antigenemia (61% de las GEAR), hallazgos que no están presentes cuando hay otra GEA (68). La variabilidad de la presencia de antigenemia en la GEAR (43%–75%) es edad dependiente, de modo que la presentan el 50% de los menores de 1 año de edad, el 53% entre 12-24 meses y el 20% de los mayores de 24 meses. Globalmente, la edad media de los niños que presentan antigenemia es significativamente menor que la edad promedio de los casos con GEAR que no la presentan (43,5 vs. 27,3 meses; $p = 0,034$) (69). Además, la antigenemia puede detectarse en el 2,3% de los niños con GEAR asintomática (70–73). Las tasas de antigenemia no varían significativamente entre las GEAR de los tipos más comunes G1P[8] ó G2P[4] y G9P[8]; aunque es significativamente menor en las GEAR por múltiples genotipos, comparado con aquellas debidas a un solo genotipo ($p=0,02$) (68,73).

Aunque la antigenemia en la GEAR es un hallazgo frecuente, se desconoce su significado clínico. Los pacientes que tienen RNA y antígeno de RV en suero y en heces, presentan fiebre más elevada y vómitos más graves que aquellos en los que solo se detecta el virus en las heces. De este modo, los niños con antigenemia presentan de forma significativa una GEAR más grave (68). Algunos autores no han encontrado correlación entre la antigenemia y el grado de fiebre, a pesar de que otros hayan señalado su contribución a la misma. Por otro lado, la antigenemia se correlaciona con la replicación del RV en el intestino pero no con manifestaciones extraintestinales, a pesar de haberse han descrito asociaciones esporádicas entre la antigenemia por RV y la existencia de dichas manifestaciones (51,68,73). A pesar de su asociación con la gravedad clínica, los niños con antigenemia presentan una estancia hospitalaria más corta (4,8 vs. 5,8 días; $p = 0,0354$), de manera que la antigenemia presenta una asociación inversa con la estancia ($\beta=0,31$; $p=0,021$). El factor de necrosis tumoral β (TNF- β) está significativamente más elevado en los casos con antigenemia (236,7 vs. 29,2 pg/mL; $p=0,026$), lo que pondría de manifiesto un aumento de la inmunidad innata mediada por células T en estos pacientes (69). En este sentido, los niveles antigénicos son significativamente mayores al ingreso y alcanzan su máximo el día 2, para disminuir gradualmente a niveles casi indetectables el día 6 (72).

1.1.4.3. Hallazgos analíticos

En niños menores de 5 años hospitalizados por GEAR se han encontrado valores promedio de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, que sugieren el hallazgo frecuente de hipocromía, en una población en la que se esperarían encontrar mayores valores debido a la hemoconcentración que produce la deshidratación. Los niveles leucocitarios oscilan entre $10,3 \times 10^9/L$ y $39,3 \times 10^9/L$, variabilidad debida a la asociación con infecciones bacterianas, con frecuencia de adquisición nosocomial, que fundamentalmente son respiratorias. La leucocitosis es de predominio linfocitario.

Niveles de proteína C reactiva en torno a 15,7 UI/mL son sugestivos de inflamación intestinal. No es infrecuente que los valores promedio de transaminasas superen el límite superior de referencia: AST promedio=48,8 UI/L (rango 16-227) y ALT promedio=29,7 UI/L (rango 10-262). Pese a que los valores de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y fiebre son mayores en las diarreas bacterianas, la elevación de enzimas hepáticas es significativamente mayor en las GEAR que en las GEA por *Salmonella* spp. Aunque no se ha demostrado correlación entre los parámetros clínicos (escalas de severidad) y analíticos, se han encontrado tres parámetros analíticos cuyos valores promedio están más alterados cuando la puntuación de las escalas es “grave” frente a “leve-moderada”: pH (7,29 vs 7,34); K (3,9 vs 4,2 mmol/L) y Urea (4,6 vs 2,8 mmol/L) (37,66,74). También se han evidenciado niveles séricos elevados de ácido úrico en el 4,3% de pacientes hospitalizados por GEAR, porcentaje superior al encontrado en diarreas ocasionadas por otros microorganismos; lo que podría estar relacionado con la mayor frecuencia y gravedad de deshidratación (75). La hipernatremia es significativamente más frecuente en la GEAR que en otras GEAs ($P < 0,001$) y se asocia a enfermedad grave y deterioro clínico, necesidad de tratamiento en cuidados intensivos, y mayor duración de la hospitalización. También son más comunes en la GEAR los trastornos metabólicos, sobre todo la hipoglicemia (76).

Se ha descrito un descenso del volumen plaquetario medio (VPM) en los pacientes con GEAR, lo que estaría asociado a niveles importantes de inflamación. No obstante, el papel de del VPM en los trastornos inflamatorios e infecciosos no ha sido bien establecido y además, no se ha encontrado asociación entre el VPM y la puntuación de gravedad de Vesikari (77). Hay que tener en cuenta igualmente, que descenso del VPM puede encontrarse también en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, anemia, y fracaso renal; y en ciertas infecciones (sepsis, trichinellosis, Virus de Inmunodeficiencia Humana –

VIH- y Virus Respiratorio Sincitial). Aunque el VPM podría utilizarse como reactante de fase aguda negativo en la GEAR, no es infrecuente que los niños con GEA tengan con cierta frecuencia infecciones víricas o bacterianas asociadas al RV que podrían afectar a estos niveles de VPM. Por ello se han propuesto más estudios en los que se realicen determinaciones seriadas del VPM para evitar falsas lecturas, además de la determinación simultánea de otros reactantes de fase aguda y análisis de biología molecular para obtener una información microbiológica más detallada (78).

Es importante reconocer el hallazgo frecuente de deshidratación en la GEAR y tratarla, así como tratar el desequilibrio electrolítico y el posible daño renal agudo. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos se ha utilizado ampliamente como biomarcador para el diagnóstico del daño renal agudo ó crónico en numerosos estudios. Está reconocido como marcador temprano de fracaso renal agudo, antes de la elevación de otros marcadores bioquímicos como la creatinina. Los niveles de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en plasma y orina de pacientes con GEAR que presentan deshidratación leve-moderada son significativamente más elevados que en controles sanos ($p=0,001$ y $p=0,035$; respectivamente) (79).

1.1.4.4. Convulsiones benignas asociadas a rotavirus

Las convulsiones benignas por GEA están infradiagnosticadas en los países occidentales. La mayoría de las crisis descritas en el contexto de GEA leves que no presentan deshidratación son generalizadas tónico-clónicas (61%), tónicas generalizadas (31%), hipotónicas (5,2%), y parciales (2,6%). En algo menos de la mitad de los casos se presentan en clusters de 3 a 6 y en torno al 40% de los pacientes se producen dos tipos diferentes de crisis; que tienden a durar entre 30 segundos y 10 minutos (80). La duración de los síntomas gastrointestinales antes del comienzo de las convulsiones es significativamente más corta en los casos con convulsiones febriles frente a aquellos con convulsiones afebriles ($1,3 \pm 0,8$ vs. $2,8 \pm 1,0$ días; $p<0,0001$). Así, el 90% de las convulsiones de pacientes febriles se producen en etapas tempranas de la GEA. La presencia de una crisis convulsiva aislada es más frecuente en los pacientes con convulsiones afebriles ($p=0,0003$) y la frecuencia de convulsiones del tipo focal con o sin generalización secundaria también es mayor en el grupo afebril (33,3% vs. 6,0%; $p=0,0139$). La frecuencia de convulsiones agrupadas es considerablemente mayor en los casos febriles (81).

El RV se ha descrito como el agente más comunmente responsable de las convulsiones afebriles benignas debidas a GEA leve (80). El 90,3% de las GEAR no presentan convulsiones, un 2,2% presentan convulsiones febriles, y un 5,5% convulsiones afebriles (81). En el 68% de los casos se trata de crisis afebriles en el transcurso de una GEA sin afectación hidroelectrolítica grave (82). Tanto en las convulsiones febriles como en las afebriles, la punción lumbar, el electroencefalograma y las pruebas de neuroimagen son habitualmente normales, y no suele haber recurrencias ni alteración en el desarrollo de los niños tras resolverse la GEAR, no dejando secuelas (81,83). No obstante, en algunos neonatos nacidos a término que presentan convulsiones se han hallado lesiones en la sustancia blanca cerebral. Se ha sugerido que la infección por RV debería considerarse en neonatos nacidos a término que en los primeros 5 días de vida presenten convulsiones acompañadas de lesiones difusas en las sustancia blanca cerebral, ya que se ha encontrado el antígeno del RV hasta el 92% de niños con estas características (84). La meningitis aséptica no puede descartarse (85). La presencia de RV en el líquido cefalorraquídeo de los niños con GEAR sugiere la posibilidad de viremia (86), que conduciría a daño en el sistema nervioso central (87), aunque ambos hechos carecen actualmente de base teórica (88).

La fisiopatología no es del todo conocida, aunque se ha sugerido que habría cierta conexión entre la disregulación de la homeostasis del calcio (Ca^{2+}) y las convulsiones que se producen en la GEAR; y es que la infección por RV produce una alteración de la homeostasis del Ca^{2+} celular que conduce a un aumento de la permeabilidad al Ca^{2+} . De hecho, se han encontrado niveles de calcio inferiores en los pacientes con GEAR que presentan convulsiones respecto aquellos que no las tienen ($9,22 \pm 0,50$ vs $9,66 \pm 0,46$ mg/dL; $p=0,01$) (89). Aunque los niveles de antigenemia son significativamente mayores cuando hay fiebre, no se han asociado con las convulsiones (72). Pese a que el RV produce mayor frecuencia de episodios convulsivos febriles que el norovirus (83% vs 58%), la fiebre en sí misma tiene poco efecto en las características clínicas de las convulsiones, aunque las convulsiones ocurran más temprano en las febriles. De este modo, Las convulsiones febriles y afebriles son por igual tónico-clónicas generalizadas y/o parciales complejas. Por su similitud en la frecuencia de convulsiones agrupadas y a la mayor respuesta a carbamacepina, las convulsiones febriles que se producen en las GEAs víricas son mucho más semejantes a las que se producen de maneral general en las GEAs leves,

que a las convulsiones febriles en general; por lo que su mecanismo patogénico sería diferente al de otras convulsiones febriles debidas a otras causas (90).

Las características de las convulsiones asociadas RV han cambiado significativamente tras la introducción de las vacunas. En este sentido, se ha detectado una menor incidencia de fiebre al inicio de la crisis, un mayor intervalo entre el comienzo de la GEAR y el debut de la convulsión, y una mayor frecuencia de crisis convulsivas. Esto sugeriría que con la vacunación se ha producido un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones, que podría ser el resultado de un aumento de sensibilidad a la enterotoxina del RV; aunque los programas de vacunación universal frente al RV (VU-RV) atenuarían este fenómeno (91). A pesar de estos hallazgos, el descenso de hospitalizaciones por convulsiones en los niños menores de 5 años en España se ha correlacionado significativamente con el aumento de la cobertura vacunal frente a RV ($r = -0,747$; $p = 0,013$) y con el descenso de la tasa de ingreso por GEAR ($p = 0,543$; $P < 0,001$); con descensos que van desde el 18,7% (9,6-26,8%) en 2007 al 42,5% (35,3-48,9%) en 2012 (92).

1.1.4.5. Complicaciones graves

En la GEAR son criterios clínicos de gravedad: la necesidad de tratamiento en cuidados intensivos, hiper o hiponatremia (>155 mmol/L ó <125 mmol/L), la presencia de signos clínicos de encefalopatía/encefalitis (somnolencia, convulsiones, apnea) y en última instancia, la muerte repentina. La incidencia anual de GEAR grave de adquisición comunitaria se ha estimado en torno a 1,2 casos por 10^5 niños menores de 5 años de edad (IC95% 0,9-1,4 por 10^5). Aproximadamente el 16,8% de estos casos son nosocomiales, un 82,4% de los cuales se corresponden con neonatos ingresados en cuidados intensivos. El promedio de edad de los pacientes con GEAR grave es 10,5 meses (0-108 meses), con una media de estancia de 6 días y cerca del 48% precisan tratamiento en cuidados intensivos. El 31% de los casos graves presentan hiponatremia severa y un 12%, hipernatremia severa; y hasta un 69% presentan signos de encefalopatía. La prevalencia de enterocolitis necrotizante (confirmada o por sospecha) en las GEARs muy graves puede alcanzar el 12% (93). En el mundo desarrollado se ha estimado una frecuencia de encefalopatía/encefalitis en el transcurso de GEAR del 6% (el 26% dejan secuelas), y de muerte repentina, del 0,7%; lo que suponen unos 44 y 5 casos al año, respectivamente. Cerca del 23% de los pacientes que se complican con encefalopatía/encefalitis presentan

pleocitosis y las proteínas en el líquido cefalorraquídeo están elevadas solo en el 10%. Los niveles elevados de LDH (>500 IU/L) o la acidemia (pH<7,15) se han relacionado con un mal pronóstico en caso de encefalopatía/encefalitis (94).

El RV puede producir además de lesión del sistema nervioso central, lesión miocárdica y hepatorenal; y también, infección respiratoria (70,95,96). Algunos estudios preliminares en modelos humanos *in vitro* sugieren que el RV podría desempeñar un papel esencial en la patogénesis de la atresia biliar, la principal indicación de trasplante hepático en la población pediátrica (97). El daño hepático secundario a la GEAR se correlaciona con la edad en mayor medida que con cualquier condición patológica basal (88), de manera que cuanto menor es la edad, mayor es el riesgo de lesión hepática, pero también de lesión miocárdica (98). Cuanto más grave es el grado de deshidratación, más significativo será el incremento de actividad de las enzimas miocárdicas (70,96). Esto podría explicarse porque los niveles insuficientes de IgA de la mucosa intestinal que se producen en lactantes facilitarían el paso del virus a la circulación sanguínea. Aunque el incremento de las enzimas miocárdicas se correlacionaría con la fiebre y la deshidratación, se desconoce el mecanismo por el que el RV ocasiona daño miocárdico. A pesar de que la enteritis por RV se complica frecuentemente con daño hepático funcional, un análisis multivariable descartó al daño hepático como factor pronóstico de GEAR, lo que puede deberse al hecho de que el daño hepático y miocárdico son mayoritariamente temporales en las GEARs (99–101).

Por otro lado, la frecuencia de bacteriemia secundaria por la flora endógena del intestino en niños con GEAR es baja, alrededor del 0,32% (IC95% 0,22-0,79%), pero debería considerarse cuando la fiebre dura más de 48 horas o hay recurrencia de la misma en forma de un segundo pico, con otros signos clínicos que son variables y que pueden alertar de la presencia de sepsis. El fenómeno subyace en una traslocación de las bacterias intestinales que se produce tras la alteración de la barrera mucosa intestinal. En todos los estudios las bacterias reportadas son gram negativas, y sólo en un 0,26% se ha descrito candidemia (102–104). La bacteriemia por gram negativos secundaria a GEAR es más frecuente en lactantes que en niños más mayores. También se ha demostrado que la infección concomitante por RV aumenta el riesgo de bacteriemia en niños con GEA por *Salmonella* no tifoidea (105).

1.1.4.6. Implicación clínica de las coinfecciones del rotavirus

Aunque globalmente, la diarrea es el motivo de ingreso en el 75% de las GEAs, en el 25% lo son las infecciones agudas del tracto respiratorio superior y/o inferior (rinofaringitis, bronquiolitis y neumonía), las infecciones del tracto urinario y las convulsiones febriles (46); lo que da idea de la posible asociación del RV con otras infecciones. De hecho, el 41,2% de GEARs se han asociado con infecciones del tracto respiratorio (106), de modo que los síntomas respiratorios aparecerían hasta en el 60,7% de las GEARs (107). Los coronavirus humanos se han detectado en el 6,4% de los niños con GEA y en el 7,1% de aquellos que presentan simultáneamente síntomas respiratorios y gastrointestinales (108). Además, en los niños menores de 4 años de edad las GEARs presentan una comorbilidad del 83% con los bocavirus humanos (109,110). Sin embargo, el papel de los virus respiratorios comunes en las infecciones entéricas sigue siendo desconocido (108,109); aunque podría estar asociado con el hecho de que los niños más pequeños presentan puntuaciones significativamente mayores de GEA e inflamación de las vías respiratorias (37). Por otro lado, en algunas series, la parasitosis intestinal, la rinofaringitis, o la meningitis neumocócica son más prevalentes en los niños con GEAR. De hecho, la faringitis aguda y la erupción maculopapular las acompañan en el 10% y 16,6% de los casos, respectivamente (111).

El RV es el agente más frecuente encontrado en pacientes pediátricos cuando hay coinfección de dos ó más virus entéricos (37). Mientras que las infecciones víricas mixtas de agentes entéricos se producen en el 3,3%, de los ingresos por GEA (112), hasta en el 25% de las GEARs hospitalizadas se ha detectado coinfección con otros virus entéricos (adenovirus, astrovirus y/o norovirus) (113). Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de implementar pruebas rápidas de ELISA para detectar astrovirus y norovirus junto a los tests rápidos de ensayo inmunoenzimático para detectar rotavirus y adenovirus. Y es que, en España, los norovirus son la 2ª causa más frecuente de GEA en niños menores de 5 años tras los RVs. Predominan en la población > 6 años de edad: 7,2% de GEA de los 6 a 16 años; 8,6% de 16 a 64; y 11,1% en los >65 ($p=0,001$). El 17,2% de las GEAs por norovirus son de origen nosocomial. Es el agente más frecuentemente detectado en los >65 años, seguido de los adenovirus (7,4%), astrovirus (3,6%) y RV (3,3%) ($p<0,0001$) (114,115). Es responsable del 16,6% de los ingresos por GEA en menores de 5 años (de forma aislada en un 14,5%; y en coinfección con RV, en un 2,1%). Como agentes responsables de ingresos por GEA en este grupo de edad, les siguen los adenovirus (5-

9,3%) y astrovirus (1,8%). Sin embargo, en las GEARs es más frecuente la coinfección con adenovirus ($p=0,039$) (33,116). El curso de la GEA por norovirus, de forma aislada, es bastante menos grave (en términos puntuación de score y de necesidad de rehidratación intravenosa) y la fiebre, menos frecuente ($p<0,05$) que en las GEARs (ausencia fiebre-febrícula: norovirus=94% vs RV=53%) (33,117). En los países nórdicos se ha descrito un aumento de la prevalencia de norovirus en los menores de 5 años que iguala a la de RV, después de que en septiembre de 2009 se introdujese la vacuna frente al RV (118).

Se ha descrito una proporción del 11% de GEA concomitante enteropatógena en los pacientes infectados por RV, siendo *Campylobacter* spp. el agente más frecuentemente asociado, seguido de *Salmonella* (119). La infección concomitante con *Salmonella* produce más vómitos ($p=0,0017$); fiebre más alta (≥ 39 °C) y prolongada ($p <0,05$), mayor porcentaje de heces con productos patológicos ($p <0,001$), mayor valor de la PCR ($p<0,05$) y más hipopotasemia ($p=0,0026$); comparado con aquellos pacientes en los que sólo se aísla el RV (120). Aunque algunos autores no han encontrado asociación entre el estado de coinfección y la gravedad según Vesikari (121), otros han evidenciado que la presencia de leucocitos fecales, la gravedad y la estancia más prolongada son más frecuentes en la coinfección RV-*Salmonella* (122).

1.1.4.7. El ciclo epidemiológico de las hospitalizaciones y la estancia

En los países de clima templado como España, el patrón estacional de RV se produce en las estaciones frías (123). Este ciclo estacional coincide en parte con el del norovirus, mientras que adenovirus y astrovirus no presentan esa variación estacional ($p<0,0001$), si bien los adenovirus predominan en noviembre-diciembre (124). Aunque el norovirus presenta un patrón estacional semejante al RV (53% en invierno), es más prevalente de octubre a noviembre y de febrero a marzo. En otoño y en febrero, la GEA por norovirus iguala e incluso supera al RV, este último más incidente de diciembre a enero (33,117). Asimismo y a la par que RV, norovirus afecta fundamentalmente a niños de entre 12 y 23 meses de edad (33).

En Europa, la mayor proporción de niños con GEAR se produce en invierno (49,6% noviembre a abril), con una mayor proporción en diciembre (55,4%)(125,126). No obstante, la estación del RV es más tardía en Irlanda (febrero a junio), Grecia (enero a abril), y países escandinavos (Dinamarca: enero a junio; Noruega: marzo a mayo; Suecia: abril)(126). En España, entre 2005 y 2009, el 57% de los ingresos por cualquier causa de

diarrea, el 79% de las GEAR y el 54% de las diarreas de causa indeterminada ocurrieron entre noviembre y marzo (46). Por su parte, Rivera y cols. describieron en España que entre 2005 y 2008 los ingresos por GEAR se acumularon de octubre a marzo (79,7%; rango 69,8%-86,8%) (127). Por otro lado, en la República Checa, las mayores tasas de incidencia entre 1998 y 2006 se produjeron entre enero y mayo, con mayor número de casos en marzo (55). Un estudio realizado en Turquía mostró una distribución estacional similar en los menores de 5 años no vacunados, con predominio de octubre a marzo, y la mayor tasa de positividad en enero (49,5%) en los casos hospitalizados y en febrero (31,5%) en los externos; y la menor tasa entre junio-septiembre (63).

Como consecuencia de la estacionalidad del RV, se produce un aumento significativo del número de ingresos diarios por GEAR en los periodos epidémicos, comparado con las estaciones no epidémicas (diferencia=1,5; $p=0,01$). Además, la edad media de los niños ingresados es menor en el periodo epidémico (diferencia=-1,2 años; $p=0,003$); de tal manera que un 59,8% de los ingresos que tienen lugar en las estaciones epidémicas se producen en menores de un año (periodo no epidémico=38,8%) (128). De hecho, la edad ≤ 6 meses se ha encontrado como factor de riesgo para la duración prolongada (> 3 días) de la estancia hospitalaria (OR 3,0; IC95% 1,2-7,7; $p=0,022$); además de la toma de hemocultivos (OR ajustado 2,7; IC 95% 1,0-7,1; $p=0,043$) (129).

El promedio de longitud de estancia (LE) en menores de 5 años en España entre 2005 y 2009 fue de 5 ± 9 días para cualquier ingreso por diarrea, 6 ± 10 días en las GEAR y 4 ± 7 días en la diarrea de etiología indeterminada (46). La estancia mediana tanto para casos comunitarios como nosocomiales en Suiza (años 2002 a 2006) era de 4 días (RI 3-5) (38). En Israel, la duración de la estancia mediana en 2006 resultó también más prolongada en las GEAR que en otras GEA (4 vs 3 días; $p<0,001$)(49).

1.1.4.8. Tasa de mortalidad por rotavirus en el mundo desarrollado

Entre 1999 y 2007 se evaluó en EE.UU. la codificación de fallecimientos en niños de 1-59 meses de edad, identificándose 38 muertes por RV, de los que por laboratorio solo se confirmaron 21. El RV fue responsable del 76% de muertes en ese grupo de edad (un 58% eran varones). El 18% tenían entre 1-3 meses de edad, el 32% de 4-11, el 42% 12-23, y el 8% de 24-59. El 62% de los fallecimientos por RV se produjeron en niños con patologías concomitantes, fundamentalmente prematuros o con trastornos congénitos (38%) y trastornos del desarrollo (10%) (130).

La mortalidad causada por RV en Europa en la era prevacunal fue descrita en una revisión sistemática en los países comunitarios del norte y oeste. En Finlandia, se reportó un fallecimiento cada 2-5 años, lo que se corresponde con una tasa anual de mortalidad de 0,7–1,8 por 10^6 niños menores de 5 años. En Francia, entre 2 y 6 niños menores de 5 años fallecieron anualmente por causa del RV (tasa de mortalidad anual= 0,5–1,6 por 10^6). En Alemania, se encontró una tasa de mortalidad infantil de un caso por cada 1000 niños hospitalizados por causa del RV y en este país, la tasa de mortalidad anual en niños menores de 5 años debida al RV era de 3 por 10^6 . En Irlanda, se produjo una muerte entre 11.907 casos hospitalizados por diarrea y la tasa de mortalidad anual por RV en menores de 5 años resultó de 1,9 por 10^6 . En Inglaterra y Gales, se produjeron 7 fallecimientos anuales por RV en niños pequeños, lo que representa una tasa anual de 2,3 por 10^6 niños menores de 5 años (131). En la República Checa, la tasa de fallecimiento prevacunal fue de $3,2/10^4$, afectando sólo a ancianos y menores de 2 años (55). En Noruega, la mortalidad asociada al RV en 2014-15, justo después de iniciarse la VU-RV, era de 1,7 muertes/ 10^6 afectados (64).

1.1.5. Características genotípicas de la GEAR en la época prevacunal

Pese a la demostrada eficacia de la vacuna frente al RV en la diarrea grave y a que no se han encontrado diferencias en la incidencia de hospitalización que puedan ser atribuidas a los diferentes genotipos circulantes, la capacidad protectora de la vacuna sigue siendo desconocida. Por ello, la vigilancia de la diversidad de cepas circulantes antes, durante y después de la introducción de programas de inmunización es crucial, dado el impacto que puede tener en la efectividad de la vacuna (119).

El estudio REVEAL, previo a la inmunización vacunal en Europa, puso de manifiesto a los genotipos G1-G4 y G9 como los más prevalentes y demostró una variación tanto geográfica como estacional. G1 predominaba en España, Suecia y Reino Unido; G9 en Italia, Francia y Bélgica; y G4 en Alemania. Sólo G4 y G9 fueron identificadas en todas las áreas de estudio (132). En Noruega predominaban las combinaciones G1P[8] y G2P[4] (30); al igual que en Grecia: G1P[8] (49%), G2P[4] (31%), de forma similar a otros países europeos (40). En Albania las cepas predominantes eran G9P[8](72,1%) y G4P[8] (8,8%) (133). En una revisión de los estudios realizados en Europa Central y del Este, se determinó una predominancia de G1P[8], G4P[8] y G2P[4] (134). Mientras que la distribución de genotipos en Estonia difería en la época prevacunal

de la encontrada en otros países de Europa Central y del Este: G2P[4] (34,7%) y G4P[8] (12,9%) (42); en Rusia en cambio, se detectó un predominio de G1P[8] (44,9%) y G4P[8] (40,0%) entre 2005 y 2007 (135).

Por otro lado, también se han encontrado diferencias de prevalencia entre las diferentes regiones de cada país y a lo largo del tiempo. Por ejemplo, aunque en Italia no se han encontrado diferencias entre las cepas circulantes en el norte y el sur del país (136), se han descrito excepciones. En los niños hospitalizados en el norte se detectaron como predominantes G1P[8] (39,7%), seguido de G9P[8] (25,3%) (dominante en años previos) (52). Respecto al sur, mientras que en la península de Salento y Roma fueron más frecuentes G4P[8] (54,5%) y G1P[8] (27,3%); en Palermo se determinó entre 1985 y 2012 una predominancia de G1P[8] (133). En otras series, el 59,8% de las GEAR en Salento fueron tipadas como G2P[8], G1P[8], G2P[4] y G9P[8], siendo G2P[8] la más extendida (137). También se han secuenciado genotipos dominantes diferentes al resto del país en la zona oeste de Grecia entre 2009 y 2010: G4P[8], G9P[8], y G12P[8], esta última muy poco frecuente (138). Igualmente, aunque en Suecia el genotipo predominante de 2007 a 2008 fue G1[P8] (77%), se ha observado un patrón muy variado en la región occidental del país (41). Globalmente en España, las cepas predominantes entre 2005 y 2006 fueron G1P[8] 40,3%; G9P[8] 31,2% y G4P[8] 13,5% (51). Por otro lado, el norte de España es un ejemplo de predominancia intermitente de cepas a lo largo del tiempo. Así, aunque en esta región el genotipo predominante entre 1996 y 2009 fue, como en el resto del país, G1[P8] (57,5%), presente en todas las estaciones epidémicas; otras cepas como G2[P4] (14,4%), G9[P8] (13,4%), G3[P8] (8,3%) y G4[P8] (5,5%) , han circulado de forma intermitente. Por ejemplo, G4[P8] se detectó con más frecuencia en los 90, pero sólo esporádicamente después del año 2000; G2[P4] predominó en 2003-2004; y G9[P8], que surgió en 1997-1998, se hizo dominante en 2005-2007 (119). Las secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables VP7y VP8 de las cepas aisladas en niños y adultos son muy similares. El genotipado, análisis filogenético, y estudio de los epítomos virales ha demostrado que los RV circulantes que afectan a niños y adultos son muy similares, correspondientes a las cepas más comunes encontradas en Europa y Asia (G1P[8], G2P[4], G4P[8] y G9P[8]) (65).

En las dos últimas décadas diversos estudios han puesto de manifiesto la aparición de nuevas cepas de RV. Un ejemplo es la variante P[8]-OP354 ó P[8]-4 recientemente identificada, que es subtipo de P[8] VP4, esta última presente en la mayoría de RV

humanos del grupo A. Emergente en muchos países, se desconoce cómo OP345 pudo aparecer en humanos y qué es lo que ha contribuido a su diseminación. En un estudio en el que se determinaron los patrones de migración viral entre 1988-2012 se encontró que el sur y este de Asia fueron el origen de una rápida migración genética de OP345 hacia Africa, Europa, y Norteamérica. Su relativo distanciamiento genético con otros subtipos P[8] podría contribuir a una menor efectividad de la vacuna, destacando la necesidad de una vigilancia continua al respecto, especialmente en los países en los que están implantados programas de vacunación (139). Y es que el RV también es patógeno de otros mamíferos y de los pájaros y su genoma RNA segmentado podría contribuir a la aparición de cepas inusuales en la población humana a través de mutaciones y transmisión interespecies. Por ejemplo, en Bulgaria un análisis filogenético de los genotipos circulantes entre 2010 y 2013 encontró 12 cepas G3P[9] y G6P[9] de probable origen animal, que aunque poco prevalentes, habían sido ya esporádicamente detectadas entre 2006 y 2010 (140). De enorme interés es también G12, introducido en 1987 en la region mediterránea del este desde Filipinas. Desde entonces, se ha producido un subsecuente resurgimiento entre la mayoría de los países asiáticos, EE.UU. y Europa. En Pakistán se ha descrito como cepa predominante. Estos nuevos subtipos emergentes y su mantenimiento en la población son hoy de gran preocupación de cara al desarrollo de una vacuna con eficacia protectora heterotípica (141). El continente africano estaría ejerciendo también una importante influencia en la circulación de cepas hacia Europa en los años posteriores al inicio de la comercialización de la vacuna frente al RV, que no tendrían relación con esta (48).

La influencia de la vacuna en la modificación de cepas circulantes y su diversificación ha sido ampliamente estudiada y se expone en el capítulo 1.3.1; aunque con frecuencia, el hallazgo de genotipos poco habituales no es debido necesariamente a la inmunización vacunal, ya que forma parte de la fluctuación normal de los genotipos del RV. Por ejemplo, en el año 2007 se describió en Portugal una predominancia de G2P[4] (68,6%) y G9P[8] (14,0%) antes de comercializarse la vacuna. Poco antes se había detectado una alta prevalencia de RV G2P[4] en Brasil, ligada a un programa de VU-RV con la vacuna frente al RV G1P[8] (142). También antes de introducirse la vacuna, en Salento se detectaron por primera vez cepas muy poco habituales: G2P[10], G4P[10], G8P[4], G9P[11] y G10P[8] (137). Además de esta gran diversidad de cepas, el análisis secuencial y filogenético ha permitido revelar la circulación de diferentes variantes de RV pertenecientes a un único genotipo. Por ejemplo, en Reino Unido, donde predominaba la

cepa G1P[8], se detectó entre 2006 y 2009 una variante de G1, muy en relación con los RV circulantes en Europa y que no se conocía previamente (143). De igual modo, en ausencia de un programa de inmunización se identificaron en Bulgaria cepas mutadas de G4P[8], y variantes de G2, G9, y G1 (144).

Estos hallazgos en países que todavía no disponían programas de inmunización ponen de manifiesto el impacto que podría tener la vacuna sobre el recambio de serotipos circulantes entre países y continentes. Con objeto de vigilar la distribución ecológica de los genotipos de los RV y los posibles cambios, se creó en enero de 2007 la Red de Vigilancia Europea EuroRotaNet. Entre 2007 y 2013 la Red estudió a 12 países que aún no habían implementado la vacunación, poniendo de manifiesto que la GEAR que se producía fuera de las estaciones epidémicas estaba causada mayormente por cepas de la constelación genotípica 2 DS-1-like (OR 1,25; IC95% 1,13–1,37), genotipos mixtos o no tipables (OR 1,55; IC95% 1,40–1,72) y sobre todo, por los genotipos menos comunes (2,11; IC95% 1,78–2,51); mientras que en el periodo epidémico predominaba G1P[8] (15).

1.2. MEDIDAS DE CONTROL: VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

1.2.1. Antecedentes de la introducción de Rotarix® y Rotateq® en España

Las vacunas frente al RV cuentan con un pasado polémico. La primera comercializada en el mundo fue RotaShield® (Wyeth Lederle Vaccines), vacuna resortante tetravalente de RV rhesus-humano, retirada en julio de 1999, tan solo 9 meses después de su disponibilidad en EE.UU., debido a una asociación temporal con eventos de intususcepción ocurridos en niños vacunados. Años después, en febrero de 2006, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de los EE.UU., recomendó la introducción de RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD) en el calendario de vacunación a los 2, 4 y 6 meses de edad y se incluyó en el calendario de vacunaciones sistemáticas de 2007. En abril de 2008 se autorizó en EE.UU. Rotarix® (GlaxoSmithKline) y en junio de 2008, el ACIP actualizó sus recomendaciones vacunales incluyendo también esta segunda vacuna, sin expresa preferencia por ninguna de las dos (145). En Europa, la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) recomendaron desde entonces la incorporación de las dos nuevas vacunas en todos los calendarios europeos (50). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó inicialmente su inclusión en los programas de inmunización de

los países en los que los datos de eficacia vacunal sugirieran un impacto significativo en términos de salud pública. Posteriormente, una vez disponibles los resultados de los estudios de África y Asia, la OMS amplió en 2009 la recomendación a todos los países del mundo, reafirmando de nuevo en 2013 (1,146).

Rotarix® y Rotateq® se empezaron a comercializar en España en julio de 2006 y febrero de 2007, respectivamente (34). España nunca las incluyó en su calendario nacional de vacunaciones, por no resultar coste-eficientes, según análisis probabilísticos (147). Sin embargo, dada la morbilidad y la elevada carga sanitaria de la enfermedad, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) mantiene a la vacunación frente al RV en sus recomendaciones anuales desde 2007 (148,149) y hasta la actualidad (150), calificándola como una *medida de salud recomendable y segura para todos los lactantes* (151).

En marzo de 2010 la Food and Drug Administration (FDA) suspendió el uso Rotarix® tras el hallazgo en EE.UU. de ADN de circovirus porcino 1 (PCV-1) en esta vacuna. Unos meses más tarde, se encontraron fragmentos de partículas virales PCV-1 y también de tipo 2 (PCV-2) en la vacuna RotaTeq®. El 14 de mayo de 2010, la FDA propone reanudar el empleo de Rotarix® y continuar la utilización de RotaTeq®, exponiendo que PCV-1 y PCV-2 no representaban un riesgo para la salud, tras confirmarse la ausencia de capacidad de generar enfermedad en el hombre (50,152). La OMS, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ratificaron tras una exhaustiva investigación junto a la FDA, que no existía ninguna razón para limitar el uso de Rotarix® y RotaTeq®. En julio de 2010, la EMA publicó una nota informativa en relación a Rotarix® y en septiembre de 2010 sobre RotaTeq®, en las que señalaba el compromiso de las compañías fabricantes de garantizar la ausencia de PCV y mantenía la autorización de comercialización.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) por su parte, decidió no autorizar la liberación de nuevos lotes de vacunas al mercado español a partir del 19 de marzo de 2010 (para Rotarix®) y el 10 de junio de 2010 (para RotaTeq®) (153). En noviembre de 2010, y tras nuevas evaluaciones de la EMA en las que se concluía que la presencia de fragmentos de PCV en la vacuna RotaTeq® no suponía un riesgo para la salud, la AEMPS permitió de nuevo la liberación de lotes de vacuna RotaTeq®, pero no así de Rotarix®. Varias sociedades científicas: la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Asociación Española de Vacunología (AEV), la Sociedad Española de Infectología

Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHNP), emitieron un documento de consenso en julio de 2010 y otro actualizado en diciembre de 2010, afirmando que la vacunación frente al RV constituye una medida preventiva recomendable para todos los niños de nuestro país (50). Finalmente, la AEMPS procedió en junio de 2016 a levantar la suspensión de la comercialización de Rotarix®, que venía manteniéndose desde 2010 en España, en base a la evidencia científica aportada por el laboratorio fabricante a la EMA, en el marco del procedimiento de renovación quinquenal de la autorización de comercialización de Rotarix® en la Unión Europea. La EMA tomó la decisión de renovar dicha autorización con una validez ilimitada, basándose en los datos existentes de calidad, seguridad y eficacia. (154).

1.2.2. Las fluctuaciones de cobertura vacunal frente a rotavirus en España

Aunque el Sistema Nacional de Salud Español (SNSE) no subenciona ni reembolsa ni siquiera en parte, como en otros países, la vacunación contra el RV, se han alcanzado tasas de cobertura significativas en España. Según la distribución de dosis y datos censales, el promedio nacional de cobertura en los inicios (temporada 2008-2009) fue del 37%: 17% en 2007, 35% en 2008 y 38% en 2009 (46). La cobertura alcanzada en el norte de España (Galicia) durante la primera temporada de administración simultánea de ambas vacunas (julio 2007-junio 2008) fue mayor, del 47% (155).

Algunos autores analizaron las consecuencias de la suspensión simultánea de las 2 vacunas durante 5 meses de 2010 en España, durante los cuales las tasas de cobertura cayeron al 0-5%, generando una gran desconfianza a posteriori, pese al impacto positivo que habían tenido al inicio. Durante esos cinco meses, 84.450 niños dejaron de vacunarse en España contra el RV, lo que supuso un gasto total evitable de 1.901.498 a 2.172.941 euros en costes directos e indirectos. En el periodo de suspensión aumentaron las tasas de hospitalización por RV, aumento que fue particularmente pronunciado e inmediato en los menores de 12 meses de edad y al que siguió un descenso gradual de las mismas tras reintroducirse RotaTeq® (153). El análisis más exhaustivo de las consecuencias de la interrupción de la vacunación se hizo en el norte de España, donde se había alcanzado en 2009 una cobertura del 49%, superior al promedio nacional (38%). Tras la reintroducción de RotaTeq® en noviembre de 2010, la cobertura de esta región en las temporadas 2010-2011 y 2011-2012 remontaría tan sólo a valores promedio del 22% y 28%, respectivamente; recuperándose en el siguiente periodo de 2012-2013 hasta el 45% (156).

1.2.3. Composición y pauta de vacunación según ficha técnica

Las principales características de las dos vacunas hoy disponibles en Europa y en el resto del mundo, Rotarix® y RotaTeq®, se describen en la tabla 2. Ambas son de administración exclusivamente oral y se administran entre las 6 y hasta las 12 semanas de edad (nunca más tarde de las 12 semanas, lo que es importante para reducir el riesgo de invaginación), con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas. Dado el posible efecto sobre la invaginación intestinal, actualmente se recomienda que la 1ª dosis se administre lo antes posible, entre las semanas 6ª y 8ª (150).

RotaTeq®, pentavalente bovina-humana (RV5): utiliza la cepa de RV bovino WC3. Contiene 5 cepas atenuadas, obtenidas por recombinación genética entre esta cepa y cepas de RVs humanos, que expresan cada una la proteína de superficie VP7 de RVs humanos de los tipos G1, G2, G3 y G4 y la proteína VP4 del RV humano correspondiente al genotipo P[8]. Se administra en 3 dosis, pauta que debe ser completada antes de las 32 semanas de edad.

Rotarix®, monovalente humana (RV1): la cepa inicial era un RV humano con especificidad G1P[8], que fue clonada y pasada por cultivos de células Vero para su atenuación, obteniéndose la cepa vacunal RIX4414. La pauta de vacunación son 2 dosis y debe estar finalizada a las 24 semanas de edad.

No es necesario restringir la ingesta de alimentos o líquidos para su administración y ambas se pueden coadministrar con las vacunas del calendario, al no interferir con la inmunogenicidad y eficacia de éstas ni con su perfil de seguridad (50,150). Los anticuerpos neutralizantes en la leche materna podrían influir de forma negativa en la respuesta inmune a las vacunas vivas orales. Por eso, se ha propuesto posponer las tomas media hora antes y media hora después de la vacunación (157). No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia si se intercambian las 2 vacunas, por lo que se recomienda completar la pauta de administración con la misma vacuna. En ausencia de estudios de compatibilidad, ninguna de las dos vacunas debe mezclarse con otros medicamentos (50,150).

Tabla 2: Principales características de las vacunas frente al rotavirus Rotarix® y Rotateq®.

| Nombre comercial | Rotarix® | RotaTeq® |
|------------------|--|--|
| Laboratorio | GlaxoSmithKline Biologicals | Sanofi Pasteur MSD (Europa) Merck and Co., Inc. (EE. UU.) |
| Tipo de vacuna | Monovalente humana atenuada | Pentavalente bovina-humana reordenada |
| Cepas vacunales | RIX4414 | Bovina WC3 (G6P7[5]) Reordenadas humana-bovina: G1 x WC3; G2 x WC3 G3 x WC3; G4 x WC3 P[8]x WC3 |
| Tipos incluidos | G1P[8] | G1, G2, G3, G4, P[8] |
| Dosis | Dosis = 1,5 ml No menos de: - 10 ⁶ CCID ₅₀ | Dosis = 2 ml No menos de: - 2,2 x 10 ⁶ UI G1 - 2,8 x 10 ⁶ UI G2 - 2,2 x 10 ⁶ UI G3 - 2,0 x 10 ⁶ UI G4 - 2,3 x 10 ⁶ UI P1[8] |
| Presentación | Líquida con <i>buffer</i> (carbonato de calcio) | Líquida con <i>buffer</i> (citrato y fosfato sódico) |

CCID₅₀ = mediana de dosis infectante en cultivo de tejidos
UI = unidades infecciosas

Tomado de: Manual de Vacunas en línea de la AEP <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35>
(acceso: 16 agosto 2016) (50)

1.2.4. Indicación y seguridad de la vacuna frente al rotavirus

1.2.4.1. Indicación, precauciones y contraindicaciones

En términos generales la vacuna antirrotavirus se considera de aplicación universal, sin que se puedan considerar grupos de riesgo, pues todos los niños estarían expuestos a la enfermedad. No obstante, se recomienda posponer la vacunación ante enfermedad aguda febril, diarrea o vómitos. Debido a que hay eliminación de virus vacunal tras la vacunación (mayor en Rotarix®), se aconseja precaución cuando se administran a contactos de sujetos con algún tipo de inmunodeficiencia, sobre todo en los primeros 10 días tras la primera dosis y en el manejo de los pañales, con un estricto lavado de manos posterior.

En todo caso, ambas vacunas están contraindicadas en caso de historia previa de invaginación intestinal, malformación congénita gastrointestinal no corregida que pueda

predisponer a una invaginación intestinal e inmunodeficiencia combinada grave (50,158–160).

1.2.4.2. Seguridad: eventos asociados a la vacuna del rotavirus

Las últimas evidencias han señalado la seguridad de la vacuna administrada junto a la vacuna conjugada del pneumococo, la ausencia de riesgo de intususcepción o de enfermedad de Kawasaki (50). En un estudio austriaco, la tasa de eventos adversos en el contexto de VU-RV entre 2010 y 2011 fue de 1,3-1,5 por cada 10^5 dosis administradas, sin ningún reporte de intususcepción, enfermedad de Kawasaki o muerte (161). Australia remitió un informe (2000-2011) a la Administración de Productos terapéuticos (Therapeutic Goods Administration -TGA-) sobre un aumento de eventos adversos tras inmunización frente al RV (de 40 a 56 por 10^5), que atribuían en parte a su coadministración con la vacuna conjugada del neumococo (7vVCN), aunque ninguno de carácter serio (todos eran reacciones locales, febrícula o malestar) (162). Aproximadamente el 50% de los eventos adversos reportados se producen entre 1 y 21 días tras la vacunación (1ª, 2ª ó 3ª dosis); el 57% de los cuales precisan hospitalización (163).

La definición de intususcepción fue desarrollada por *The Brighton Collaboration Intussusception Working Group* para el diagnóstico de intususcepción aguda en lactantes y niños pequeños después de vacunación. Se basa en criterios clínicos o combinación de estudios clínicos y radiológicos simples (nivel 2 y el nivel 3 de certeza diagnóstica); o bien sólo radiológicos o quirúrgicos (nivel 1 de diagnóstico definitivo) (164). Aunque la intususcepción es un evento extraordinariamente raro, cierto riesgo podría ser esperado cuando se vacuna a una enorme población infantil. Bajo esta premisa y en respuesta a las recomendaciones del Consejo Asesor para la Seguridad de las Vacunas de la OMS (WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety), se desarrolló un sistema de vigilancia postcomercialización para monitorizar la seguridad de la vacuna frente al RV (165). En estudios recientes de vigilancia poscomercialización en latinoamérica se pone de manifiesto que las vacunas frente al RV tienen asociado un pequeño riesgo de invaginación intestinal tras la 1ª o 2ª dosis, pero el cociente beneficio/riesgo favorece fuertemente su utilización (166–168). En EE.UU. y Australia se han observado hasta 6 casos adicionales por cada 10^5 lactantes, respecto a la incidencia basal de 33 a 101 casos por cada 10^5 lactantes por año, respectivamente. En concreto en Australia, desde la introducción de la vacunación sistemática, se producen de media, un exceso de 14 casos de invaginación

intestinal anuales, a la vez que se observan más de 6500 hospitalizaciones menos por GEA. En el periodo de 1 a 7 días después de la primera dosis de RV1 se estimó en Australia una incidencia relativa de 6,8 por 10^5 (IC95%, 2,4-19,0; $p < 0,001$) y para RV5, de 9,9 (IC95% 3,7-26,4). No se han encontrado diferencias de severidad entre los episodios de intususcepción después de la vacunación frente a los no asociados a la misma; pues la necesidad de cirugía en ambos casos es del 39% y 34%, respectivamente ($p = 0,67$). Por otro lado, algunos autores señalan que cuando se analiza la intususcepción a través de los registros hospitalarios mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), se infraestimarían los casos postvacunación nivel 1 según (clasificación Brighton) (169,170). Un estudio español encontró en cambio, un alto VPP (93%; IC95% 87%-96%) de la CIE en la capacidad de detectar invaginación nivel 1 ó 2 de Brighton tras la vacunación frente al RV (171).

Los ensayos clínicos que han evaluado más de 60.000 niños entre América y Europa han confirmado el escaso riesgo de intususcepción postvacunación en lactantes, además de corroborar que no hay diferencia en la incidencia de fiebre, diarrea o vómitos entre el grupo vacunado y el control. La mayor incidencia de fiebre se dio en un estudio latinoamericano, en relación con la administración conjunta de la vacuna antitosferina de células enteras. En el subanálisis de recién nacidos prematuros tampoco se encontraron diferencias en los efectos adversos. Los estudios realizados en Finlandia con la formulación líquida en 1.450 lactantes confirmaron un perfil de seguridad semejante al de los estudios con liofilizado (50,165). Las nuevas vacunas vacunas Rotarix® y RotaTeq® se consideran seguras, con un riesgo de intususcepción que es 5-10 veces inferior que el que se atribuyó a Rotashield® en el pasado (172).

El riesgo de intususcepción en Europa ha sido vigilado mediante los datos aportados por la base “EudraVigilance”, funcionante desde abril de 2013 para el informe y evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Desde su lanzamiento, 202 sospechas de intususcepción han sido declaradas, el 69,8% atribuidas a RV1, con mayor número absoluto de casos en Alemania ($n = 54$), Francia ($n = 40$), Bélgica ($n = 30$) y España ($n = 24$) (173). Aunque en el país germano no se ha encontrado un riesgo global elevado tras la vacunación, se ha sugerido un riesgo aumentado de intususcepción en la 1ª semana tras la primera dosis de cualquiera de las vacunas en lactantes de 3-5 meses, ausente en los lactantes < 3 meses. Así, utilizando el método de tasa de morbilidad estandarizada basado en las tasas de incidencia de intususcepción por edad de 19,2 a 98,5

por 10^5 años-persona; se encontró una tasa de morbilidad estandarizada significativamente mayor para la intususcepción en una ventana de riesgo de 1-7 días después de la primera dosis [Tasas de morbilidad estandarizadas: Rotarix® 4,6 (IC95% 1,5-10,7); RotaTeq® 5,8 (IC95%: 1,2-17,1)] (174). Por el contrario, el riesgo natural de intususcepción durante los 3 primeros meses de vida (50 por 10^5), se incrementa en 1-2 por 10^5 dentro de los 7 días después de la primera dosis de RV1 y RV5 (RR=1,21; IC95% 0,68-2,14); incremento no significativo y bajo, comparado con el descenso de hospitalizaciones y defunciones que consigue la vacunación al prevenir la GEAR grave (175,176). Estudios realizados en Francia, Inglaterra y Finlandia también han referido un incremento de riesgo de intususcepción en los primeros días después de la vacunación, principalmente después de la 1ª dosis (OR 3-7 días para RV5=3,45; IC95% 1,84-6,55; RR 1-7 días para RV1=13,81 (IC95% 6,44-28,32), aunque no hicieron distinción por grupos de edad mayores o menores de 3 meses (177–179).

En un informe técnico emitido por la AEMPS en febrero de 2015, se mantenía que el perfil su seguridad de las vacunas es bueno, a pesar del mayor riesgo en los 7 primeros días postadministración de la 1ª dosis reportado en los estudios observacionales europeos. Por eso, la AEMPS recomienda al igual que la ESPID, que se aplique la 1ª dosis entre la 6ª y la 8ª semana de vida para reducir este riesgo (50).

1.2.4.3. La vacuna frente al rotavirus en pacientes susceptibles

Existen poblaciones de pacientes susceptibles con mayor riesgo de complicaciones graves por RV, como los niños con infección por VIH, (180), los lactantes pretérmino, y los neonatos. La ESPID recomienda la vacunación de los pacientes infectados por VIH, sea cual sea su estatus de infección, siempre que aún no presenten inmunodeficiencia severa. La reactogenicidad y perfil de seguridad de ambas vacunas en los niños infectados por el VIH es igual que en los niños sanos, es inmunogénica y no afecta a su estado de inmunidad (181–184). En estos niños la vacuna podría ponerse conforme a la edad del calendario según las recomendaciones de los niños sanos, a decisión del médico (185).

En los prematuros, la eficacia, seguridad y reactogenicidad de RV1 y RV5 también están garantizadas. La evidencia disponible apoya la vacunación en los nacidos de más de 25 semanas de edad gestacional (RV5) o de 27 semanas (RV1) pasadas las 6 semanas de vida, con el niño clínicamente estable y preferiblemente antes del alta hospitalaria (186,187). En Francia se evaluó en un estudio prospectivo la efectividad de la vacunación

de los niños prematuros con RV5, según calendario vacunal, con una cobertura del 41,9% y un curso completo de tres dosis tras la campaña 2007-10. La vacuna consiguió reducir el número de hospitalizaciones debidas a GEAR por un factor 2,6% (IC95% 1,3-5,2) durante las dos estaciones epidémicas subsiguientes a la introducción de la vacuna y por un factor del 11% (IC95% 3,5-34,8) en la tercera estación. La seguridad de la vacuna fue muy semejante a la de los niños nacidos a término (188).

Se ha sugerido que la inmunización neonatal podría reducir la carga de enfermedad y cerrar la ventana de vulnerabilidad en los primeros meses de vida, particularmente en los países desarrollados. Probablemente también reduciría aún más el riesgo de IS asociado a la vacuna. Armah y colaboradores encontraron un buen perfil de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna Rotashield® en un estudio en el que se administró la primera dosis durante el período neonatal y la segunda a los 60 días de edad. Demostraron que los altos niveles de anticuerpos maternos, la lactancia o la administración concomitante con la vacuna oral contra la poliomielitis no interferían con Rotashield®, y que se reducía la GEAR grave con una eficacia comparable a la vacunación en lactantes de mayor edad (189).

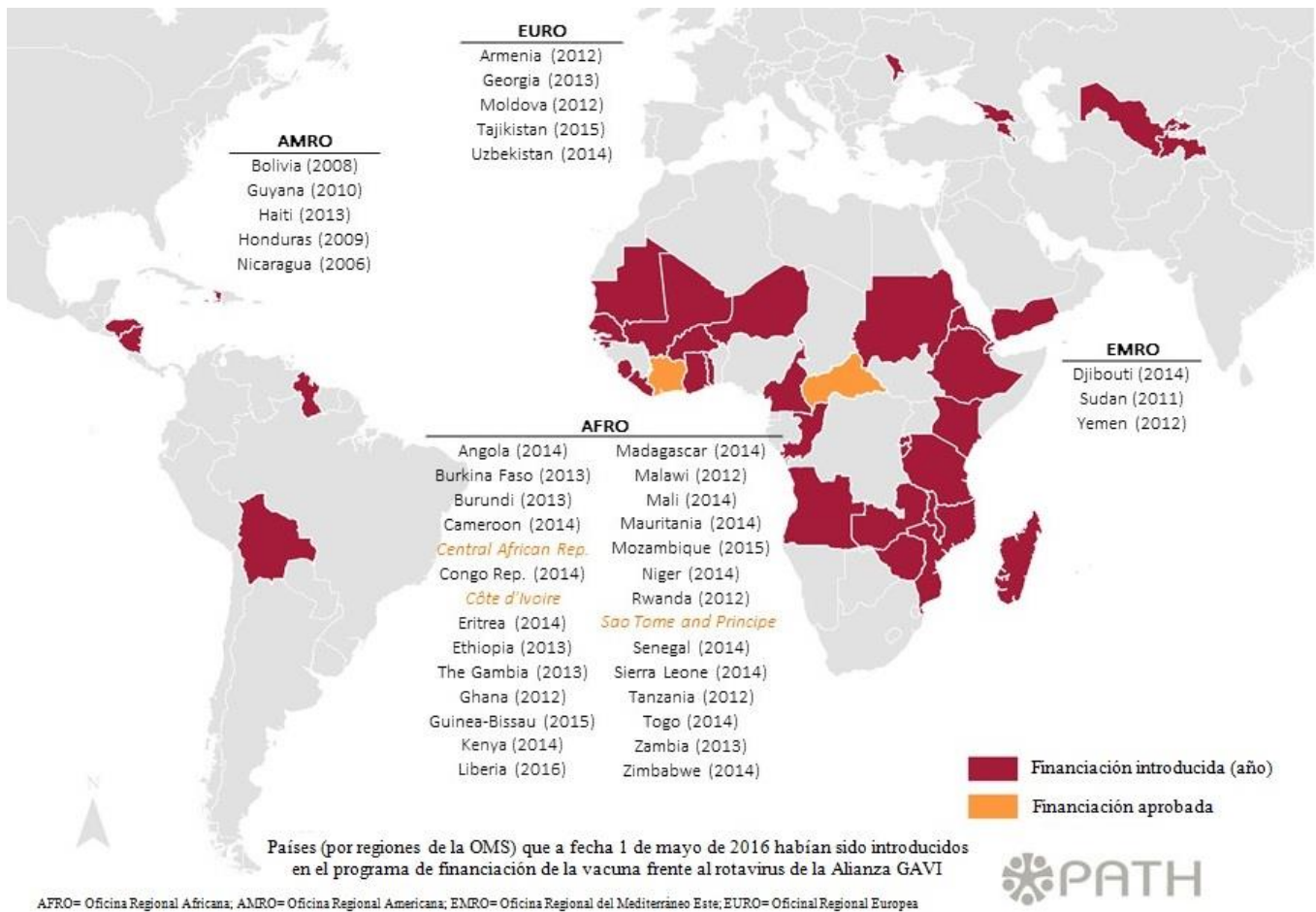
1.2.5. El papel de la OMS y de la Red Mundial de Vigilancia de Rotavirus

En 2005 el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization-SAGE) de la OMS recomendó la inclusión de la vacunación contra el RV en América y Europa, donde los ensayos clínicos habían demostrado la eficacia y seguridad de la vacuna en poblaciones con mortalidad baja o intermedia. En estos continentes la vacuna estaba disponible para 2006. Los países latinoamericanos estaban entre los primeros en los que se implementó la VU-RV en ese año. Las tasas de cobertura en la mayoría de estos países superaron el 80%, con pocas excepciones (38,0–56,0% en Guatemala, Guyana, Paraguay y Venezuela) (190,191).

Los factores clave que un país debe tener en cuenta en la decisión de introducir una vacuna son la carga de enfermedad, las tendencias y la distribución por edades (192). Los sistemas de vigilancia pueden jugar un papel clave en dicha información y servir al mismo tiempo como plataformas de evaluación del impacto después de la introducción de las vacunas. Con este objetivo se creó la Red Mundial de Vigilancia de Rotavirus de la OMS (*WHO Global Rotavirus Surveillance Network*), coordinada desde 2008 por la OMS. Se trata de una red de hospitales y laboratorios centinela que informan a los Ministerios de

Salud y a la propia OMS sobre las características clínicas y los resultados de las pruebas de RV en niños <5 años hospitalizados con GEA. Los objetivos originales de la Red, fijados en 2008, eran proporcionar datos para describir la epidemiología y carga de la enfermedad, medir a través de una plataforma el impacto y eficacia de la vacunación e identificar las cepas circulantes y seguir su evolución. Esta Red normalizada de vigilancia intrahospitalaria recibe desde 2006 financiación de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización, o GAVI, una asociación público-privada que ha ayudado a aumentar el acceso a la inmunización en los países pobres. Contando con esta ayuda, y desde junio de 2009, el SAGE de la OMS amplió la recomendación de incluir la vacunación contra el RV en todos los programas nacionales de inmunización a nivel mundial (193). En mayo de 2016, 38 países estaban recibiendo financiación por parte de la Alianza GAVI para vacunar frente al RV (Figura 3).

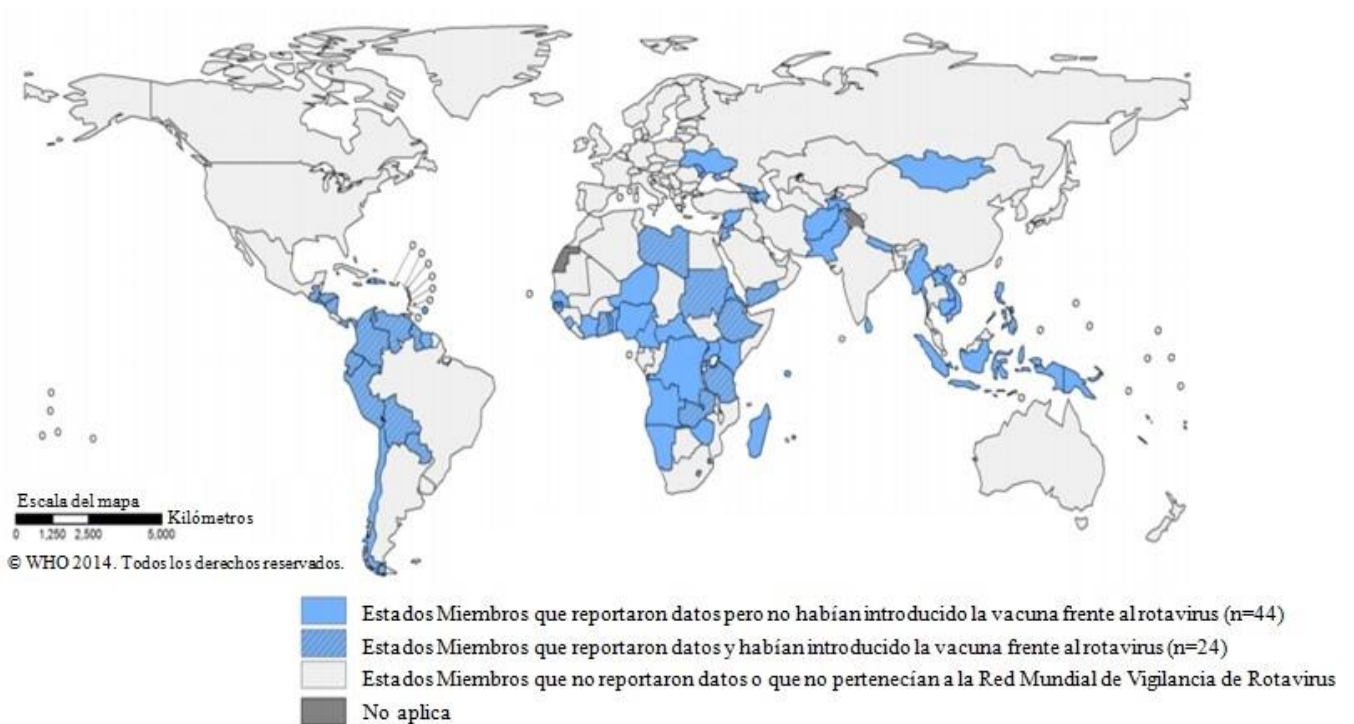
En 2011, la OMS estableció un Grupo Técnico de Consultores expertos para la vigilancia de las nuevas vacunas (Technical Advisory Group of experts for new vaccines surveillance -iTAG) y un Grupo Técnico de Trabajo entre laboratorios para la mejora y estandarización de la Red. Durante 2011-2012, la Red contaba con 178 centros de vigilancia centinela en 60 países de las seis regiones de la OMS, que habían aportado datos de vigilancia de RV a la OMS. En 2013, el SAGE llevó a cabo una revisión para evaluar el rendimiento de la Red. Para entonces, un total de 79 (47%) centros de 37 países habían cumplido los criterios de inclusión fijados en 2008, de los cuales el 35% habían introducido la vacuna escala nacional. El porcentaje medio de detección de RV en 75,353 niños evaluados entre 2011 y 2012 fue del 36%, con el mayor porcentaje positivo (42%) en los recién nacidos de 6-11 meses. Los genotipos más frecuentemente observados durante 2009-12 fueron los 5 más prevalentes a nivel mundial (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], y G9P[8]), aunque no se observaron diferencias regionales (194).



Tomado y traducido de: Program for Appropriate Technology in Health (PATH)
<http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-vaccines/> (Acceso: 2 de septiembre de 2016).

Figura 3: Países financiados por la Alianza GAVI para la vacunación contra rotavirus.

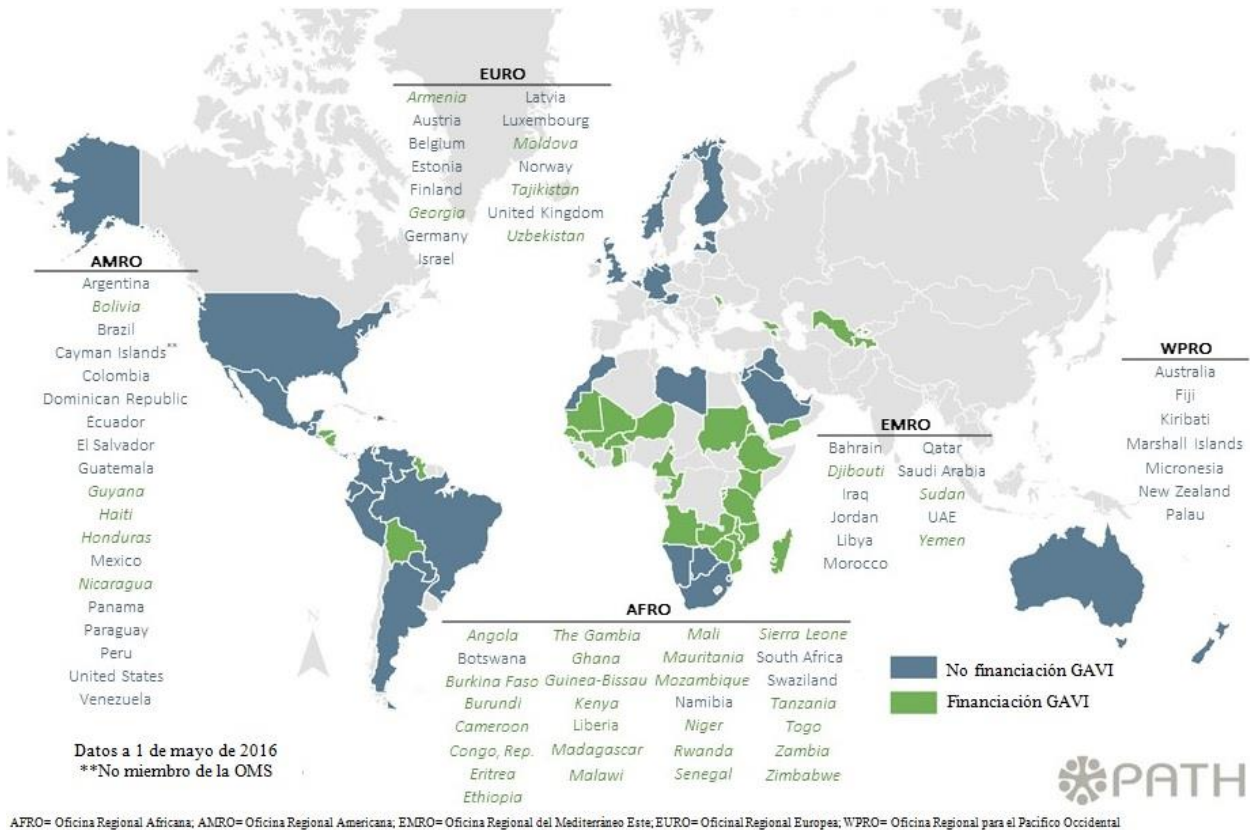
Una revisión posterior (octubre 2014), determinó que 68 países habían reportado en 2013 datos de vigilancia sobre RV desde los hospitales centinela. De estos, el 69% tenían al menos un sitio centinela que cumplía con los criterios de inclusión para considerar sus datos en las estimaciones. La detección mediana global de RV fue del 31% (20-53%). La positividad en los Estados Miembros que estaban vacunando resultó ser la mitad que en los Estados Miembros sin vacunación (17% vs. 46%) (Figura 4)(194).



Tomado y traducido de: WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network, October 2014.
Producción del mapa: Immunization Vaccines and Biologicals, World Health Organization. Acceso: 27 enero 2015.

Figura 4: Estados miembros de la OMS que reportaron datos a la Red Mundial de Vigilancia de Rotavirus: enero-diciembre 2013 (194).

La OMS aportó tras la revisión estratégica de 2013 el “Plan de Acción Vacunal Mundial 2011-2020” (195), en el que se incluía como nuevo objetivo prevenir mediante la vacuna del RV cerca de 2,46 millones de fallecimientos para 2020 y 83 millones de años de vida ajustados por la Discapacidad (AVADs) para 2030. En abril de 2014, un total de 56 (29%) de los 194 estados miembros de la OMS había introducido vacuna contra el rotavirus; el 20 (36%) de esos países eran candidatos para el apoyo financiero de la Alianza GAVI. Finalmente, en mayo de 2016, 81 países del mundo tenían introducida la vacuna en su calendario sistemático (Figura 5)(196,197); y en enero de 2017, 83 países habían introducido vacunas en sus programas nacionales de inmunización y 6, a nivel sub-nacional (198).



Tomado y traducido de: Program for Appropriate Technology in Health (PATH) <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-vaccines/> (Acceso: 2 de septiembre de 2016).

Figura 5: Países que tenían incorporada la vacuna frente al rotavirus en el calendario nacional de 2016, por regiones de la OMS (n=81).

1.2.6. Programas de vacunación universal frente a rotavirus en Europa

Los países que han formulado recomendaciones para la vacunación frente al RV (oficial o por una sociedad científica) se muestran en la Tabla 3. En muchos casos, este hecho no implica que se hayan universalizado las vacunas en esos países. Y es que las directrices para la vacunación contra el RV son específicas para cada país o región; lo que refleja la relación entre la carga de la enfermedad y la situación socioeconómica, así como las diferencias en las prácticas sanitarias locales (199).

Como se comentó anteriormente, la ESPID y ESPGHAN establecieron en 2008 una serie de recomendaciones promoviendo el concepto de VU-RV en Europa, que siguen vigentes a día de hoy (185). En base al reconocimiento de que ambas vacunas habían demostrado buenos perfiles de eficacia y seguridad en diferentes contextos (200–205), la Academia Alemana de Medicina Pediátrica y Adolescente fue de las primeras en

recomendar en Europa la VU-RV (206). La OMS y el Grupo Técnico Asesor de Expertos en Inmunización de Europa (European Technical Advisory Group of Experts on Immunisation-ETAGE), han recomendado también la universalización de la vacuna frente al RV, junto a medidas adecuadas que permitan alcanzar una elevada cobertura vacunal y una administración óptima de cada dosis en el tiempo (1,185,207). De hecho, desde 2008 se ha producido un descenso significativo de la morbilidad por RV en Europa. La VU-RV ha disminuido significativamente la incidencia y ha retrasado el pico de incidencia anual de GEAR (50).

Tabla 3. Países europeos con recomendaciones para la vacunación frente al RV

| País | Órgano emisor de recomendación (año) | Tipo de recomendación | Vacunación universal recomendada | Guía publicada |
|-------------|--|-----------------------|----------------------------------|----------------|
| Pan-Europea | ESPID/ESPGHAN (2008) | Sociedad científica | Sí | Sí |
| Austria | Bundesministerium für Gesundheit (2009) | Oficial | Sí | Sí |
| Bélgica | Conseil Supérieur de la Santé/ Hoge Gezondheidsraad (2006) | Oficial | Sí | Sí |
| Finlandia | Ministry of Social Affairs and Health (2009) | Oficial | Sí (desde 2009) | No |
| Francia | The French-Speaking group of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2007) La Ministre de la Santé (2006) | Sociedad científica | Sí | Sí |
| | | Oficial | No | Sí |
| Alemania | Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DAKJ) (2006) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut | Oficial | No | Sí |
| | | Sociedad científica | Sí | Sí |
| Italia | Italian Paediatricians (2008) | Sociedad científica | Sí | Sí |
| Luxemburgo | Conseil Supérieur d'Hygiène | Oficial | Sí | Sí |
| España | Asociación Española de Pediatría (2008) | Sociedad científica | Sí | Sí |

Adaptado y traducido de: Rodrigo et al. 2008 (199)

Sin embargo, la implementación de la VU-RV en Europa, como en el resto del mundo desarrollado, ha sido relativamente baja; ya que se ha visto limitada por una serie de barreras: el desconocimiento de la carga médica y económica de la enfermedad, la percepción de un coste-efectividad desfavorable, y fundamentalmente, los potenciales aspectos relacionados con la seguridad. Estos son, la instususcepción, la contaminación con circovirus porcino y las cepas resortantes derivadas de las vacunas. Otros factores serían las potenciales cepas emergentes que escapan de la protección vacunal y que resultan en un menor impacto global de los programas de vacunación; y una financiación vacunal sostenible (208). Y es que en febrero de 2014, solamente Bélgica, Austria, Finlandia, Grecia, Luxemburgo, Inglaterra, Gales y Noruega (y fuera de Europa, pero asociado a ella, Israel), habían incluido la VU-RV en sus programas nacionales de inmunización. Cinco estados federales alemanes habían promovido programas de VU-RV aportando cierto reembolso de la vacunación; algunos países estaban en proceso de implementarla y otros muchos, como España, sólo la recomendaban (145,172). Esta enorme variabilidad en la adopción de la vacuna en Europa entre los diferentes países se debe a diferentes razones, que fueron recogidas en el informe de la *Tercera Reunión de Expertos Europeos en Vacunación frente a Rotavirus* celebrada en Alemania, en abril de 2013. El informe expone cómo la introducción de la VU-RV en Europa ha sido lenta comparado con América (173). Pese a todos los citados inconvenientes que siguen estudiándose, las políticas de salud continúan reafirmando que los beneficios superan los riesgos y su uso es recomendado a nivel mundial (208).

• Europa occidental y Central:

Bélgica fue el primer país de la UE en incluir las dos vacunas frente a RV en el calendario nacional de inmunización. Rotarix[®] se recomendó desde octubre de 2006 y fue reembolsada en un 90% desde noviembre de 2006 (copago de 10,3 € por dosis). RotaTeq[®] se empezó a comercializar en 2007 (209). Pese al copago, la cobertura fue muy alta, superando rápidamente más del 85% (en 2010, era del 92,2% en Flandes, 80,2% en la Región Valonay y 72,7% en Bruselas) (173). En 2005, el Consejo Asesor de Inmunización de Austria ya había recomendado la universalización de la vacuna sin coste, medida que sería implementada en agosto de 2007. La vacuna fue bien aceptada y con altos niveles de cobertura, observándose una importante disminución de las tasas de hospitalización por GEAR en 2008 y 2009 en niños de todas las edades, incluso en los no candidatos a la vacunación, sugiriendo un efecto de inmunidad de rebaño inducida por la VU-RV

(161,210,211). En Finlandia, la VU-RV (sólo RV5) se inició en 2009. La cobertura vacunal se incrementó rápidamente desde un 35% en 2008 a un 90,0% y 95–97% en 2009 y 2011, respectivamente (212,213). Grecia inició la comercialización de las vacunas en 2006, pero no las incluyó en el programa nacional de vacunación como VU-RV hasta abril de 2012 (con parcial reembolso de los costes [75%]). En este país los niveles de cobertura alcanzarían tan sólo ~40% en febrero de 2013 (173). Rotarix® (RV1) se introdujo en el calendario nacional de inmunización de Inglaterra y Gales como VU-RV en julio de 2013 (214). Noruega introdujo la VU-RV para los niños nacidos desde septiembre de 2014 (172). En Israel, la VU-RV (RV5) se introdujo en 2011 (173).

En Alemania, las vacunas se comercializaban desde 2006. Aunque el Comité Permanente de Vacunación Alemán (German Standing Committee on Vaccination - STIKO-) no las recomendó en el calendario de inmunización nacional hasta 2013 (215), 5 de los 16 estados federales habían incluido previamente la VU-RV, contribuyendo a una cobertura nacional del 34%. Entonces, la cobertura en niños de 0-1 año en Alemania era muy diferente entre los diferentes estados federales y se fue incrementando progresivamente de 2007 (1-14%) a 2010 (17-64%), con una correlación significativa entre la cobertura y el descenso de la morbilidad ($r = -0.66$, $P = 0,0054$) en niños de 0-23 meses (160). En 2010 la cobertura era moderada (58%) en los estados federales del este, y baja (22%) en los del oeste (216); y para 2012, las mayores coberturas se produjeron en Mecklenburgo-Pomerania (90%), Brandenburgo (73%), Sajonia (~65%) y Turingia (49%) (173). Desde 2013 se siguió observando una amplia variación de las tasas de vacunación entre diferentes regiones alemanas, con un fuerte gradiente este-oeste en términos de cobertura, mayor en el este. En Bremen (oeste), con tasas globales de cobertura similares a las nacionales; la cobertura de RV es la más baja de Alemania (~12%) (159,216).

Aunque el *Comité de Vacunación de la Sociedad Portuguesa de Pediatría* recomendó desde el principio la vacuna frente al RV en Portugal, no se ha incluido en el calendario vacunal y desde su comercialización en 2006 ha sido al igual que en España, autofinanciada, con una cobertura que pasó del 16% al 42% entre 2007 y 2010 (217). En Italia la cobertura vacunal es muy baja y la vacuna es gratuita solo en la region de Sicilia (218), donde fue introducida en el calendario vacunal de inmunización en enero de 2013 (219).

• Europa del Este:

Las tasas de cobertura vacunal varían ampliamente en esta región (En 2008: República Checa 0,4%, Bulgaria <1%, Rumanía 4–5%, Eslovaquia 9%, Hungría 12%, Polonia 20% y Eslovenia 30%). Es destacable el aumento de cobertura en la República Checa al ~16% en 2012, año en el que en el resto de países como Hungría, la cobertura se mantuvo en ~18%. La VU-RV no se ha implementado aún en la República Checa y no existen recomendaciones uniformes ni oficiales, debido a los limitados presupuestos sanitarios (134,173,220,221). Una mención especial merece Letonia, donde a pesar de la disponibilidad de las vacunas en el mercado privado desde 2007, la carga de enfermedad persiste elevada (~2500 casos/año), con costes anuales asociados a RV de ~1 millón de euros. La vacuna se introdujo en el programa nacional de inmunización de 2010, aunque, debido a las limitaciones presupuestarias, el reembolso se retrasó; con un resultado de cobertura vacunal en 2013 de ~16%. Esta baja cobertura se atribuyó a que los gastos bebían ser desembolsados por los padres (56-78 euros por dosis) (173). Aunque el reembolso completo comenzó en 2014, no hay más datos posteriores publicados respecto de la cobertura vacunal conseguida.

Respecto a la *Mancomunidad de Estados Independientes*, al este de Europa, la VU-RV solo ha sido introducida en 3 de los 9: Moldavia y Armenia en 2012, y Georgia en 2013 (207).

1.2.7. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas frente al rotavirus

1.2.7.1. Inmunogenicidad, reactogenicidad y tolerancia

Debido a que no están claros los factores específicos de respuesta inmune que se puedan considerar como marcador de protección, en los ensayos se emplean como medida de inmunogenicidad la elevación sérica de los títulos de anticuerpos IgA en el grupo vacunado respecto al grupo control (50).

• Vacuna pentavalente bovina-humana:

La tasa de seroconversión tras la 3ª dosis es del 92 % (aumento ≥ 3 veces de los niveles séricos de IgA antiRV) y la reactogenicidad es baja, sin diferencias significativas respecto al grupo placebo respecto a la ocurrencia de efectos adversos (fiebre, vómitos, diarrea o irritabilidad). La administración concomitante con otras vacunas de rutina también es bien tolerada y no interfiere en la inmunogenicidad de estas (hepatitis B, Hib, difteria, tétano, poliovirus, pertusis) (222).

- *Vacuna monovalente humana:*

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, en fase IV controlado con placebo, se demostró la inmunogenicidad de Rotarix[®] (RIX4414) con un perfil de seguridad similar al del grupo placebo (223). RIX4414 presenta una alta inmunogenicidad y baja reactogenicidad, es bien tolerada, y no interfiere con reactogenicidad ni con la capacidad de producir respuesta inmune cuando es coadministrada con otras vacunas infantiles de rutina (difteria, tétanos, pertusis, hepatitis B y Hib) (224–226). En otro ensayo en fase IIIb realizado en Europa, se concluyó que RIX4414 también era inmunogénica y bien tolerada en niños pretérmino. Las tasas de seroconversión de IgA antiRV a los 30-83 días tras las dos dosis de la vacuna eran 85,7% (79,0-90,9%) en el grupo de receptores de RIX4414, y 16,0% (8,8-25,9) en el grupo placebo. La tasa de seroconversión en los receptores de RIX4414 era del 75,9% (IC95% 56,5-89,7%) en los nacidos a las 27-30 semanas de edad gestacional y del 88,1% (IC95% 80,9-93,4%) en los nacidos entre las 31 y 36 semanas (187). Respecto a los tipos de formulación, en un estudio finlandés las tasas de seroconversión observadas en niños vacunados entre las 6 y 12 semanas fueron del 90% (IC95% 81,2-95,6%) en el grupo que recibió la formulación líquida; y 83,7% (IC95% 74,2-90,8%) en el que recibió la liofilizada (227). Se han descrito tasas de seroconversión de IgA del 85,5% (IC95% 82,4-88,3%) en los niños alimentados con lactancia materna y del 89,2% (IC95% 84,2-93%) en los que solo recibieron lactancia artificial (228). Los porcentajes de seroconversión obtenidos en un ensayo randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en Latinoamérica (Brasil, México y Venezuela) fueron del 54,7 al 74,4 % tras dos meses después de administrar las dos dosis (a los 2 y a los 4 meses) (226).

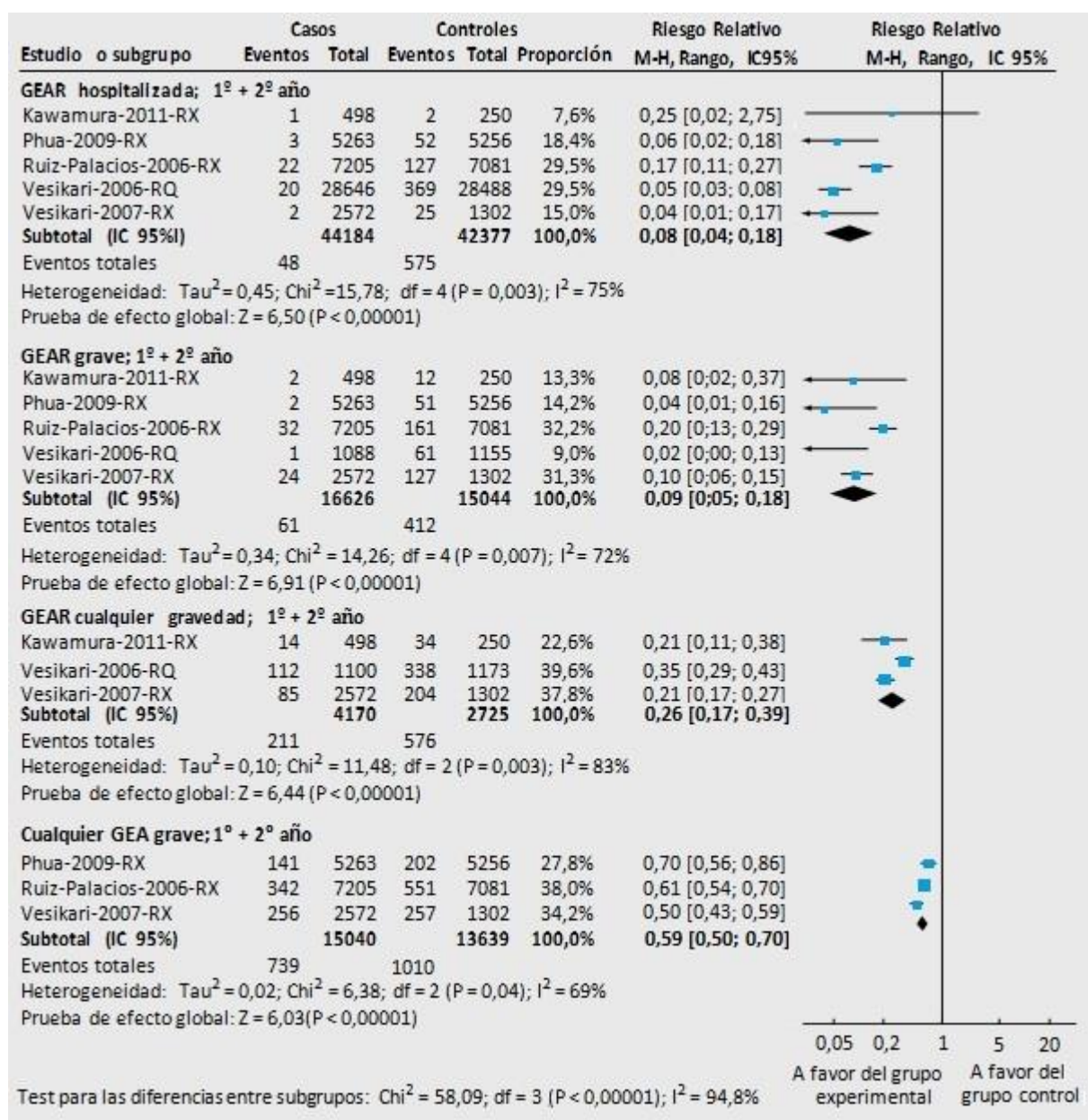
En un estudio aleatorizado controlado con placebo se evaluó la transmisión horizontal de las cepas vacunales de Rotarix[®] en niños de entre 6 y 14 semanas de vida a sus 100 contactos estrechos (gemelos) no vacunados. La frecuencia de transmisión encontrada mediante aislamiento de la cepa viral en las heces fue del 18,8% (IC95% 10,9-29,0%), pero en ninguno de los casos se produjeron síntomas. La seroconversión de anticuerpos IgA anti-RV fue del 62,5% (IC95% 51,0-73,1%) en los niños vacunados y del 21,3% (IC95% 12,9-31,8%) en el grupo placebo, y en el grupo de hermanos gemelos no vacunados, del 26,7% (IC95% 7,8-55,1%); tras 7 semanas de administrar la 2^a dosis. Aunque la transmisión horizontal en los contactos no vacunados es relativamente frecuente, no se asocia a un aumento de GEAR. Se desconoce en qué medida este nivel de

transmisión puede conducir a una protección indirecta en contactos estrechos no vacunados (229).

1.2.7.2. Eficacia de las vacunas frente al rotavirus

En los ECs se suele emplear como medida de eficacia la disminución en la incidencia de GEAR en el grupo vacunado respecto al grupo control (50). En Europa, según los procedimientos estandarizados de la STIKO para el desarrollo de recomendaciones de vacunación basadas en la evidencia y tras aplicar la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), se evaluó la calidad de 5 ensayos clínicos aleatorizados que demostraron una alta eficacia en los dos primeros años tras la vacunación para prevenir la GEAR grave (Reducción Relativa de Riesgo-RRR- =91%; IC95% 82-95%), la hospitalización por GEAR (RRR=92%; IC95% 82-96%), la GEAR de cualquier severidad (RRR=74%; IC95% 61-83%) y cualquier GEA (RRR=41%; IC95% 30-50%) (Figura 6). El Número Necesario a Vacunar se definió como el inverso de la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)=[1/(tasa de eventos grupo control-tasa de eventos grupo experimental)]. Los Números Necesarios a Vacunar para los 4 resultados expresados en la figura 6 fueron: 80 niños (RAR 0,0125; IC95% 0,0114-0,0137) tenían que ser vacunados para prevenir una hospitalización por GEAR; 42 (RAR 0,0237; IC95% 0,0210-0,0266) para prevenir una GEAR grave; 6 (RAR 0,160; IC95% 0,1435-0,1776) para prevenir una GEAR de cualquier gravedad; y 40 (RAR 0,0249; IC95% 0,0193-0,0305) para prevenir una GEA grave. Aunque no había sesgo de publicación, se detectó una gran heterogeneidad (rango I^2 69-83%). Por otro lado, en los países desarrollados la mortalidad era nula o escasa; y en los países en desarrollo, como Méjico, la mortalidad asociada a la diarrea se ha reducido un 35% en la 3ª estación tras la introducción de las nuevas vacunas, y un 56% en la 4ª (175).

Una reciente revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2016 englobando 48 estudios a nivel mundial ha concluido que las actuales vacunas frente al RV son eficaces en prevenir la GEAR de cualquier severidad, la GEAR grave y los ingresos por RV. La eficacia frente a la GEAR severa es menor cuanto menor es el nivel de desarrollo: 90,6% (IC95% 82,3-95,0) en los países desarrollados; 88,4% (IC95% 67,1-95,9) en el este/sudeste de Asia; 79,6% (IC95% 71,3-85,5) en Latinoamérica y el Caribe; 50,0% (IC95% 34,4-61,9) en el sur de Asia; y 46,1% (IC95% 29,1-59,1) en el África subsahariana. La efectividad en todas estas regiones sigue un patrón similar (230).



Tomado y traducido de: Koch et al. 2013 (175). GEAR: gastroenteritis por rotavirus; M-H: Mantel-Haenszel

Figura 6. Eficacia de la vacunación frente a RV comparado con placebo (frente a hospitalización por GEAR, GEAR grave, GEAR de cualquier gravedad y cualquier GEA grave), tras 2 años de seguimiento en ensayos clínicos aleatorizados, reportada como RR (Modelo de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel).

- Vacuna pentavalente bovina-humana:

El *Ensayo sobre la Seguridad y Eficacia del RV en fase III* con la vacuna RV5 (Rotavirus Efficacy and Safety Trial -REST-) en 68.038 sujetos de 11 países (30.523 de Europa), principalmente realizado en EE.UU. y Finlandia, evidenció una eficacia

combinada en la disminución de las visitas a la urgencia hospitalaria y de hospitalización por GEAR del 94% en el primer año de vacunación (95% G1, 87% G2, 93% G3, 89% G4 y 100% G9). Se trataba de un ensayo multicéntrico, a gran escala, aleatorizado y controlado con placebo en niños de entre 6 y 12 semanas. En el análisis de eficacia realizado en un subgrupo de 5673 sujetos de dicho estudio, la protección frente a cualquier GEAR G1-G4 fue del 74% y frente a la grave, del 98% (y durante el segundo año, del 63% y del 88%, respectivamente) (231). En niños con vacunación completa, la disminución en la hospitalización y asistencia a urgencias por GEAR hasta 2 años después de la vacunación fue del 94,7% (IC95% 90,9-96,9%) en Europa, del 94,9% (IC95% 84,0-98,9%) en EE.UU. y del 90,4% en América Latina (IC95% 29,4-99,8%) (232). El estudio REST se amplió en 20.763 niños de Finlandia con el Estudio de Extensión Finlandés (Finnish Extension Study –FES-), en los que se evidenció una eficacia mantenida del 93,8% (IC95% 91,4-95,9%) en la prevención de las de las visitas a urgencias y de la hospitalización por GEAR durante un tiempo de 3,1 años de seguimiento tras la última dosis, independientemente del serotipo (233). El análisis retrospectivo de un subgrupo de 2070 recién nacidos prematuros del REST documentó una eficacia similar a la del total de vacunados, con una protección frente a la hospitalización y atención en urgencias del 100% (IC95% 82,2-100%) (186). Además, la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas a cualquier GEA fue del 62,4% (IC95% 57,6-66,6%) (213).

Otro subanálisis del ensayo REST determinó una eficacia tras 2 semanas de administrar la 1ª dosis del 100% (IC95% 72-100%) frente a RV G1-G4 y del 82% (IC95% 39-97%) para cualquier serotipo. A las 2 semanas de administrar la 2ª dosis, la eficacia era del 91% (IC95% 63-99%) y del 84% (IC95% 54-96%), respectivamente. La eficacia tras administrar la 1ª dosis y hasta dos semanas después de la 2ª; y tras administrar la 2ª dosis y hasta dos semanas después de la 3ª, resultó similar a la que se consigue a las 2 semanas de administrar la 1ª ó 2ª dosis previas a la administración de la dosis posterior. Estos datos sugieren que RV5 ofrece un alto nivel de protección entre dosis frente a las hospitalizaciones y visitas a urgencias desde los 14 días tras administrar la 1ª dosis. Por tanto, RV5 confiere una protección temprana (234).

Los estudios realizados tras administrar RV5 en 2036 lactantes de Asia y 5468 de África, mostraron datos de eficacia del 48,3% (IC95% 22,3-66,1%) y 39,3% (IC95% 19,1-54,7%), respectivamente, frente a GEAR grave tras casi 2 años de seguimiento (235,236). Un estudio conjunto en estos continentes (6674 niños) demostró posteriormente una

eficacia combinada frente a GEAR de cualquier gravedad, score ≥ 11 , y gran gravedad (score ≥ 15), del 33,9% (IC95% 22,7-43,5%), 42,5% (IC95% 27,4-54,6%), y 51,2% (IC95% 26,3-68,2%), respectivamente (237).

• *Vacuna monovalente humana:*

Aunque RV1 contiene solo G1P[8], la protección cruzada frente a otros genotipos diferentes a G1 es de esperar, ya que P[8] está compartida por la mayoría de las cepas circulantes y la protección está también asociada con VP2 y VP6, proteínas no estructurales. No obstante, su eficacia protectora frente a GEAR grave causada por cepas diferentes a G1 ha demostrado una enorme variabilidad, del 45 al 100% durante el 1º año y del 75 al 100% durante el 1º año tras la vacunación. La eficacia frente a G2, G3, G4 y G9 muestra IC95% amplios, aunque estadísticamente significativos para todos, excepto para los serotipos G2 (201,238,239).

En un subgrupo de 20.169 niños de un EC en fase III incluyendo a 63.225 sujetos en 11 países de Latinoamérica y en Finlandia, se observó una protección frente a la GEAR grave y a la hospitalización del 85% y frente a la hospitalización por diarrea de cualquier causa, del 42 %. La protección frente a los distintos tipos G fue: 92% G1; 87% G3, G4 y G9; y 41% G2 (240). En un EC posterior en 3994 sujetos en 6 países europeos, incluida España, la protección en el segundo año fue de un 72 % frente a cualquier GEAR, del 86 % frente a GEAR grave y del 92 % frente a la hospitalización. La protección a frente a G1P[8] fue del 96% y frente a los no G1P[8], 88 % (205). En una ampliación de este estudio, Vesikari y cols. demostraron que en los niños alimentados con lactancia materna y en aquellos que sólo reciben lactancia artificial, la eficacia de RV1 frente a la GEAR a los 2 años de seguimiento era del 76,2% (IC95% 68,7-82,1%) y del 89,8% (IC95% 77,6-95,9%) y frente a la GEAR grave, del 88,4% (IC95% 81,6-93%) y 98,1% (IC95% 88,2-100%); respectivamente (228).

Otro ensayo clínico realizado en Latinoamérica estimó una eficacia de la vacunación completa con RV1 del 63,5% (IC95% 20,8-84,4%) para la mayor concentración (10(5,8) FFU), y del 81,5% (IC95% 44,5-95,4) contra la GEAR grave (226). Un ensayo clínico posterior en Latinoamérica mostró la eficacia de RV1 según serotipos: 82,1% (64,6–91,9%) frente a G1, 77,5% (64,7–86,2%) frente a cepas no G1, y 80,5% (67,9–88,8%) frente a G1P[8]; concluyendo además una eficacia frente a los ingresos por GEAR del 83,0% (IC95% 73,1–89,7%) y frente a los ingresos por cualquier diarrea, del 39,3% (IC95% 29,1–48,1%) (201). Y en la parte desarrollada del continente asiático, un

ensayo clínico en Hong Kong con 10.708 niños mostró una eficacia del 96% (IC95% 88,3-99,6%) frente a diarrea grave, que se mantuvo al 3º año de seguimiento (IC95% 67,5-100%) (203).

La eficacia en países de baja renta se estimó con un estudio africano realizado en Sudáfrica (3166 niños) y en Malawi (1773 niños), evidenciándose una disminución de la GEAR grave del 76,9 % y del 49,4%; respectivamente. El estudio africano comparaba también la eficacia de 3 dosis frente a las 2 habituales, sin evidenciarse diferencias (202,241). También se ha estudiado la eficacia de la vacuna monovalente en la India, donde se ha evidenciado una eficacia frente a la GEA grave del 53,6% (IC95% 35,0-66,9%) en el primer año de vida (242). Un estudio reciente realizado en Brasil, donde el tipo G2P[4] había emergido como predominante, la vacuna mostró una eficacia frente a la GEAR grave asociada a este tipo del 77% entre los 6 y los 12 meses de edad; aunque 2 años más tarde, no se evidenció protección frente a la hospitalización por GEAR G2P[4] durante un brote asociado a este tipo. Esta eficacia disminuía al 15 % en mayores de 12 meses (243).

1.2.7.3. Efectividad de las vacunas frente al rotavirus

A nivel mundial, el patrón de efectividad es similar al encontrado con la eficacia. Las actuales vacunas son igual de efectivas en la prevención de la GEAR de cualquier gravedad (incluso a nivel ambulatorio), la GEAR grave y los ingresos por RV (160,230). Partiendo de la base de la fuerte correlación existente entre las tasas de cobertura vacunal y la morbilidad asociada al RV en los niños menores de 2 años, el cambio en la incidencia de hospitalizaciones es uno de los parámetros más útiles para evaluar la efectividad de las vacunas frente al RV en los países desarrollados (159,216); aunque no el único. En este sentido, los estudios sobre el impacto de la vacunación frente a RV en países desarrollados han demostrado un descenso del uso de de los recursos sanitarios, descenso de la magnitud y duración de la estación epidémica del RV y una inducción de protección de rebaño en niños mayores y adultos (244–246). De hecho, las tasas de hospitalización y la necesidad de atención en urgencias por GEAR moderada-grave son significativamente menores en los convivientes de niños vacunados frente a RV: adultos de 20–29 años (RR 0,59; IC95% 0,43–0,82) mujeres de 20–29 años (RR 0,57; IC95% 0,40–0,82), y mujeres de 30–39 años (RR 0,68; IC95% 0,47–0,99). Estos resultados son semejantes cuando se analizan las GEA no especificadas (247).

Por otra parte, en los países de bajos ingresos financiados por la Alianza GAVI, se demostró que la vacunación frente al RV sería una inversión valiosa para mejorar el desarrollo y nivel de salud de la infancia, con un perfil costo-efectividad favorable. A lo largo de 10 años, la vacunación prevendría 0,9-2,8 millones de muertes asociadas a RV en menores de 5 años y evitaría 4,5-13,3 millones de hospitalizaciones (248).

• *Vacuna pentavalente bovina-humana:*

Una revisión sistemática de todos los estudios sobre efectividad e impacto de RV5 realizados en EE.UU., Europa y Australia entre 2006 y 2010 concluyó una efectividad cercana al 100% (IC95% 85-100%) en relación a la prevención de hospitalizaciones por GEAR; así como un impacto en el uso de los recursos sanitarios (hospitalizaciones y visitas a urgencias), que se reducían hasta en un 90% (244).

En EE.UU. se hizo un estudio de cohortes que evidenció una efectividad frente a la hospitalización y visitas a urgencias debidas a GEAR del 100% (IC95% 87-100%), y frente a cualquier GEA, del 59% (IC95% 47-68%). A nivel ambulatorio, la efectividad frente a GEAR y cualquier GEA fue del 96% (IC95% 76-100%) y 28% (IC95 22%-33%), respectivamente (249). Otro estudio norteamericano de casos-controles mostró tras inmunización completa con RV5 una efectividad frente a las GEAR graves que requieren hospitalización del 100% (IC95% 71%-100%); y del 96% (IC95% 72%-99%) en la prevención de los casos que requerían rehidratación intravenosa. La efectividad con tan solo 1 y 2 dosis frente a hospitalización y visitas a urgencias fue del 69% (IC95% 13-89%) y 81% (IC95 13%-96%), respectivamente (250). El estudio casos-controles realizado en Nicaragua evidenció una efectividad menor, del 58% (IC95% 30-74%) frente a la GEAR grave y del 46 (18-64%) frente a la hospitalización (251).

El estudio prospectivo de cohortes de base poblacional IVANHOE evaluó en la región noroeste de Bretaña, Francia, el impacto y efectividad de un programa de vacunación frente a RV iniciado en 2007, controlando por las variaciones epidémicas y teniendo en cuenta una cobertura del 47,1% en los 2 primeros años. El número de hospitalizaciones por GEAR en menores de 2 años se redujo por un factor de 2,04 (1,56-2,66) durante la estación epidémica de 2008-09; y la RRR para las hospitalizaciones por GEAR fue del 98% (IC95% 83-100%) (245,252). Y en Israel, en la 1ª estación de RV tras la introducción de RV5 (diciembre 2010), la efectividad combinada de la vacuna frente a las visitas pediátricas a urgencias y las hospitalizaciones tras al menos 2 dosis fue del 60,3% (173).

• Vacuna monovalente humana:

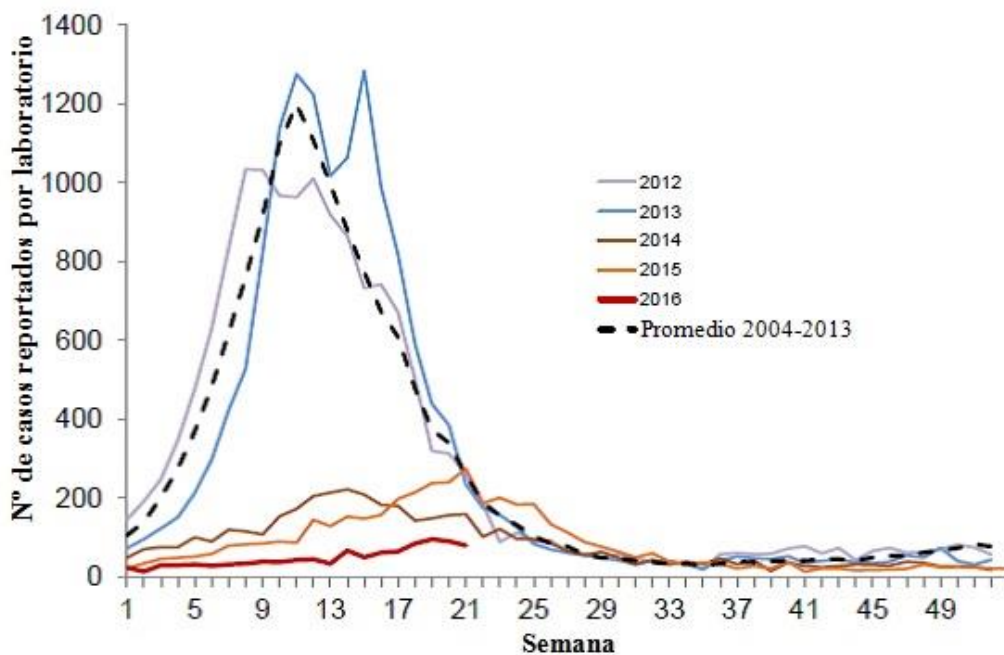
En los países latinoamericanos el descenso más notable con Rotarix® se evidenció mediante dos estudios de análisis de tendencias temporales en Brasil y Méjico, donde las tasas de mortalidad asociadas a diarrea en menores de 5 años se redujeron un 22 y 41%, respectivamente, entre 2007 y 2009 (253)(254); y en El Salvador, donde las tasas de hospitalización por RV cayeron en dicho periodo un 83% (255), además de demostrarse un “efecto rebaño” (256). Una reciente revisión sistemática con metaanálisis de todos los estudios publicados hasta 2014 sobre el impacto de RV1 frente al RV en Latinoamérica, ha demostrado una efectividad del 53 % (IC95% 46–60%) frente a GEAR en general, del 73% (IC95%, 66–78%) frente a la hospitalización por RV, y del 74% (IC95% 68–78%) frente a la GEAR grave. Todos los estudios metaanalizados eran de casos y controles (257).

Al igual que ocurría con RV5, en el mundo desarrollado la efectividad es mayor. En Bélgica, donde el 52% de las GEAR estaban causadas por el genotipo G2P[4], se estimó que 2 dosis de RV1 habían sido un 90,0% (IC95% 81,0-95,0%) efectivas en el descenso de ingresos por RV desde febrero 2008 a junio 2010: 85% (64-94%) frente a G2P[4] y 95% (78-99%) frente a G1P[8] (113). El estudio multicéntrico de casos y controles del grupo Rotabel confirmó posteriormente estos resultados, mostrando una efectividad frente a las hospitalizaciones por RV G1P[8] del 95% (IC95% 77,5-98,7%); del 85% (IC95% 63,7-93,8%) frente a G2P[4]; y del 90% (IC95% 19,2-98,7%) y 87% (IC95% -5,2;98,4%) frente a G4P[8] y G3P[8], respectivamente (121).

En Reino Unido, tras 3 años de la introducción de RV1 en el calendario sistemático de Inglaterra y Gales, los datos de vigilancia mostraron una efectividad significativa (Figura 7) (258). Ya en la primera estación de introducción de RV1 en Inglaterra y Gales (2013-2014), se produjo un descenso en las hospitalizaciones por GEAR del 80% (RR 0,20; IC95% 0,14–0,30%; $p < 0,0001$) en los menores de 1 año; y del 63% (RR 0,37; IC95% 0,22–0,64%; $P < 0,0001$) en el grupo de 1-4 años. En pacientes ≥ 5 años, inclusive adultos, el descenso fue del 50% (RR 0,50; IC95% =0,37–0,67%; $P < 0,0001$). En menores de un año también descendieron las hospitalizaciones por cualquier GEA en un 26% (RR=0,74; IC95%=0,65-0,84%) (214). De otra parte, en tan solo un año de VU-RV universal en Sicilia con RV1, alcanzando una obertura del 35%, el número de hospitalizaciones por GEAR en menores de 5 años se redujo en un 39,3% (48,3% en el grupo 0-11 meses de edad) respecto al promedio de casos registrados entre 2003-2012. Las tasas de

hospitalización se redujeron un 35% en menores de 5 años (47% en el grupo de 0-11 meses) (219).

Por otro lado, un estudio de casos y controles realizado en Australia (259) durante un brote de GEAR asociado a G9P[8] que ocurrió tan sólo 5 meses después de haberse introducido la vacuna RV1, demostró también una alta efectividad (84,5%) frente a la hospitalización por GEAR asociada a esta cepa.



Tomado y traducido de: GOV.UK. Public Health England monthly national norovirus and rotavirus report. 08 Jun 2016. (258) <https://www.gov.uk/government/statistics/announcements/national-norovirus-and-rotavirus-weekly-report-data-up-to-08-june-2016>

Figura 7: Descenso mantenido en la detección de rotavirus después de la introducción de la vacuna frente al rotavirus en Reino Unido 2009-2016 (semanas 18-21).

• Efectividad combinada de ambas vacunas frente a RV:

En los países desarrollados se ha descrito una efectividad elevada en el descenso de las hospitalizaciones por RV cercana al 100% (244,245). En una revisión sistemática sobre el impacto y efectividad de ambas vacunas en Europa tras los 8 primeros años de comercialización, desde febrero de 2006 hasta julio de 2014, se evidenció que la reducción de hospitalizaciones por GEAR era del 65%-84% (Tabla 4) (260), datos consistentes con los obtenidos en EE.UU. y Latinoamérica.

La efectividad de la VU-RV en Austria en la prevención de los ingresos por RV en menores de 15 años en 2006-09 fue del 60 al 96,6%, según la tasa de cobertura. La VU-RV también redujo la GEAR nosocomial en un 92,5% en 2008-09; y la tasa de hospitalización por GEAR en los grupos de edad no candidatos a la vacuna, sugiriendo un “efecto rebaño” (210,211,261). El descenso de hospitalizaciones en 2010 y 2011 frente a 2001-05, fue del 70% y 64%; y las tasas de incidencia de hospitalización se mantuvieron bajas en los niños de 2-3,5 años, indicando protección sostenida a los 3 años de iniciar la VU-RV, aunque fueron máximas en los menores de 3 meses (161).

En Bélgica, con una cobertura >80%, el impacto de la vacunación se mide a través de una Red de Vigilancia Centinela Nacional. En su 1ª evaluación de 2008, se objetivó un descenso del 61,4% (IC95% 60,2-62,6%) de la incidencia de GEAR comparado con la era prevacunal (2005-06), con la reducción más notable de la incidencia en niños (80,1%; IC95% 78,7-81,4) (173,262). Se estimó después (2008-2010) que la efectividad frente a los casos coinfectados era del 86% (52-96%); y que la efectividad de al menos una dosis de cualquiera de las dos vacunas (Análisis por intención de vacunación) era del 91% (82-95%) (113,263). Teniendo en cuenta la gran cobertura de este país (90,3-92,8% en 2012) y la predominancia del consumo de Rotarix® (92%), la tendencia del impacto observado hasta 2014 en el descenso de hospitalizaciones por GEAR (máximo en la estación 2013-14), es más probable que sea debida a esta vacuna (113,264).

En Alemania, la efectividad para prevenir la necesidad de atención médica y de hospitalización tras dos estaciones de seguimiento (2010-11) fue del 68% (IC95% 61-71%) y 80% (IC95% 77-83%), respectivamente. La efectividad para prevenir la hospitalización se mantuvo estable durante 2 años. Los niños vacunados (cobertura baja-media) que adquirieron GEAR se hospitalizaron con menos frecuencia (23%) que los niños con GEAR que no habían sido vacunados (61%; $p < 0,001$) (265). En un estudio retrospectivo alemán de base poblacional en el que se estudiaron los casos notificados y hospitalizados de 0-5 años desde 2006 a 2012, las vacunas mostraron la misma efectividad en el contexto ambulatorio y hospitalario. Los ingresos por RV de niños de 0-1 años en zonas con cobertura vacunal ~64%, descendieron en torno al 60%, comparado con el 19% de descenso de las zonas de baja cobertura ($p < 0,0001$; $r = -0,68$) (160).

En Grecia, a parte de una ligera disminución de la carga por RV pese a la baja cobertura vacunal, se ha evidenciado un cambio notable en la edad media de los pacientes, pasando de una predominancia en lactantes a una ocurrencia entre los 2-3 años de edad

($p < 0,001$) (173). En un estudio griego prospectivo de vigilancia hospitalaria en menores de 5 años en ingresados por GEA se demostró que la probabilidad de hallar GEAR se redujo significativamente en 2008-2010 (OR 0,64; IC95% 0,49-0,8; $p < 0,001$), fundamentalmente en el grupo de 0-11 años ($p = 0,035$). Además, los casos de GEAR y la tasa de GEAR/10.000 niños hospitalizados, descendieron de forma significativa. ($p = 0,009$ y $p = 0,010$, respectivamente) (266). En Portugal se estimó mediante un estudio de casos y controles entre 2006 y 2012 una efectividad frente a la atención hospitalaria del 83,7% (IC95% 73,9-89,8%) y frente a los ingresos, del 96,1% (IC95% 83,8-99,1%), sin diferencias significativas entre las dos vacunas. Se definió la efectividad vacunal como ($[1 - \text{odds ratio (OR) ajustada}] / 100$), siendo la OR de exposición el ratio entre la odds de antecedente de vacunación en los casos frente a los controles (217).

En España, se han publicado datos de efectividad favorables a pesar de existir una cobertura media inferior al 50% durante los años de coexistencia de ambas vacunas. El grupo *Rotacoast* estudió la efectividad de la vacuna frente al rotavirus en la región de Galicia desde octubre de 2008 a junio de 2009, que resultó del 91,5% (IC95% 83,7%-95,6%) para prevenir cualquier episodio de la enfermedad; y del 95,6% (IC95% 85,6-98,6%) en la prevención de la hospitalización, sin diferencias respecto a la vacuna administrada (267). En Navarra, se ha descrito una efectividad ajustada para la vacunación completa del 78% (IC95% 68-85%) para prevenir la GEAR y del 83% (IC95% 65-93%) para prevenir la hospitalización por GEAR; también sin encontrar diferencias entre ambas vacunas ($p = 0,4523$) (268). Mediante un estudio de cohortes retrospectivo se evaluó la efectividad frente a los ingresos por RV en niños menores de 3 años en la Comunidad Valenciana, desde enero 2007 a junio 2012. La estimación, que se realizó mediante el sistema de codificación de las altas hospitalarias, o a través del laboratorio, fue del 86% (IC95% 78-91%) y del 88% (IC95% 81-92%), para series completas de vacunación con RV1 y RV5, respectivamente (269).

• Efectividad de Rotarix® y Rotateq® frente a cualquier GEA:

También se ha descrito la efectividad de la vacuna frente al RV en la prevención de cualquier GEA. En Polonia, tras introducirse en 2007 la vacunación no financiada (RV1 y RV5), se hizo un estudio de cohortes retrospectivo para analizar la efectividad de un curso de vacunación completa, basándose en los informes bisemanales publicados por el Instituto Nacional de Salud Pública e Higiene. La mayor cobertura del periodo fue del 20% en 2011. La reducción del riesgo de GEA en general en los niños vacunados con Rotarix®

durante 2007-2012 fue de un 44% (casos hospitalizados y ambulatorios), comparado con los no vacunados ($p=0,005$) (270). De forma semejante, se estimó en Israel una efectividad del 50% en la prevención de GEA que requieren asistencia médica (271). Otros estudios en EE.UU. analizaron por separado la efectividad de la vacuna RV5 en la prevención de cualquier GEA hospitalario y a nivel ambulatorio, refiriendo resultados similares, del 47% y 15%, respectivamente (272).

Tabla 4: Efectividad de las vacunas frente al RV en Europa: impacto en las hospitalizaciones por GEAR, GEAR nosocomiales, visitas ambulatorias, y GEAR confirmadas por laboratorio

| País | Vacuna | Indicador de resultado | Pre-vacunación | | Post-vacunación | | Impacto vacunación Cambio (IC 95%) |
|---------------------------------|-----------|--|----------------|--|----------------------|---|--|
| | | | Año | Resultados | Año | Resultados | |
| Hospitalización por GEAR | | | | | | | |
| Austria | *RV1+RV5 | Tasas anuales de hospitalización GEAR/10 ⁵ niños (extrapolados a todo el país desde el sistema de vigilancia) | 2001-2006 | <1 a: 2066 1 a: 1822 2-4 a: 436 5-14 a: 34 | 2008 | <1 a: 631 1 a: 1456 2-4 a: 461 5-14 a: 34 | -70 -20 +6 0 |
| Austria | *RV1+RV5 | Tasas anuales de hospitalización GEAR/10 ⁵ niños (extrapolados a todo el país desde el sistema de vigilancia) | 2001-2005 | <1 a: 2141 1 a: 1745 2-4 a: 394 5-14 a: 31 | 2009 | <1 a: 441 1 a: 408 2-4 a: 256 5-14 a: 19 | -79 -76 -35 -38 |
| Austria | *RV1+RV5 | Tasas anuales de hospitalización GEAR/10 ⁵ niños (extrapolados a todo el país desde el sistema de vigilancia) | 2001-2005 | <1 a: 2141 1 a: 1745 2-3,4 a: 611 3,5-4 a: 206 5-9 as: 53 10-14 a: 13 | 2010 2011 | <1 a: 344 1 a: 331 2-3,4 a: 235 3,5-4 a: 188 5-9 a: 35 10-14 a: 6 <1 a: 397 1 a: 332 2-3,4 a: 216 3,5-4 a: 201 5-9 a: 78 10-14 a: 14 | -84 -81 -62 -9 -34 -32 -81 -81 -65 -3 +48 +6 |
| Austria | *RV1+RV5 | Nº anual de hospitalizaciones GEAR | 2002-2005 | <1 a: 90 0-18 a: 257 | 2008-2009 | <1 a: 11 0-18 a: 67 | -88 -74 |
| Bélgica | *RV1+RV5 | Hospitalizaciones anuales GEAR como porcentaje de las hospitalizaciones totales anuales por GEA | 1986-2006 | <5 a: 19% | 2007 2008 2009 | <5 a: 12% <5 a: 10% <5 a: 6% | -35 -49 -66 |
| Bélgica | *RV1+RV5 | Nº anual de hospitalizaciones GEAR | 2004-2006 | <2 m: 44 2-24 m: 716 > 24 m: 121 | 2008 2009 | <2 m: 22 2-24 m: 249 > 24 m: 97 <2 m: 16 2- 24 m: 140 > 24 m: 43 | -50 (-64; -36) -65 (-69; -62) -20 (-28; -14) -64 (-76; -49) -80 (-83; -77) -64 (-72; -56) |
| Finlandia | RV5 | Tasas anuales de hospitalización GEAR/ 1000 persona años | 1999-2005 | <1 a: 4,9 1 a: 5,7 2 a: 2,7 3 a: 1,3 4 a: 0,7 | 2010 2010 | <1 a: 1,0 1 a: 1,5 2 a: 0,8 3 a: 0,4 4 a: 0,3 | -80 (-85; -75) -74 (-79; -68) -70 (-77; -60) -69 (-80; -54) -53 (-70; -26) |
| Finlandia | RV5 | Tasas anuales de hospitalización GEA/ 1000 persona años | | <1 a: 20 1 a: 21 2 a: 10 3 a: 6 4 a: 4 | | <1 a: 9 1 a: 9 2 a: 5 3 a: 3 4 a: 3 | -54 (-58; -50) -55 (-59; -51) -51 (-56; -45) -47 (-54; -39) -27 (-37; -15) |
| Finlandia | RV5 | Nº anual de hospitalizaciones GEAR | 2006-2008 | <16: 219 | 2009-2011 | <16 a: 52 | -76 |
| Finlandia | RV5 | Nº anual de hospitalizaciones GEA | 2006-2008 | <16: 434 | 2009-2011 | <16 a: 186 | -57 |
| Finlandia | RV5 | Tasa anual de hospitalización GEAR/1.000 niños | 2001-2006 | <16 a: 0,66 | 2009-2012 | <16 a: 0,14 | -78 |
| Finlandia | RV5 | Tasa anual de hospitalización GEA/1.000 niños | 2001-2006 | <16 a: NR | 2009-2012 | <16 a: NR | -57 |
| Francia | RV5 | Nº anual de hospitalizaciones GEAR | 2002-2007 | <2 a: 61 | 2008-2009 | <2 a: 30 | -51 |
| Alemania | *ARV1+RV5 | Tasas anuales de hospitalización GEAR/ 10 ⁵ habitantes | 2004-2006 | EFO <2 a: NR EFE <2 a: NR | 2008-2011 | EFO <2 a: NR EFE <2 a: NR | -25 -36 |

Tabla 4 (continuación)

| País | Vacuna | Indicador de resultado | Pre-vacunación | | Post-vacunación | | Impacto vacunación Cambio (IC 95%) |
|--|-------------|---|----------------|---|-----------------|---|--|
| | | | Año | Resultados | Año | Resultados | |
| Hospitalización por GEAR | | | | | | | |
| España | *ARV1 + RV5 | Tasas anuales de hospitalización por GEAR / 10 ⁵ niños | 2005-2006 | <1 a: 835 | 2009 | <1 a: 477 | -43 |
| | | Tasas anuales de hospitalización por GEA / 10 ⁵ niños | 2005-2006 | <5 a: 278 | 2009 | <5 a: 174 | -37 |
| | | | | <1 a: 2741 | | <1 a: 1584 | -42 |
| | | | | <5 a: 1156 | | <5 a: 749 | -35 |
| España | *ARV1 + RV5 | Tasas anuales hospitalización GEAR/10 ⁵ niños | 2003-2007 | <5 a: 298 | 2008-2009 | <5 a: 254 | -15 |
| | | Tasas anuales hospitalización GEA/10 ⁵ niños | 2003-2007 | <5 a: 600 | 2009-2010 | <5 a: 165 | -45 |
| | | | | | 2008-2009 | <5 a: 420 | -30 |
| | | | | | 2009-2010 | <5 a: 306 | -49 |
| GEAR nosocomial | | | | | | | |
| Austria | *ARV1 + RV5 | Nº anual de infecciones nosocomiales GEAR | 2002-2005 | <1 a: 14 | 2008-2009 | <1 a: 1 | -97 |
| | | | | 0-18 a: 27 | | 0-18 a: 2 | -93 |
| Bélgica | *ARV1 + RV5 | Nº anual de infecciones nosocomiales GEAR | 2004-2006 | ≤ 5 a: 140 | 2008 | ≤ 5 a: 75 | -46 |
| | | | | | 2009 | ≤ 5 a: 33 | -76 |
| Alemania | *ARV1 + RV5 | Tasas anuales de GEAR nosocomial / 10 ⁵ habitantes | 2004-2006 | EFO | 2008-2011 | EFO | |
| | | | | <6 m: 156 | | <6 m: 117 | -25 |
| | | | | 6-11 m: 108 | | 6-11 m: 66 | -38 |
| | | | | 12-17 m: 59 | | 12-17 m: 571 | -4 |
| | | | | 18-23 m: 35 | | 8-23 m: 36 | +1 |
| | | | | 2-4 a: 10 | | 2-4 a: 9 | -5 |
| | | | | EFE | | EFE | |
| | | | | <6 m: 214 | | <6 m: 225 | +5 |
| | | | | 6-11 m: 148 | | 6-11 m: 94 | -36 |
| | | | | 12-17 m: 109 | | 12-17 m: 79 | -28 |
| | | | | 18-23 m: 54 | | 18-23 m: 36 | -33 |
| | | | | 2-4 años: 29 | | 2-4 a: 23 | -20 |
| Visitas ambulatorias por GEAR | | | | | | | |
| Finlandia | RV5 | Tasa anual de visitas ambulatorias por GEAR / 1000 persona años | 1999-2005 | <1 a: 0.4 | 2010 | <1 a: 0,08 | -79 (-91; -48) |
| | | Tasa anual de visitas ambulatorias por GEA / 1000 persona años | 1999-2005 | 1 a: 0.4 | 2010 | 1 a: 0,1 | -73 (-88; -39) |
| | | | | 2 a: 0.3 | | 2 a: 0,15 | -43 (-71; 13) |
| | | | | 3 a: 0.09 | | 3 a: 0,07 | -30 (-75; 97) |
| | | | | 4 a: 0.08 | | 4 a: 0,02 | -79 (-97; 55) |
| | | | | <1 a: 22 | | <1 a: 19 | -13 (-18; -7) |
| | | | | 1 a: 19 | | 1 a: 17 | -11 (-16; -5) |
| | | | | 2 a: 10 | | 2 a: 8 | -22 (-29; -14) |
| | | | | 3 a: 6 | | 3 a: 6 | -1 (-11; 10) |
| | | | | 4 a: 4 | | 4 a: 5 | +27 (-12; 43) |
| Finlandia | RV5 | Nº anual de visitas ambulatorias por GEAR | 2006-2008 | <16 a: 177 | 2009-2011 | <16 a: 34 | -81 |
| | | Nº anual de de visitas ambulatorias por GEA | 2006-2008 | <16 a: 375 | 2009-2011 | <16 a: 144 | -62 |
| Infecciones por rotavirus confirmadas por laboratorio | | | | | | | |
| Bélgica | *RV1 + RV5 | Nº anual infecciones por RV confirmadas por laboratorio | 1999-2006 | NR (valores mensuales mostrados en gráfico) | 2007-2010 | NR (valores mensuales mostrados en gráfico) | -50 |
| Bélgica | *RV1 + RV5 | Nº anual infecciones por RV confirmadas por laboratorio | 2005-2006 | 6383 | 2008 | 2464 | -61% (-63; -60) |

GEA: Gastroenteritis aguda; GEAR: Gastroenteritis aguda por rotavirus; m: mes/es; a: año/s.

*El programa nacional de inmunización ha incorporado RV1 (Rotarix®) y RV5 (Rotateq®)

NR: datos no reportados; EFO: Estados Federales del Oeste; EFE: Estados Federales del Este.

Tomado y traducido de: Karafillakis et al. 2015 (260)

1.2.8. Nuevas perspectivas de prevención y tratamiento

En un ensayo doble ciego controlado con placebo se ha evaluado un tratamiento de inmunización frente al RV mediado por un fragmento variable de anticuerpos de cadena pesada, conocido como antiRV VHH (*variable fragment of a heavy chain antibody*), o proteína antiRV. Esta proteína antiRV es capaz de atrapar y neutralizar una gran cantidad de serotipos/genotipos de RV in vitro, reduciendo la duración y producción de heces en los casos de diarrea infecciones adquiridas en el hospital asociada al RV (273).

A pesar del éxito de las vacunas contra el RV, la evidencia de una eficacia subóptima en regiones con una alta carga de enfermedad sigue siendo un reto. Para ello se ha propuesto una estrategia de administrar una dosis de una nueva vacuna RV3-BB al nacimiento. RV3 es una cepa de RV neonatal humano (G3P[6]) que se ha asociado con infección neonatal asintomática y se reproduce bien en el intestino del lactante. Un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo en fase I evaluó la seguridad y tolerabilidad de una dosis oral única de RV3-BB de segunda generación ($8,3 \times 10^6$ FFU/mL), que fue bien tolerada en adultos, niños y bebés (274). Posteriormente, un ensayo de seguridad e inmunogenicidad en fase 2ª, aleatorizado, doble ciego, con tres brazos y controlado con placebo, puso de manifiesto que RV3-BB fue inmunogénica y bien tolerada cuando se administró como programa de vacunación de tres dosis en neonatos (1ª dosis a los 0-5 días tras nacer), y según el patrón habitual para lactantes (275).

También se ha realizado un gran ensayo multicéntrico en fase III en la India para probar la eficacia de tres dosis de Rotavac®, una nueva y prometedora vacuna oral natural recombinante bovina, desarrollada a partir de dos cepas neonatales de RV indio no causantes de enfermedad, 116E e I321. La eficacia de Rotavac® contra la GEAR hospitalaria grave fue del 53,6% y frente a GEAR de cualquier gravedad, del 34%. La introducción de Rotavac® en el Programa Nacional de Inmunización en la India evitaría 26.985 muertes, 291.756 hospitalizaciones y 686.277 visitas ambulatorias cada año (276).

1.3. CAMBIO EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL ROTAVIRUS EN LA ERA VACUNAL

1.3.1. El cambio de la epidemiología molecular: reemplazo de serotipos

Desde que la comercialización de la vacuna frente al RV se ha ido extendiendo a nivel mundial la vigilancia geográfica y temporal de los serotipos/genotipos G y P circulantes; con el fin de determinar posibles cambios en las estaciones epidémicas y su posible asociación con las vacunas. Ejemplos de estos cambios son los reemplazos de los genotipos predominantes (G1–G4 y G9) por otros que hasta el momento se consideraban inusuales, o la extensión de nuevas cepas que surgen por recombinación genética, el desarrollo de mutantes de escape a las vacunas, o la introducción de cepas zoonóticas. En este sentido, se ha sugerido que nuevas cepas mutantes o resortantes de los genotipos G9 y G12 podrían extenderse a nivel mundial en poco más de una década. Esto se explicaría porque VP7, proteína de la cápside externa, es una de las proteínas de RV con mayor variabilidad, sometida a constante presión inmunológica acentuada por la VU-RV (277).

Antes de la distribución mundial de las vacunas, entre 1989 y 2004, más del 88% de las cepas mundiales estaban conformadas por los genotipos G1, G2, G3 y G4, en conjunción con P[8] ó P[4]. Además, G9 asociado con P[8] ó P[6] estaba emergiendo como el cuarto serotipo G más frecuente, con una frecuencia relativa del 4,1%. La combinación G1P[8] representaba más del 70% de las GEARs en Norteamérica, Europa y Australia; aunque sólo el 30% en Sudamérica y Asia, y el 23% en África. Además, en Sudamérica el inusual genotipo G5 estaba empezando a cobrar importancia (278).

A raíz de la VU-RV se ha reportado en algunos lugares un incremento relativo del heterotipo G2P[4] que se ha atribuido a la presión selectiva de la vacuna RV1, la cual es un derivado de G1P[8]. El ejemplo más notable es el de Bélgica. Previamente a la VU-RV en este país, la proporción de genotipos de RV era fluctuante, aunque con predominancia de las cepas G1, G3, G4 y G9. En el periodo postvacunal aumentó la prevalencia relativa de G2 y permaneció altamente consistente en 6 de las 7 primeras estaciones de vacunación, comprendiendo el 36,7% de las cepas tipadas de 2006 a 2011 y el 41,9% entre 2011 y 2013. Se cuestionó si la predominancia de este genotipo estaba relacionada con la introducción de la vacuna o si se podría atribuir a fluctuaciones cíclicas normales (209). Este predominio de G2P[4] se explicó después como debido a una combinación de fluctuaciones naturales del genotipo y a una inmunidad natural y vacunal más débil contra

la infección con cepas heterotípicas a la vacuna, en ausencia de variación significativa de la efectividad frente a cepas específicas (279). Estos cambios acontecidos en Bélgica nos se evidenciaron en países limítrofes o en aquellos que participaban en la EuroRotaNet, donde G1P[8] permaneció siendo el genotipo más prevalente. El grupo belga Rotabel determinó mediante su estudio multicéntrico el efecto de los genotipos circulantes y de los patógenos coinfectantes en la efectividad de la vacuna RV1. La distribución de genotipos circulantes estaba significativamente relacionada con el estatus de vacunación ($p < 0,001$), de forma que las cepas G2P[4] eran proporcionalmente más prevalentes en los casos vacunados que precisaron ingreso que en los no vacunados, pese a la elevada efectividad de la vacuna frente a los rotavirus G2P[4] heterotípicos. Por el contrario, no se encontró asociación entre el estado de coinfección y el hecho de estar vacunado (121). En Austria, tras 4 años de VU-RV (RV1+RV5) se detectó también un incremento de la prevalencia de cepas G2P[4] en niños que tuvieron GEAR pese a estar vacunados (161). Una revisión sistemática con metaanálisis sobre la efectividad de la vacuna en Latinoamérica ha evidenciado igualmente un cambio en los genotipos G más prevalentes hacia G2 (51,6%; IC95% 38–65%), G9 (14,5%; IC95% 7–23%) y G1 (14,2%, IC95% 7–23%); y de los genotipos P hacia P[4] (54,1%; IC95% 41–67%) y P[8] (33%; IC95% 22–46%); siendo G2P[4] la combinación más frecuente (257). Luchs and cols. explicaron la elevada tasa de G2P[4] detectada en Brasil como resultado de un patrón cíclico de fluctuación natural de las cepas de RV y no debida a la presión selectiva de RV1 (280,281), exponiendo como relevante la identificación de otras cepas poco comunes en Brasil, como G8P[6] (2009) y G3P[3] (2011) (282).

Durante 2006 a 2011 se confirmó un perfil genotípico inestable en los RV circulantes en el oeste de Eslovaquia, con una cobertura vacunal que había pasado del 4,4% al 22,1% de 2008 a 2011. Mientras que el genotipo predominante G1P[8] pasó del 75 al 7,3 % en 2009-2011; G2P[4], que no se había detectado en 2009, fue responsable del 45,1% de los casos en 2011 (283). Aunque se evidenció que la cobertura vacunal se correlacionaba con el cambio en los genotipos circulantes, la circulación natural de los genotipos de RV no se pudo excluir como factor determinante del surgimiento de G2P[4]. En la Mancomunidad de Estados Independientes del este de Europa, en cambio, el genotipo predominante postvacunación ha sido G1P[8], seguido de G4P[8] (284).

Previo a la introducción de la VU-RV en 2009 en Finlandia, la cobertura vacunal entre 2006 y 2008 había alcanzado el 35%. La 1ª estación tras el inicio de la

comercialización (2006-2007) se retrasó, y los genotipos más prevalentes fueron G1P[8] (40%), G9P[8] (38%) y G2P[4] (19%). En la 2ª estación aumentaron G1P[8] (73%), G3P[8] (4%) y G4P[8] (13%); descendió G2P[4] (3%) y G9P[8] resultó casi indetectable. Por lo tanto, G2P[4] no llegó a ser predominante para el nivel de cobertura alcanzado, a diferencia de lo que había ocurrido en otros países europeos como Bélgica, Austria o Eslovaquia (285). Por otro lado, en Finlandia se describieron también 3 casos de doble resortante G1P[8] derivados de la vacuna en niños inmunocompetentes hospitalizados por síntomas de GEA tras haber recibido RV5. Los segmentos VP7, VP4 y V6 fueron idénticos a segmentos de genes afines de los correspondientes virus de la vacuna, G1P[5] y G6P[8] (286). En Dinamarca, en los niños <5 años, el genotipo predominante durante 2009-2013 también fue G1P[8]; aunque G1 descendió y G9P mostró una tendencia ascendente. En el 88,2% de los casos se detectaron las cepas humanas más comunes (G1/G3/G4/G9P[8] y G2P[4]), con combinaciones raras como G6P[14] (menos del 1%). El análisis filogenético determinó que ciertas cepas resortantes G9P[4] circularon bajo tres combinaciones genotípicas diferentes. Puesto que las vacunas frente al RV no son ampliamente usadas en Dinamarca ni en sus países limítrofes, es probable que la diversidad de cepas identificadas sea debida a la presión selectiva natural y evolución viral (287).

La distribución de genotipos circulantes ha sido oscilante en Portugal, con cambios significativos interanuales pese a una moderada cobertura. Globalmente, G1P[8], G3P[8], G4P[8], G2P[4] y G9P[8] constituyeron el 95% de las cepas identificadas entre 2006 y 2010. G9P[8] predominó en 2006 (89%), y aunque descendió al 26% (2007), 2% (2008) y 6% (2009), aumentó de nuevo al 55% en 2010. Por su parte, G1P[8] había aumentado progresivamente para hacerse predominante en 2009 (66%) y pasó a 2º lugar en 2010 (43%). G3P[8] predominó en 2008 (43%), se hizo indetectable en 2009 y apenas llegó al 1% en 2010. G2P[4] no se detectó en 2006, apareció en 2007 (27%) y 2008 (33%) y descendió bastante en 2009-10. G4P[8] se identificó en un único caso en 2007, en el 20% de los casos en 2009, y no se detectó en 2010 (61). Esta última variante G4P[8] resultó el genotipo más común en Grecia durante 2008-2010 (266).

En Hungría los genotipos dominantes entre 2007 y 2011 fueron G1P[8] y G2P[4], aunque con importantes variaciones geográficas (220). De modo similar a Portugal, aunque algo más tarde, en 2012, se detectó en Hungría una diseminación clonal de G9P[8], con un predominio del 45-83% y junto a otras cepas epidemiológicamente importantes: G1P[8] (34.2%), G2P[4] (13,5%) y G4P[8] (7,4%). De interés, las cepas G2P[4] más importantes

desde el punto de vista médico portaban en su constelación genotípica genes bovinos VP1 y VP6. No se obtuvo evidencia de selección asociada a la vacuna, ni de interacción entre las cepas de tipo salvaje y las de la vacuna (288).

En los primeros años de comercialización en España, los genotipos más prevalentes en la zona centro en 2010-2011 eran G1 (60,7%) G2 (16,1%), G9 (5,9%), y G12 (5,1%), en todos los grupos de edad, aunque significativamente mayores en los menores de 2 años. Aunque con escaso porcentaje, se encontraron genotipos P poco comunes como P[14] y P[6]. (289). En dicha estación epidémica de 2010-2011, en el norte de España fue predominante G12, causando el 65% de las GEARs, preferentemente asociado a P8. Esta situación epidémica se mantuvo durante 7 meses en el ámbito urbano y rural, afectando a lactantes y niños pequeños, fundamentalmente al grupo de 4 a 24 meses de edad. El 16% de los niños afectados por RV G12 precisaron ingreso, con una tasa de hospitalización en los menores de 2 años que alcanzó los $20,7/10^5$ (290). Antes de la comercialización vacunal en España, se habían detectado ya algunos casos de RV G12 en la zona norte entre 2004 y 2005, que se relacionaron con cepas procedentes de Hungría y Eslovenia; del mismo modo que las cepas G12 detectadas en 2010-2011 se asemejaban a otras del Sudeste asiático (119,291). Esto sugiere la existencia de inclusiones de diferente procedencia en la población. Halaihel y cols. también habían detectado RV G12[P8] en el periodo prevacunal en Aragón, en este caso de origen porcino, lo que también sugeriría una transmisión del RV G12 entre cerdos y humanos (292). En la zona de Castellón y Valencia, Téllez Castillo y cols. destacaron un cambio de predominio de G9P[8] en las estaciones 2005-06 (81,2%) y 2006-07 (64,7%); a G1P[8] (68,8%) en 2007-08, estación en la que se redujo de G9P[8] al 7,2% (293).

En Australia en 2015 un estudio reflejó el cambio dinámico de los genotipos de RV desde la introducción de las vacunas. Los genotipos dominantes continuaban siendo, por 4º año consecutivo, G12P[8] (48,2%) y G3P[8] (22,8%). Además de las cepas G3P[8] de tipo salvaje (9,6%), G3P[8] (13,2%) estaba dividido en cepas equinas que habían surgido como emergentes. La distribución de genotipos difería según la vacuna: G12P[8] era más común en los estados que usan RotaTeq®, mientras que las cepas G3P[8] equina y G2P[4] predominaban en los que usan Rotarix® (294). Finalmente, en Bulgaria las cepas inusuales G3P[9] y G6P[9] que habían aumentado entre 2006 y 2010, siguieron detectándose, aunque con menor prevalencia, entre 2011 y 2013 (140).

Dóro y cols. realizaron en 2014 una revisión sobre la prevalencia mundial de cepas circulantes en los 6 años posteriores a la disponibilidad de la vacuna en más de 100 países, 60 de los cuales ya habían introducido RV1 o RV5 en sus programas nacionales de inmunización. El estudio reveló una distribución de genotipos de casi 47.000 cepas que se caracterizaron durante 2007-2012, muy semejante a las de la época prevacunacional. Un hallazgo importante fue el predominio transitorio de cepas heterotípicas, principalmente en países que usaron RV1, así como la aparición de combinaciones de antígenos inusuales y novedosas, incluyendo algunas causantes de brotes locales, incluso en poblaciones vacunadas. Además, se han encontrado cepas vacunales tanto en los recién nacidos vacunados como en sus contactos y hay evidencia de interacción genética entre cepas vacunales y de tipo salvaje. No obstante, en esta revisión no se encontró un patrón consistente indicativo de presión selectiva como resultado de la vacunación. Estos autores sí señalan como importante el aumento de la de cepas heterotípicas de G2P[4] en algunos países tras la vacunación con RV1, hallazgo para el que proponen una mayor vigilancia (295). En Alemania, por ejemplo, G1P[8] se ha detectado más frecuentemente en los vacunados con RotaTeq® (44% vs. 11%; $p < 0,03$) y G2P[4], en los vacunados con Rotarix® (42% vs. 6%; $p < 0,02$) (265).

Todos estos datos refuerzan el argumento para la necesidad de seguimiento y vigilancia de la distribución de genotipos de RV tras la introducción de la VU-RV.

1.3.2. Cambios en la incidencia, prevalencia, estacionalidad y estancia de hospitalización

1.3.2.1. Situación en España

Según un estudio realizado a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta (CMBD) de la Comunidad de Madrid, las tasas de hospitalización por cualquier GEA, RV y GEA indeterminada en niños de hasta 5 años de edad en 2009 resultaron un 35%, un 37% y un 36% inferiores a las del periodo 2005-2006. Esta reducción de las tasa de incidencia de hospitalizaciones en el caso del RV (46), es similar al descenso del 25–36% observado en otras regiones europeas con una baja-moderada cobertura vacunal (216). El descenso fue mayor en los menores de 12 meses: 42% para cualquier GEA, y 43% en caso de RV y GEA de etiología indeterminada. Así, las tasas de hospitalización por RV adquirido en la comunidad en niños <5 años pasaron de 277,5 por 10^5 (IC95% 272,5–282,5) en 2005-06 a 174 (IC95% 168–179) en 2009 (descenso 37,3%; ; $p < 0,001$); y en el

caso de las GEA de etiología indeterminada, de 159 por 10⁵ (IC95% 154–165) a 107 (IC95% 103–111) (descenso parecido a las GEAR, del 36,3%; $p < 0,001$). El mayor descenso de la incidencia de GEAR se produjo en 2009 en niños <12 meses (42,8% en 2009) y de 12-23 meses (35,2%); al igual que en las GEA de causa no definida (43,1% en <12 meses; y 37,6% en el grupo 12-24 meses). Los picos estacionales antes del inicio de la vacunación frente al RV ocurrieron en enero de 2005, 2006 y 2007; mientras que en el periodo postvacunal se produjeron en diciembre de 2007 y de 2008 (46).

Antes de que aparecieran las vacunas en España, ya se habían descrito en la zona norte entre los años 2002-05 descensos en la incidencia de hospitalización por GEAR en menores de 5 años, que coincidían con el aumento del consumo de las soluciones de rehidratación oral respecto a los años 90 (53). Sin embargo, el descenso más llamativo se produjo con la vacunación. De este modo, las tasas anuales de hospitalización por GEAR en menores de 5 años descendieron un 14,8% desde julio 2008 a junio 2009 y un 44,5% desde julio 2009 a junio 2010, comparado con la tasa mediana del periodo prevacunal (julio 2003-junio 2007). El descenso fue mayor en los menores de un año (155). En el periodo prevacunal de julio de 2003 a junio de 2007, la tasa de incidencia mediana de hospitalizaciones por RV en Galicia era de 297,7 por 10⁵ niños en niños <5 años (696,2 por 10⁵ en <1 año y 480,1 de 12 a 23 meses). Según estimaciones realizadas a partir de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), versión 9, Modificación Clínica (CIE-9-CM), en el periodo vacunal (julio 2009 a junio 2010), la incidencia de hospitalización en menores de 5 años descendió, como se dijo anteriormente, un 44,5% (a 165,3 por 10⁵) respecto al periodo prevacunal (julio 2003 a junio 2007): un 57% (a 297,1 por 10⁵) en los < 1 año y un 33,7% (a 318,1 por 10⁵) en el grupo de 12-23 meses; coincidiendo con un aumento de la cobertura vacunal. Inmediatamente después al cese repentino de la vacunación (julio 2010-junio 2011), la tasa de hospitalización en niños <5 años volvió a valores prevacunales (291,0 por 10⁵; 771,1 por 10⁵ en <1 año), que suponían un aumento del 76% (260% en menores de 1 año) respecto a 2009-2010. Entre julio de 2011 y junio de 2012, con la reanudación de la vacunación, la tasa de hospitalización por GEAR en niños <5 años (285,6 por 10⁵) se mantuvo similar a 2010-2011, por tanto, a la tasa prevacunal; mientras que en los niños <1 año de edad, disminuyó un 12% (615,5 por 10⁵) en comparación con 2003-2007 y un 30% en comparación con la estación anterior (2010-2011). En el grupo de 12-23 meses, el aumento de la tasa se mantuvo en la 1ª estación

epidémica tras reestablecerse la vacunación, ya que durante el periodo de cese de la vacuna no pudieron vacunarse (156).

1.3.2.2. Situación en Europa

Según un informe de actualización de vacunas de la AEP emitido en junio de 2016, en la Unión Europea la incidencia anual de infección sintomática por rotavirus de cualquier gravedad era de 134 a 310 episodios por 10³ niños menores de 2 años, una prevalencia que sigue siendo alta después de una década de comercialización de las vacunas (50). El claro ejemplo es Alemania, donde pese a haberse alcanzado una cobertura vacunal moderada, la incidencia de GEAR en menores de 5 años es de 8-14 casos por 10³ niños al año, la mitad de los cuales requiere hospitalización. Ante la evidencia disponible y los beneficios esperados, la STIKO, al igual que en España la AEP, siguen recomendando la vacunación rutinaria frente al RV en los niños menores de 6 meses con el principal objetivo de prevenir las hospitalizaciones asociadas al RV (151,175).

En Europa, Finlandia ha sido pionera en la implantación universal y vigilancia de RV5; donde, en tan solo un año de VU-RV, RV5 redujo en un 97% (IC95% 90,7-99%) las hospitalizaciones por RV confirmadas por laboratorio y en un 80,3% (IC95% 74,5-84,7%) las hospitalizaciones por RV según codificación (códigos CIE-10 A00-A09, R11 y K52); en los menores de un año de edad. La reducción fue del 53,9% (IC95% 49,8-57,7%) para todas las GEA del mismo grupo de edad (Tabla 4) (212). Un estudio prospectivo de vigilancia en este país concluyó que entre 2009–2011 las hospitalizaciones y visitas médicas por RV se redujeron un 76% y 81%, respectivamente, sin cambios en la distribución de genotipos; aunque el programa de inmunización finlandés hizo que el norovirus se convirtiera en la principal causa de GEA en los niños atendidos en el hospital (34%), por delante de RV, que en tan sólo 2 estaciones epidémicas había pasado del 52% al 26% del total de GEA atendidas en el hospital (296). Otro estudio prospectivo finlandés monitorizó el impacto de la vacuna en las 3 estaciones siguientes a introducirse la VU-RV, y reportó una efectividad del 92,1% en la prevención de hospitalización por GEAR de los niños que habían recibido la vacunación completa (IC95% 50,0-98,7). De forma retrospectiva, mediante los códigos CIE-10 se puso de manifiesto que las hospitalizaciones por RV habían descendido un 78% en 2009-12, comparado con 2001-06 y que las GEAR graves que requerían hospitalización desaparecieron en los grupos de edad vacunados (297).

En Bélgica se hizo un estudio multicéntrico en 12 hospitales analizando retrospectivamente los niños ingresados por GEAR a los que se había recogido muestras de heces; y se comparó 2007-09 (periodo vacunal) con 2004-06. En los niños de 2 a 24 meses, el descenso de hospitalizaciones fue del 65% (IC95% 62-69%) en 2008 y del 80% (IC95% 77-83%) en 2009. En el grupo de 2 años, la reducción de los ingresos fue del 50% (IC95% 36-64%) en 2008 y del 64% (IC95% 49-76%) en 2009. En los mayores de 2 años, los descensos correspondientes fueron 20% (IC95% 14-28%) y 64% (IC95% 56-72%). Los ingresos por cualquier GEA y los días de estancia en menores de 2 años descendieron un 33% y 36%, respectivamente, durante 2007-09 (262). El porcentaje promedio que representaba el RV respecto de todos los ingresos por GEA en Bélgica (>95% menores de 5 años) en la época prevacunal era del 19,0%, pasando al 12,4%, 9,6% y 6,4% en las 3 estaciones vacunales (2006-09). Esto representa un descenso del 34,7%, 49,4% y 66,3%, respectivamente (209). Además, la estación del RV se acortó y se retrasó entre 4 y 6 semanas entre 2006 y 2010 (113,209,263).

Pese a las bajas tasas de cobertura de Alemania, el número de casos confirmados ha permanecido estable desde 2006. Globalmente, la reducción de la tasa de incidencia de hospitalización en 2008-2011 en menores de 2 años fue del 36% en los estados del este, y del 25% en los del oeste. El descenso se produjo solamente en el grupo de 6-23 meses, mayormente entre los 6-11 meses (42%), pero no hubo descenso significativo a partir de los 2 años de edad. No obstante, en Sajonia (cobertura moderada) se ha reportado un importante descenso de la morbilidad, no solo en el grupo candidato a vacunación, sino también en el de 2-5 años, por un posible efecto rebaño (159,216,265).

Los estudios de vigilancia prospectivos muestran datos de incidencia postvacunal mayores que los retrospectivos. Así, en Dinamarca se estableció que el 39% de los ingresos anuales por GEA (marzo 2009-abril 2010) en menores de 5 años eran debidos al RV (frente al 24% reportado en España (2008-2009)); con una tasa de incidencia de hospitalización de 3,8 por 10^3 ($174/10^5$ en 2009 en España), y el pico estacional más importante retrasado, de marzo a abril. La mayoría ocurrían en el grupo ≤ 24 meses, con una tasa de incidencia de hospitalización de 7,7 por 10^3 ($477,1/10^5$ en <12 meses y $251,3/10^5$ entre 12-23 meses, en 2009 para España) (10,46). En Suecia, un estudio de cohortes prospectivo (octubre 2007-octubre 2008) determinó una carga de enfermedad grave por RV que conduce a hospitalización muy variable según regiones, aunque más parecida a España, entre un rango de 280 a 542 por 10^5 . En este periodo todavía no se

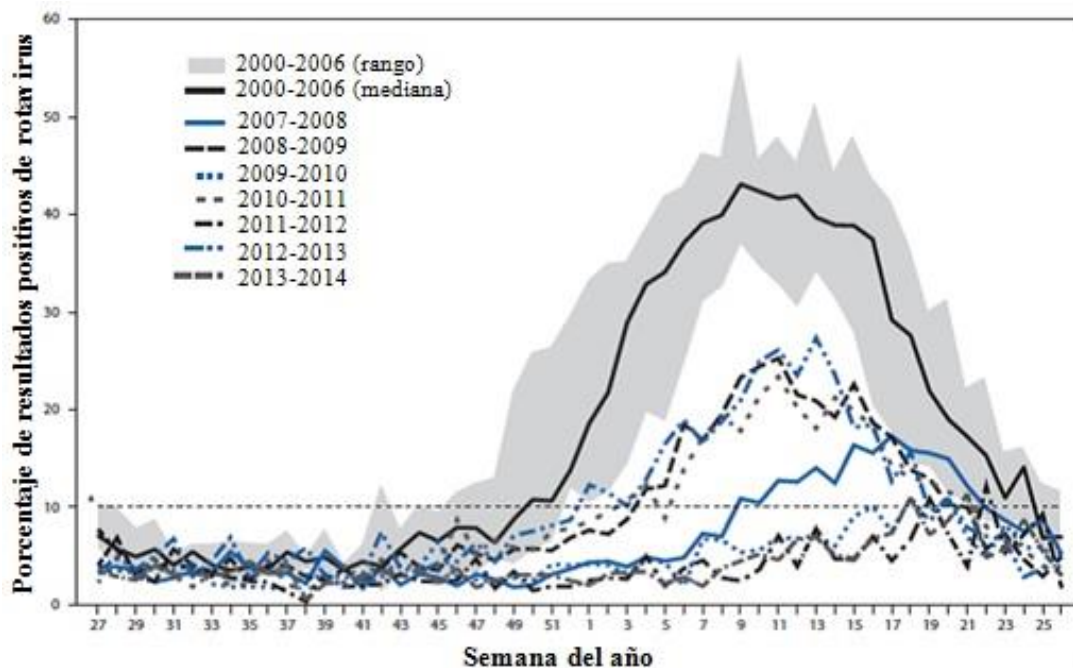
había universalizado la vacunación pero ya se comercializaba. Febrero-abril era la estación predominante; aunque el comienzo de la estación epidémica era variable, pues en las regiones del este comenzaba en octubre, y en la zona norte, en diciembre (41).

En Noruega se hizo un estudio de vigilancia prospectivo en 2014 y 2015, combinado con el análisis de los registros nacionales, en el que se estimó que 114,5 por 10³ niños <5 años acudían a Atención Primaria y 11,8/10³ eran hospitalizados por GEA anualmente. Uno de cada 32 niños era hospitalizado por RV hasta los 5 años de edad; y 1 de cada 7 hasta esa edad consultó al menos una vez en Atención Primaria. De los casos hospitalizados por GEAR, casi la mitad (45%) no había consultado en Atención Primaria. La vigilancia permitió detectar que sólo el 12% de los casos hospitalizados por GEA presentaba un código específico de RV en el diagnóstico principal (CIE-10 A080), y por tanto, un importante infradiagnóstico mediante el uso de los registros hospitalarios por sí solos (64).

En Austria, tras introducirse la vacunación entre 2006 y 2009 se produjo un descenso significativo de los casos hospitalizados por GEAR del 73,9% respecto al periodo prevacunal; más pronunciado en el grupo de 0-11 meses (un 87,8%). Sólo se produjeron tres fallecimientos, que ocurrieron además en el periodo prevacunal (2000-05) (261). En la Mancomunidad de Estados Independientes del este de Europa, persistía en la era vacunal una una prevalencia máxima de GEAR en los meses de invierno (~60% de todas las hospitalizaciones debidas a GEAs) (284). En Polonia, entre 2005-2007 se produjo un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de GEAR ($p < 0,001$) en menores de 5 años, el 53,5% entre 6-24 meses de edad (298); aunque tras introducirse en 2007 la vacunación no financiada, la incidencia acumulada de GEA en los menores de 5 años vacunados durante los inviernos-primaveras (diciembre a mayo) del periodo 2007-2012 fue significativamente menor que en los no vacunados: 10,9% vs 20,8%, respectivamente ($p = 0,001$) (códigos CIE-10 para GEA: A02.0, A04, A05, A08, A09) (270). En Italia se determinó que la vacunación de los niños ≤ 1 año reduciría la carga hospitalaria de GEAR de 55 a 10 por 10⁵ niños ≤ 5 años. También se reducirían las visitas a urgencias en 85 por 10⁵ (56). La frecuencia de ingresos reportados en Hungría también se redujo con las nuevas vacunas, disponibles en el mercado privado desde 2006 (RV1) y 2007 (RV5), aunque entre 2007-2011 las GEARS todavía representaban 1/3 de todas las hospitalizaciones por GEA (220).

1.3.2.3. Situación fuera de Europa

Desde la introducción de las nuevas vacunas en 2006, se ha evidenciado una importante disminución mundial de la actividad del RV. En EE.UU., las GEARs causaban unas 55.000-70.000 hospitalizaciones y 410.000 visitas médicas cada año. Posteriormente se produjo un descenso entre el 57,8 % y el 89,9 % en cada uno de los 7 años posteriores al inicio de la vacunación (Figura 8) (299).



Duración de la temporada de rotavirus y picos de actividad máxima por años (etapa prevacunal 2000-2006 y posvacunal 2007-2014). Datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos del CDC (NREVSS). Estados Unidos, 2000-2014. Tomado y traducido de: Aliabadi et al. 2015 (299)

Figura 8. Disminución de incidencia de GEAR en EE. UU. tras la introducción de las nuevas vacunas

En países de Latinoamérica se ha descrito una disminución del 60-80 % en ingresos por GEAR y del 30-40% en la mortalidad por diarrea de cualquier etiología en menores de 5 años. De forma similar a los países de Europa que han implantado la vacunación universal frente a RV, Australia ha experimentado una disminución en la hospitalización por GEAR en menores de 5 años del 65-94%. Hasta 2012, tras 5 años de vacunación frente al RV en Australia, las hospitalizaciones por GEAR se redujeron un 76% comparado con el periodo prevacunal; y los patrones estacionales del RV se atenuaron. Los mayores

descensos se produjeron en los grupos de edad de 12-23 meses (80%) y 24-35 (88%). La disminución de la tasa de hospitalización en niños más mayores, no vacunados, implica la existencia de una protección indirecta o inmunidad tipo rebaño (300).

1.4. FACTORES ASOCIADOS A LAS HOSPITALIZACIONES POR ROTAVIRUS

1.4.1. Características clínicoepidemiológicas asociadas con la GEAR

Como ya se comentó anteriormente, las GEARs se caracterizan por un curso clínico más grave y más potenciales complicaciones respecto a otros tipos de GEA, afectando predominantemente a menores de dos años de edad (45,301). Los vómitos, la diarrea o la fiebre graves que se producen en la GEAR pueden conducir a una deshidratación de moderada a grave que precise rehidratación inmediata a nivel hospitalario (51). La fiebre moderada ocurre en el 65,5% de los casos, la deshidratación severa en un 49,9%, y la acidosis metabólica en el 79,2%, siendo la tasa de deshidratación un 32% superior en las GEAR.

En un estudio multicéntrico realizado en Cataluña, País Vasco y Andalucía en 2013-14, los niños con GEAR presentaban con mayor frecuencia fiebre (63,9 % vs. 45,1 %, $p=0,009$); vómitos (61,2 % vs. 44,3 %, $p=0,015$), deshidratación, e iban con más frecuencia a urgencias y/o eran hospitalizados (41,7 % vs. 15,7 %, $p<0,001$) respecto a aquellos niños con otras GEA. Asimismo, los niños estaban habitualmente más cansados, (77,5 % vs. 54,2 %, $p<0,001$), presentaban más llanto (47,2 % vs. 34,8 %, $p<0,001$), estaban más irritables (76,5 % vs. 59,8 %, $p<0,001$), sus padres estaban más preocupados (41,7 % vs. 15,7 %, $p <0,001$) y con mayor alteración de su ritmo de trabajo (39,0 % vs. 22,9 %, $p <0,001$) (Tabla 5) (302). Aunque el perfil clínico del RV sigue siendo de mayor gravedad que el de otras GEA, en el periodo comprendido entre 2008 y 2012 se ha observado un cambio en las características clínicas de la GEAR en los países en desarrollo. Después del inicio de las nuevas vacunas hay una menor proporción de niños afectados por GEAR con alteraciones del crecimiento [38% vs. 22%; $OR_{antes/después}$ 1,33 (IC95% 1,09-1,62)], y la GEAR debuta con menos vómitos [87% vs. 74%; OR 2,58 (IC95% 2,02-3,28)] y fiebre [10% vs. 8%; OR 1,31 (IC95% 0,96-1,78)] (303).

Los factores agravantes que influirían en la gravedad clínica de la GEAR se han estudiado ampliamente: malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, sexo masculino,

cuidado en guarderías en menores de 24 meses, hermanos menores de un año en casa, edad materna inferior a 25 años, bajo nivel educativo materno (inferior a estudios secundarios), madre fumadora o soltera, y ausencia de lactancia materna (47,304). Otros factores independientes de GEAR grave son los convivientes adultos con diarrea y una puntuación de Vesikari >10 (OR 3,28; $p < 0,0001$); que también lo son para norovirus (OR 9,03; $p = 0,0003$). La inmunización frente a RV y el género femenino son factores protectores frente a RV (OR ajustada 0,198; $p < 0,0001$) y astrovirus (OR 0,38; $p = 0,0299$) (11). Así pues, se conoce la influencia que tienen los factores perinatales y demográficos (aspectos maternos y familiares), así como los aspectos clínicos que conllevan a la hospitalización (43,301,304–306).

Por otro lado, respecto a los adultos afectados por GEAR, estos son hospitalizados en el 22% de los casos y su principal factor de riesgo es el contacto estrecho con niños sintomáticos (OR 9,4; IC95% 3,6-24). Además, el riesgo de que un adulto con enfermedades basales importantes adquiriera una GEAR es 6 veces superior a la de un adulto sano (OR 5,6; IC95% 1,7-18) (307).

Tabla 5. Características clínicas de los niños con GEA: todos, RV+, RV-

| | Total N=456 n (%) | RV+ N=201 n (%) | RV- N=253 n (%) | p-valor |
|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| <i>Síntomas 24 h antes de la visita</i> | | | | |
| Fiebre | 229 (50,3) | 123 (61,2) | 105 (41,7) | 0,001 |
| Diarrea | 424 (98,2) | 193 (97,0) | 247 (99,2) | 0,147 |
| Vómitos | 249 (58,2) | 132 (69,1) | 116 (50,0) | 0,001 |
| Deshidratación | 59 (13,1) | 40 (20,3) | 19 (7,6) | 0,001 |
| Nivel de deshidratación ^b | | | | 0,05 |
| A | 169 (86,0) | 76 (80,9) | 84 (91,3) | |
| B | 12 (6,5) | 10 (10,6) | 2 (2,2) | |
| C | 14 (7,5) | 8 (8,5) | 6 (6,5) | |
| Tratamiento de la hidratación | 255 (60,6) | 129 (68,3) | 125 (54,3) | 0,004 |
| Familiares con síntomas similares | 131 (29,3) | 63 (32,1) | 68 (27,3) | 0,267 |
| Prueba VIKIA (en la visita) | 411 (93,2) | 180 (93,3) | 229 (93,1) | 0,943 |
| Derivación del paciente | 19 (4,2) | 8 (4,0) | 11 (4,4) | 0,837 |
| Departamento de Urgencias | 6 (31,6) | 1 (12,2) | 5 (45,5) | 0,177 |
| Hospital | | 7 (87,5) | 6 (54,5) | |
| <i>Síntomas y gravedad del episodio actual de GEA</i> | | | | |
| Fiebre | 224 (54,1) | 110 (60,1) | 114 (49,8) | 0,03 |
| Diarrea | 442 (96,9) | 197 (98,0) | 243 (96,0) | 0,230 |
| Vómitos | 249 (55,6) | 130 (65,0) | 118 (48,0) | 0,001 |
| Nivel de deshidratación ^b | | | | 0,051 |
| A | 302 (93,2) | 138 (90,2) | 162 (95,9) | |
| B | 8 (2,5) | 7 (4,6) | 1 (0,6) | |
| C | 14 (4,3) | 8 (5,2) | 6 (3,6) | |
| Hospitalización | 15 (5,0) ^a | 10 (6,7) ^a | 5 (3,3) ^a | 0,007 |
| Número de visitas al servicio de Urgencias | | | | 0,006 |
| 1 | 93 (25,9) | 55 (33,1) | 38 (19,8) | |
| 2 | 21 (5,8) | 11 (6,6) | 9 (4,7) | |
| ≥ 3 | 4 (1,1) | 3 (1,8) | 1 (0,5) | |
| <i>Consecuencias de la GEA</i> | | | | |
| Nuevos parientes infectados | 157 (35,2) | 95 (48,0) | 62 (25,1) | 0,001 |
| El niño llora más que de costumbre | 276 (61,3) | 147 (73,5) | 128 (51,4) | 0,001 |
| El niño está angustiado | 303 (67,3) | 153 (76,5) | 149 (59,8) | 0,001 |
| El niño juega menos de lo habitual | 264 (59,1) | 143 (71,9) | 120 (48,6) | 0,001 |
| El niño está más cansado | 291 (64,7) | 155 (77,5) | 135 (54,2) | 0,001 |
| Nivel de preocupación de los padres, media (DE) | 6,7 (2,29) | 7,1 (2,10) | 6,4 (2,38) | 0,001 |
| Trastornos del sueño | 394 (87,0) | 182 (90,5) | 210 (84,0) | 0,040 |
| Necesidad de ayuda externa | 164 (36,4) | 88 (44,2) | 75 (30,1) | 0,002 |
| Alteración del ritmo de trabajo | 135 (29,9) | 78 (39,0) | 57 (22,9) | 0,001 |
| Casos con pérdida de días laborables | 95 (21,0) | 50 (24,9) | 45 (18,0) | 0,075 |
| Casos con pérdida de ingresos económicos | 63 (14,1) | 32 (16,1) | 31 (12,6) | 0,295 |
| Pérdidas de ingresos, (euros), media (DE) | 115,1 (96,96) | 141,6 | 89,5 (70,39) | 0,108 |
| Costes, (euros), media (DE) | 41,6 (33,6) | 47,3 (38,2) | 36,7 (28,3) | 0,011 |

RV: rotavirus; GEA: Gastroenteritis aguda; DE: Desviación estándar;

^a Datos faltantes (n=300); ^b Nivel de deshidratación: A = Sin deshidratación, B = deshidratación, C = deshidratación grave

Tomado y traducido de: Arístegui et al. 2016 (302).

1.4.2. Factores sociodemográficos

Los factores socioeconómicos son los más asociados a la GEAR, contribuyendo a un tercio de los casos. Le siguen, el contacto estrecho con pacientes afectados y la ausencia de lactancia materna. En lactantes menores de 1 año de edad, la ausencia de lactancia materna es el principal determinante, seguido de los factores socioeconómicos, el hacinamiento y el contacto con casos fuera del hogar. En niños mayores, los factores principales son los socioeconómicos, seguidos del contacto dentro y fuera del hogar (308).

Los ingresos por RV se producen fundamentalmente en los menores de 5 años, con una media de edad de unos 12 ± 11 meses. Casi el 90% de los afectados tienen < 2 años y el 56% son varones (46,309). Tienen menor riesgo de hospitalización los nacidos de octubre a diciembre (OR 0,8; IC 95%: 0,7-0,9); y mayor riesgo: sexo masculino (OR 1,4; IC 95% 1,3-1,6), el cuidado en guarderías, en particular los menores de 24 meses (OR 3,42; IC95% 1.64-7,12), y tener otro niño en casa menor de 24 meses (OR 1,6; IC 95% 1,1-2,3) (265,310). En otros estudios el sexo masculino no se ha asociado a mayor riesgo ($p=0,5459$) (309). La presencia de otro conviviente con diarrea en el hogar (OR 4,9; IC95% 2,8-8,4) y el cuidado en guarderías (OR 2,6; IC95% 1,3-5,2) son factores de riesgo independientes para cualquier tipo de diarrea (311). En un brote hospitalario de GEAR en menores de 24 meses, se identificaron como factores de riesgo el antecedente de visitas a las consultas externas hospitalarias OR 7,1 (IC95% 2,2-26); el contacto con otros niños con diarrea OR 2,1 (IC95% 1,1-3,7); y como factor de protección, el lavado de manos antes de comer OR 0,48 (IC95% 0,27-0,82) (312).

1.4.3. Factores maternos

Se han asociado con la hospitalización: tabaquismo materno (OR 1,2; IC 95% 1,1-1,4), madre soltera (OR 1,2; IC 95% 1,1-1,4), edad materna menor a 25 años (OR 1,4; IC 95%, 1,0 -2,0) y educación materna inferior a la secundaria (OR 1,5; IC 95% 1,0 -2,3) (310). Tienen menor riesgo los lactantes de madres mayores de 34 años (OR 0,7; IC 95% 0,6-0,9) y la lactancia materna en niños ≤ 6 meses (para ausencia de lactancia materna: OR 5,1; IC 95% 1,2-13,2) (22,265,304). No obstante, se ha descrito una variabilidad estacional significativa en los títulos de anticuerpos antiRV detectados en la leche materna de madres europeas, sugiriendo que los bebés que reciben lactancia materna deberían ser

vacunados en la época estacional en la que se registre un menor título de anticuerpos en la leche materna (313).

Además de reducir y prevenir la GEAR, la lactancia materna atenúa la gravedad de la deshidratación producida por la diarrea y acorta el promedio de estancia (314). Se cree que este efecto está asociado con la capacidad secretora de IgA; aunque también se han encontrado en la leche materna grandes cantidades de oligosacáridos y carbohidratos complejos, particularmente lactadherina, una glicoproteína lipofílica adherida a la superficie de la membrana de los glóbulos grasos, que jugarían un papel similar (315). La lactadherina puede regular la actividad de las células inmunitarias gastrointestinales, reforzando su capacidad anti-RV y beneficiando así la prevención y cura de la GEAR (98,316).

1.4.4. Factores pediátricos y neonatales

Los niños con bajo peso al nacer < 2500 g presentan un riesgo 2 veces mayor de adquirir cualquier GEA ($p=0,044$) (270). Se ha descrito una asociación entre el peso al nacer y el riesgo de hospitalización por rotavirus en el primer año de vida (310). Los que tienen muy bajo peso al nacer (<1.500 g) tienen el mayor riesgo (OR 2,6; IC95% 1,6-4,1); los de bajo peso al nacer 1.500 a 2.499 g, un riesgo intermedio (OR 1,6; IC 95% 1,3-2,1), y los niños con más de 4 Kg, una reducción de riesgo (OR 0,8; IC 95% 0,6-0,9). El patrón de alimentación de los lactantes influye también enormemente en la adquisición, grado de gravedad y efecto del tratamiento de la GEAR (317). La prevalencia de GEAR es mayor en niños con grupo sanguíneo A+ ($p=0,047$); al igual que las tasas de hospitalización ($p=0,001$) (318).

Por otro lado, los lactantes pretérmino son más susceptibles de complicaciones por GEAR como enterocolitis necrotizante, bacteriemia secundaria e infección nosocomial (188). Puesto que la 1ª dosis de la vacuna no se administra hasta pasadas unas semanas del nacimiento, los neonatos también representan en sí mismo un grupo de riesgo. Se han descrito en España brotes de infección nosocomial causados por RV G2[P4] de origen comunitario para los que se identificaron como factores de riesgo significativos la prematuridad, la presencia de coinfecciones, malformaciones, cambios en la glicemia y/o la presencia de ictericia (319).

Las hospitalizaciones por GEAR son también más prevalentes entre los niños con distrofia o con anemia ferropénica (111). Los bebés menores de 4 meses hospitalizados por

RV tienen una mayor proporción de malformaciones congénitas (320); y los niños seropositivos para VIH que adquieren RV presentan mayores tasas de morbimortalidad que los niños sanos con RV (180).

Algunos factores influirían en la persistencia de síntomas al alta hospitalaria. Los niños más pequeños, los que reciben más lactancia artificial y los que presentan más lesiones del sistema nervioso central tienen más probabilidad de irse de alta sin estar completamente curados: OR 9,60 (IC95% 1,27-16,47; $p=0,021$); OR 28,53 (IC95% 5,75-141,80; $p=0,001$), OR 19,34 (IC95% 5,76-14,96; $p=0,009$). En cambio, no se encontraron diferencias en cuanto al género, el curso de la enfermedad y la infección respiratoria. Además, las concentraciones séricas de aminotransferasa glutámico oxaloacética, creatina quinasa MB (ó CPK 2) y LDH en los que se curan antes son más bajas, lo que podría estar relacionado con la gravedad del daño hepático y miocárdico y las patologías concomitantes con la GEAR (95).

1.4.5. La estacionalidad y su asociación con la climatología y la meteorología

Se piensa que los factores climáticos podrían explicar los patrones estacionales de las infecciones por RV, aunque se han propuesto pocos modelos para determinar la influencia de las condiciones climáticas en la actividad de los RV. En España se ha estudiado la influencia de los factores meteorológicos en la actividad de los RV, a través del número de niños hospitalizados por RV. Mediante técnicas de regresión y análisis de series temporales se estimó que el número de ingresos por RV se correlaciona con la temperatura, la humedad, las precipitaciones, la presión atmosférica, la presión del vapor de agua, la velocidad del viento, y las radiaciones solares. Se ha descrito una asociación inversamente proporcional entre el número de casos de GEAR y el promedio de temperatura mensual ($p < 0,0001$) (122); aunque tras la introducción de la vacunas, el pico de más incidencia se ha ido retrasando de diciembre a febrero (123). La actividad del RV está en cambio positivamente relacionada con la presión atmosférica, la radiación solar y la velocidad del viento. La temperatura y la radiación solar son los factores más influyentes, registrándose un pico de actividad del RV a los 9°C y 800 10KJ/m, respectivamente. Este modelo predice más del 80 % de los ingresos por RV.

En los países del Sudeste Asiático, al igual que en los climas tropicales y húmedos de latitud media, la temperatura y las precipitaciones son predictores significativos de elevadas tasas de GEAR. Por cada descenso mensual de 1°C en la temperatura ambiental y

por cada descenso de 10 mm en las precipitaciones, se producen incrementos del 1,3% y 0,3% de los casos anuales de GEAR, respectivamente. Por tanto, la temperatura y las precipitaciones del mes previo son predictores significativos de GEAR, siendo la asociación con la temperatura mayor en el clima tropical. La GEAR también se ha asociado con el índice de vegetación: un descenso de 0,1 unidades resultan en un incremento de la tasa de RV del 3,8%. En definitiva, las tasas más altas de GEAR se producen en los meses más fríos y secos (321).

1.5. GASTROENTERITIS AGUDA NOSOCOMIAL POR ROTAVIRUS

1.5.1. Características clínicas y epidemiológicas de la GEANOR

Aunque la vigilancia de la infección nosocomial está bien establecida en la mayoría de los países europeos, con frecuencia no se incluyen las gastroenteritis agudas nosocomiales (GEAN). Sin embargo, las infecciones nosocomiales afectan al 2,2% de niños hospitalizados, y de estas, el 96% son GEAN (322). Algo más del 4% de los ingresos por GEA se corresponden con casos nosocomiales; y un tercio de las GEAN se producen en niños prematuros (112). La GEAN de origen vírico representa 1/5 parte de las enfermedades diarreicas que se producen en los niños hospitalizados y es más frecuente en áreas de ciudades críticas (323). Además, el 58% de las GEAR que se producen en las unidades neonatales son adquiridas en el hospital (324). De manera global, la GEA se considera de origen nosocomial si el debut se produce después de los dos primeros días de ingreso en el caso de los norovirus, rotavirus, y GEA por *Salmonella* y tras los 5 primeros días en el caso de *Campylobacter* (325,326). La GEAN por RV (GEANOR) presenta un periodo de incubación de 3 días (327). Entre el 20 y el 40% de los casos son asintomáticos o subclínicos (328), lo que, unido a la gran estabilidad del virus, contribuye al contagio y la baja eficacia de las medidas de control (329). Algunos autores consideran la presencia de variantes de RV para explicar los casos de GEANOR leves o asintomáticos (330). Un estudio en Polonia determinó una tasa de ataque acumulada de GEANOR del 0,97% (IC95% 0,86-1,02), con una densidad de incidencia acumulada de 2,1 por cada 10³ días de estancia (IC95% 2,0-2,1); siendo diagnosticados la mayoría de los casos en las unidades de alergología y neumología pediátricas, con un promedio de duración de estancia de 9,9 ± 1,0 y 6,1 ± 0,8 días, respectivamente. Los principales motivos de ingreso de niños con

GEANOR habían sido las infecciones del tracto respiratorio (neumonía, bronquitis y otitis media), presentes en el 61,2% de los casos (331).

Los síntomas predominantes en la GEANOR son la diarrea (81%), vómitos (26,2%), fiebre (34,9%), deshidratación (28,6%), intolerancia alimentaria (39,7%), y pérdida de peso (54%), y un 19% son asintomáticas (324). Sus características clínicas difieren en cierta medida de las GEAR de origen comunitario que precisan hospitalización, debido a su mayor incidencia en unidades neonatales. Los lactantes con GEANOR presentan una tasa significativamente mayor de sangre y moco en las heces respecto a las GEAR comunitarias (52,6% vs. 14,3%, $p < 0,01$) así como una mayor frecuencia de signos vitales inestables (39,5% vs. 14,3%, $p = 0,02$), aunque una menor tasa de diarrea acuosa (9,2% vs. 28,6%, $p = 0,04$) y fiebre (13,8% vs. 42,9%, $p < 0,01$). Otras manifestaciones son: heces sueltas (52,9%) y distensión abdominal (51,9%). Una proporción importante de neonatos manifiesta la enfermedad en forma de enterocolitis necrotizante, que pueden afectar a algo más del 21%, la mitad de estos en estadio II o superior. La mortalidad en las unidades neonatales puede llegar al 5% cuando afecta a lactantes con enfermedades basales graves (332). La pérdida de peso es significativamente más frecuente en las GEANOR (64,9%) que en las GEAR comunitarias (38,5%) ($p < 0,007$); así como los temblores-convulsiones ($p < 0,001$), presentes en el 6,8% de las GEANOR (324).

La excrección viral comienza un poco antes del comienzo de los síntomas y persiste hasta 57 días tras resolverse la diarrea. El periodo de transmisibilidad es de 2 semanas, pudiendo ser mayor en los pacientes inmunodeprimidos. Son factores de riesgo de GEANOR: la estancia hospitalaria mayor a 6 días; los grupos de edad más jóvenes (es más frecuente en neonatos y bebés < 3 meses de edad); la organización insuficiente en los servicios pediátricos; los procedimientos con escasa higiene y la ausencia de uso de toallas no dispensables; el exceso de visitas familiares; la prematuridad y el bajo peso al nacimiento; la inmunodeficiencia severa, malnutrición; presencia de enfermedad que pudiera prolongar la estancia (333,334).

En Europa, la GEANOR representa un serio problema epidemiológico al que se imputan importantes costes. Y es que el RV es la principal causa de GEAN en niños menores de 5 años (31-87%) (333), solo o en asociación con otros virus, seguido de los norovirus (13-16%) y adenovirus (0,9-15%) (23,64,323,335), y el 70% de los casos ocurren en menores de un año (336). En cambio, los norovirus son los principales agentes causantes de GEAN en adultos (335). El promedio de edad de los pacientes con GEANOR es

significativamente menor (hasta 10,6 meses menos) que en los casos de adquisición comunitaria (283). La media es 7 meses (rango: 0,5-11 meses; 50% menos de 5 meses), y la mayoría ocurren, como se dijo, en niños hospitalizados por enfermedades respiratorias (65% de los casos). Una cuarta parte de los niños con GEANOR son prematuros (25%); que suelen requerir una hospitalización prolongada (media: 18 días) y el 13% precisan rehidratación intravenosa, contribuyendo a aumentar los gastos hospitalarios (337). Además, se han documentado brotes de GEANOR en hospitales, centros de día y residencias de ancianos (338–341). El patrón estacional coincide con el pico invernal de otras infecciones víricas pediátricas (34), aunque se extiende con respecto al de los RV de adquisición comunitaria, comenzando en el otoño y terminando en primavera (328).

Se ha descrito una gran variabilidad de la incidencia de GEANOR entre países, al igual que en el caso de la GEAR comunitaria. Esto se debe al diseño de los estudios (prospectivos o retrospectivos), la edad y tamaño muestral, el tipo de institución y políticas sanitarias, la población y el lugar de estudio. También influiría la definición en tiempo de infección nosocomial (desde 24 a 72 horas tras la hospitalización), el tiempo de estudio y la estación en la que se hizo, la coexistencia o no de un brote comunitario, la metodología empleada para la detección de RV o la inclusión de casos adquiridos en el hospital pero que comienzan los síntomas en domicilio y que a veces son obtenidos por encuesta telefónica (que pueden suponer un 10-60%). Todo lo anterior explica como en la GEAR comunitaria, que sea difícil establecer comparaciones (51,126,342–344). Una revisión sistemática de la incidencia de GEANOR a nivel mundial, antes de la introducción de las nuevas vacunas, encontró que los casos nosocomiales representaban entre el 14,3% y 51% de los ingresos por RV, con una tasa de incidencia de 0,1-2,8 por 10^3 niños hospitalizados (recién nacidos: 4-7,3 por 10^3) (338). En Canadá, tras una vigilancia prospectiva desde 1998 a 2008, se estimó una tasa de incidencia de 5 casos por 10^4 días de estancia (IC95%: 4,3-5,7), alcanzando valores significativamente mayores a partir de los 6 días de ingreso. Hasta en un 56% de los pacientes afectados existía una enfermedad de base. Un 62% de los pacientes precisaron rehidratación (46% rehidratación intravenosa). Un 12% de los casos debutaron postalta, con una media de estancia en el 2º ingreso de 4 días (345).

La tasa de incidencia promedio de GEANOR en Europa en la época prevacunal estaba entre un rango de 1,6 a 15,8 casos por cada 10^4 días de hospitalización, lo que contribuía a prolongar la estancia hospitalaria entre 4 y 12 días; además, un 2-13% de las

diarreas nosocomiales requirieron reingreso hospitalario (126,346–348). La tasa de ataque de la GEANOR sintomática por RV puede alcanzar el 56 % en periodos de brote (51,349). En los brotes epidémicos ocurridos en las unidades neonatales, aproximadamente un 75% de pacientes con muestras positivas en heces estarían sintomáticos (349). En una revisión sistemática de estudios publicados en 7 países de Europa hasta 2005, la tasa de ataque promedio (porcentaje de niños hospitalizados que desarrollan la enfermedad) de GEANOR fue del 5% (2,5 a 11,1%) (incluyendo tanto los estudios que usan como definición de GEANOR “a partir de las 48 hs” como a los que la consideran “a partir de las 72 hs tras el ingreso”). El rango de la tasa de incidencia iba desde 0,7 casos por cada 10^3 días de estancia en Suiza, a 10 en España o Suecia. La proporción mediana de GEANOR de entre todas las GEAR (nosocomiales y comunitarias) era del 21% (rango 5-51%). Cerca de la mitad de las GEANOR prolongaron su estancia con un exceso de días de 2 a 7 (mediana 4,3 días) (131). Una revisión sistemática-metaanálisis realizado en Polonia, estimó que el 0,72% (IC95% 0,68-0,76%) de los niños adquieren el RV durante su estancia hospitalaria y que la GEANOR representa el 22,6% (IC95% 21,5-23,7%) de todas las GEAR en niños hospitalizados en este país (350).

Según estudios de vigilancia prospectiva, en la era prevacunal, las GEANOR representaban en 6 países de la Unión Europea (Francia, Alemania, Italia, Polonia, España y Gran Bretaña) del 0,3 al 27,7% de todos los ingresos pediátricos, con una incidencia de 1,6-6,3/ 10^3 niños de hasta 5 años de edad y una tasa de incidencia de 1,6–15,8 por 10^4 días de estancia. En estos países la prolongación de la estancia por GEANOR fue de 1,7–5,9 días, y la tasa de readmisión por GEANOR, del 2–13% (351). En Eslovaquia se estimó entre 2001-2005 (retrospectivamente) y 2006 (de forma prospectiva) una incidencia de GEANOR en menores de 5 años de 1,4/ 10^3 , lo que representaba el 27,2% de todas las GEAR que requirieron hospitalización y el 1,33% de todos los niños hospitalizados. El 41,9% de los niños con GEANOR tenían de 0 a 12 meses de edad y el 33,9% un año. El promedio de estancia fue 7,32 días, frente a los 3,78 días de estancia de la GEAR comunitaria. Los reingresos por GEAR comunitaria se produjeron en un 7,9% y por causa de la GEANOR, en un 29% (342). En Suecia, un estudio de cohortes prospectivo estimó que el 8,1% de las GEARs que se hospitalizaron entre octubre 2007 y octubre 2008 en los niños <5 años eran de origen nosocomial (41). Aunque no en forma de brote, en Polonia, entre 2005-2007 aumentaron los casos nosocomiales del 10 al 23% (298).

Se han llevado a cabo pocos estudios sobre GEANOR en España. Globalmente las GEANOR suponen entre el 20 y el 59% de las hospitalizaciones por RV, lo que demuestra que más de la mitad de las GEANOR pueden llegar a ser adquiridas en el propio hospital. Se estima que entre el 2,5 y el 11,8% de los niños hospitalizados en España tendrán una GEANOR, lo que aumentará de 1,7 a 7 los días de hospitalización, de forma similar a otros países europeos (34,327,328,336,352). La tasa de ataque en neonatos puede ir del 1,4% hasta el 56% de infección sintomática, en función de la duración del estudio y de si éste se realizó en época de brote (34). En tres hospitales de Valencia se hizo un estudio de vigilancia en las unidades pediátricas desde octubre de 2006 a marzo de 2007, en niños de 1-23 meses de edad con diarrea, que fueron seguidos hasta tres días postalta. Se definió la GEANOR a partir de las 48 horas tras el ingreso. El 59% de los casos debutaron durante el ingreso y el resto, tras el alta. La incidencia acumulada de GEANOR durante el periodo de estudio fue de 2,8 casos por cada 100 pacientes (IC95% 1,9-3,8), y la tasa de incidencia, de 4,8 casos por 10³ días de estancia (IC95% 3,2-6,5) (353). Como responsables de GEANOR, el segundo virus hallado en mayor proporción fue el norovirus, con una incidencia de 1,6/100 niños hospitalizados (IC95%: 0,87-2,35). Las GEANOR por norovirus cursan con menor apatía y pérdida de peso que las GEANOR, aunque con escasas diferencias clínicas (23). Antes de la comercialización de las vacunas frente a RV en España, se realizó un estudio prospectivo de dos años en niños de entre 1 y 24 meses de edad ingresados sin diarrea en una unidad de lactantes de un hospital de Madrid, el 9% de los cuales adquirieron una GEANOR (tasa de ataque= 90 por 10³ ingresos), y la tasa de incidencia fue de 17,5 por 10³ días de estancia: el 5% RV y el 0,3% astrovirus. La GEANOR viral asintomática se detectó al ingreso en un 4 % y tras 72 horas en el 4,2 %. La eliminación viral de RV se detectó en el 7,2% de los pacientes sin diarrea y la de astrovirus, en el 1,2% (327).

1.5.2. Características genotípicas de la GEANOR

En el continente europeo las cepas de RV causantes de GEANOR son idénticas a las responsables de la GEANOR comunitaria. Por ejemplo, los genotipos predominantes un estudio de vigilancia realizado en Grecia (abril 2009-abril 2013) fueron G4P[8] (58,7%), G1P[8] (14,7%), G12P[8] (9,3%) y G3P[8] (9,3%) (324); distribución semejante a la de la GEANOR comunitaria (266). La cepa más frecuentemente encontrada en el estudio prospectivo de GEANOR en Valencia fue G9P[8] (66%), seguido de G1P[8] (11%) (353), que también era la cepa predominante de GEANOR comunitaria en la Comunidad Valenciana

durante las estaciones de 2005-06 y 2006-07 (293). El análisis molecular indica efectivamente que los RV son frecuentemente introducidos desde la comunidad, de ahí la eficacia que la vacuna podría tener en prevenir la GEANOR, por el efecto rebaño (323). Sin embargo, en ciertas áreas geográficas (Bangladesh y Sudáfrica) se han descrito cepas causantes de GEANOR en las unidades neonatales que diferían de las causantes de GEAR a nivel comunitario en niños más mayores (327,354).

1.5.3. Limitaciones de los estudios de la GEANOR

Los estudios de la GEANOR presentan numerosas limitaciones, lo que hace que la enfermedad esté infravalorada, siendo el foco de atención de la mayoría de los estudios la enfermedad comunitaria. A parte de los inconvenientes ya citados para las GEARs comunitarias y de los que se deriva la dificultad para establecer comparaciones entre países, otras limitaciones importantes para la estimación la GEANOR son: herramientas metodológicas inadecuadas, la corta duración de los estudios y los escasos tamaños muestrales (323,334). También hay una gran disparidad entre los diferentes estudios sobre la metodología empleada, los cuales muestran una gran heterogeneidad cuando son metaanalizados. La tasa y densidad de incidencia está significativamente influenciada por los meses de incluidos en los estudios (estación epidémica del RV o el año completo) y el rango de edad de los pacientes. Así por ejemplo, en un estudio se estimó que mientras que la mayor tasa de incidencia para los menores de 2 años hospitalizados durante los meses epidémicos era de 8,1/100 hospitalizaciones (IC95% 6,4-9,9); la tasa de incidencia durante todo el año sin restricción de edad era de 0,4/100 (IC95% 0,1-2,1) para los menores de 2 años y 0,7 (IC95% 0,0-1,8) para los menores de 5 (334). A todo lo anterior hay que añadir que no existe una definición internacional consensuada de GEANOR, y algunos autores no tienen en cuenta que la enfermedad puede debutar 48–72 horas tras el alta. Además, los indicadores de GEANOR empleados son diferentes en función de su denominador: GEANOR/nº hospitalizaciones (evaluación de la infección independientemente del diagnóstico primario de ingreso), o GEANOR/1000 días de estancia (estimación del riesgo de GEANOR relacionado con la duración de la estancia).

La imprecisión de los datos sobre GEANOR tiene un gran impacto negativo en las evaluaciones socioeconómicas, frecuentemente referidas solo a los costes directos de hospitalización y que no tienen en cuenta el seguimiento tras el alta (355).

1.5.4. Cambio en la epidemiología de la GEANOR en la era vacunal

En una revisión de estudios europeos sobre GEANOR publicados entre 2006 y 2015 se estimó una mediana de GEANOR de 2,9 casos (rango 1,6–10) por cada 10^3 niños menores de 5 años hospitalizados, con una densidad de incidencia de 4,8 (0,46–13) por 10^3 días de estancia (Tabla 6)(356). En Francia, donde se ha alcanzado al igual que en España una cobertura baja a moderada, las vacunas consiguieron entre 2009 y 2013 descender las tasas de GEANOR por debajo de los valores promedio descritos en el periodo prevacunal, a valores de 2,5 por 10^4 días de estancia. Este descenso se debe a la reducción del número de niños ingresados por GEAR, y por tanto, de la infección cruzada hacia otros niños hospitalizados que son demasiado pequeños para ser vacunados. (337). En Austria, tras la vacunación universal desde 2006 a 2009, hubo una reducción de un 71,9% de los casos de GEANOR por año de estudio (261). Un metaanálisis de ensayos clínicos publicados desde 2004 hasta 2011 que analizaban la eficacia de RV1 ó RV5 en menores de 5 años en países industrializados, estimó una reducción de la incidencia de GEANOR del 76% (IC95% 40–91%). Los países analizados tenían un rango de cobertura de 31–87% (175). En España, aunque no se había determinado antes de este trabajo de doctorado el impacto de las vacunas en la GEANOR, se estimó que mediante un programa de VU-RV y asumiendo una cobertura del 90%, en nuestro país se podrían evitar hasta el 58% de casos de GEANOR en un periodo de 5 años (357).

En EE.UU. en la era prevacunal la incidencia de visitas a urgencias y de hospitalizaciones por GEAR adquirida en la comunidad era de $11,3/10^4$ y $16,7/10^4$ respectivamente (358,359), con un rango para las hospitalizaciones de $13–18/10^4$ niños menores de 5 años (359). El descenso de hospitalizaciones en EE.UU. tras la introducción de las vacunas fue del 62–78% y el de las visitas a urgencias, del 57% (358,359). Estos datos son similares a los reportados por Zlamy (261) y Giaquinto (244) en Europa.

Tabla 6. Tasa de incidencia de GEANOR en Europa tras introducirse las nuevas vacunas

| | nRV/1.000 hospitalizaciones | nRV/100.000 niños < 5 años | nRV/cRV hospitalizados | nRV/1.000 días de hospitalización | Rango de edad | Tamaño muestral |
|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---|------------------|--------------------|
| Europa, 2006 | 53 | -- | 0,61 | 8,1 | 0-5 a | 5470 |
| (FR, IT, PL, ES, GB) | 277 | -- | -- | -- | 0-18 m | 220 |
| | -- | 198 | 0,64 | -- | 0-5 a | 757 |
| | 70 | 160 | 0,96 | 13 | 0-2 a | 666 |
| | 3 | 333 | 0,76 | -- | 0-15 a | 295 |
| Israel, 2009 | 10 | -- | -- | 2,4 | 0-18 a | 35833 |
| Reino Unido, 2010 | -- | -- | 0,63* | -- | 0-16 a | 576 |
| España, 2011 | -- | 250 | 0,38 | -- | 0-5 a | 355339 |
| Austria, 2013 | -- | -- | 0,12* | -- | 0-18 a | 1026 |
| | -- | -- | 0,09* | -- | | 372 |
| | -- | -- | 0,03* | -- | | 134 |
| Polonia, 2013 | 9,1 | -- | 0,32 | -- | 0-18 a | 63173 |
| Rumanía, 2014 | -- | -- | 0,20 | 0,52 | 0-5 a | 1290 |
| Suecia, 2014 | 81 | -- | -- | -- | 0-5 a | 604 |
| Eslovaquia, 2015 | 74 | 1030 | 0,30 | -- | 0-5 a | 10356 |
| España, 2015 | 6 | 500 | 0,17 | -- | 0-5 a | 9602 |

nRV: GEA por rotavirus de origen nosocomial; cRV: GEA por rotavirus adquirido en la comunidad.

* Extrapola de los datos presentados en figuras

Tomado y traducido de: Gervasi G et al. 2016 (356)

1.6. ESTUDIO DEL ROTAVIRUS A TRAVÉS DEL CMBD Y LOS GRD

1.6.1. Antecedentes y perspectivas del CMBD y los GRD en España

El Registro de Altas Hospitalarias, también conocido como CMBD, constituye la mayor base de datos administrativa sobre pacientes hospitalizados y la principal fuente de información sobre morbilidad atendida. Contiene información muy valiosa sobre múltiples aspectos de la actividad hospitalaria, incluyendo calidad y variabilidad de la práctica asistencial. Su estructura básica fue aprobada en 1987 por el Consejo Interterritorial, siguiendo las recomendaciones hechas en el Consejo de Europa sobre la materia; y en la actualidad, es de obligada cumplimentación tanto en el ámbito privado como público de la actividad hospitalaria, estando incluida en el Plan Estadístico Nacional. El Ministerio de Sanidad y Consumo ha sido, desde su aprobación, responsable de la gestión de las bases de datos del CMBD estatal generando con periodicidad anual diversas estadísticas oficiales. Asimismo, la base de datos estatal, además de servir para numerosas investigaciones en el ámbito epidemiológico y clínico, ha permitido la elaboración de una serie de indicadores

de referencia para el análisis y comparación en el ámbito de la gestión hospitalaria, desarrollando estándares de funcionamiento de diversas versiones de agrupaciones de pacientes ampliamente difundidos (GRD – grupos relacionados por el diagnóstico); para los cuales, se calculan sobre una muestra representativa de hospitales, los costes y pesos relativos de referencia para el Sistema Nacional de la Salud español (360). Los estudios sobre costes hospitalarios del RV a través del sistema de los GRD se exponen en el siguiente capítulo.

1.6.2. La codificación del rotavirus en el CMBD

En 1987, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud español adoptó la CIE-9-MC como sistema de codificación, marco de referencia para el desarrollo de cualquier sistema de información en los servicios de salud. Los hospitales nacionales registran desde principios de los años 1990, por normativa ministerial, el denominado CMBD de cada paciente atendido en cada hospital. En los últimos años, además de los episodios de ingreso hospitalario convencional, se registran también los episodios de Cirugía sin Ingreso y, más recientemente, los de Hospital de Día. El CMBD contiene los datos demográficos habituales (edad, sexo, localidad de residencia), el diagnóstico que ha motivado el ingreso (diagnóstico principal), los factores de riesgo, comorbilidades y complicaciones que presenta el paciente durante el ingreso (diagnósticos secundarios), algunas técnicas diagnósticas relevantes y las intervenciones terapéuticas, sobre todo quirúrgicas, que han sido utilizadas para tratar al paciente (los procedimientos); además de la fecha de ingreso y de alta, las circunstancias de ingreso (urgente, programada) y la circunstancia de alta (alta a su domicilio, defunción, traslado a otro hospital, etc.). Los diagnósticos y los procedimientos recogidos se han codificado en España siguiendo la CIE-9-MC hasta el 31 de diciembre de 2015 (339). El Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada, establece su sustitución por la CIE-10-ES en 2016 (362). La codificación es la que permite en última instancia agrupar los distintos episodios asistenciales atendidos por un hospital en GRD, a los que se imputa un peso específico que permite estimar costes.

En 1993 se introdujo por primera vez el código específico de RV (CIE-9-MC 008.61) en el sistema de codificación de los EE.UU. (58). Este código sería incorporado al sistema de codificación español en la 3ª Edición de la CIE-9-MC publicada en 1996 (339). En la clasificación de la CIE-10, el código específico para RV, A08.0, se introdujo en

Norteamérica en 1999 (130). Otros códigos no específicos de RV pero investigados en los estudios sobre GEAR que precisan hospitalización son GEA viral (CIE-10 A08.3-A08.5), y GEA infecciosa no especificada (A09), este último implantado en 2009 en sustitución de K52.9 (GEA no infecciosa no especificada). Los equivalentes de todos esos códigos en la CIE-9-MC son 009.0-009.3 (GEA de etiología indeterminada), 558.9 (diarrea no infecciosa no especificada) y 787.91 (diarrea) (46,363).

1.6.3. Estudio del rotavirus a través de los Registros de Altas Hospitalarias en España

El primer estudio realizado globalmente en España para describir los ingresos por RV a partir del CMBD encontró que entre 2001 a 2005, el RV estaba codificado como motivo principal de ingreso en el 17,1% de todos los ingresos por cualquier GEA en niños ≤ 5 años (incidencia media 135 por 10^5) (364). Cilla y cols. describieron del mismo modo los ingresos por RV en el norte de España (País Vasco) desde 1996 a 2008 (53). También mediante el CMBD se determinó en la Comunidad de Madrid, que el 24% de los ingresos por diarrea en menores de 5 años eran codificados con el código específico de rotavirus en el diagnóstico principal, y un 15% (CIE-9-CM 009.0-009.3) como diarrea de etiología indeterminada. La incidencia anual de hospitalizaciones entre 2005 y 2009 fue de 991, 235 y 144 por 10^5 niños menores de 5 años de edad para cualquier GEA, GEAR y GEA indeterminada, respectivamente; con una mayor incidencia en las GEAR y diarrea de causa indeterminada en los menores de 1 año: 692 por 10^5 (IC95% 681–703) y 317 por 10^5 (IC95% 309–324), respectivamente. En este estudio se evaluó además el impacto de la vacunación frente al RV en 2008-2009, teniendo en cuenta por primera vez los descensos de las GEA no especificadas (ver apartado 1.3.2.1) (46). Por su parte, Martín-Torres y cols., evaluaron a través de los registros hospitalarios el impacto de la vacunación sobre las hospitalizaciones causadas por RV en el primer trienio de comercialización en Galicia, así como las consecuencias que en 2010 tuvo el hallazgo de circovirus porcino (PCV) en las vacunas (155,156).

1.6.4. Limitaciones del CMBD en el estudio del rotavirus

El empleo del CMBD en el estudio del RV está generalizado no sólo en España (23,46,155,156,336), sino a nivel internacional (131,212,270,297). Mediante el campo de diagnóstico principal se codifica el motivo de ingreso, por lo que este es utilizado para estimar la GEAR comunitaria; mientras que los campos de diagnóstico secundarios (CDS)

representan eventos y comorbilidades que se producen durante la estancia hospitalaria, siendo usados para determinar la incidencia de GEANOR. De este modo, se calculó mediante los registros hospitalarios que de todos los niños ingresados con RV, en el 89% de los casos el RV estaba codificado como motivo principal y que el 11% eran nosocomiales (38).

Sin embargo, se ha estimado un importante porcentaje de codificación de GEA de etiología no especificada al alta, o simplemente tipificadas como diarreas, que en los menores de 5 años bien podrían ser compatibles con RV, cuyo diagnóstico microbiológico no llega a establecerse, o se establece tardíamente tras el alta hospitalaria. De este modo, en España el 24% y el 15% de los ingresos por GEA en menores de 5 años son codificados como GEAR (CIE-9-MC 008.61) y GEA de etiología indeterminada (CIE-9-MC 009.0-009.3), respectivamente, lo que se corresponde con una incidencia anual de 235 y 144 por 10^5 . En ambos casos, la mayor incidencia se produce en el primer año de vida: 692 por 10^5 (IC95% 681–703) para las GEAR y 317 por 10^5 (IC95%: 309–324) para las GEAR de etiología indeterminada. Además, el descenso de la incidencia de hospitalización tras el inicio de la vacunación frente al RV se ha producido tanto para las GEAR como para las GEA no especificadas: 30 y 27% en 2008, y 37 y 36% en 2009, respectivamente, comparado con 2005–06 (46). A esa probable baja capacidad predictiva específica de GEAR del CMBD contribuiría también la elevada incidencia de GEANOR asintomáticas. Y es que la tasa de ataque de los RV que debutan postalta puede llegar al 16 %, y si son leves o asintomáticos no llegan a conocerse (343). El norovirus sería la segunda causa más probable de ingresos por GEA no tipificadas al alta, ya que es el responsable del 14,5% de los ingresos por GEA en ese grupo de edad y en un 2,1% se presenta en coinfección con RV (112).

En Italia se encontró que el 51% de las hospitalizaciones por RV de 2003 a 2006 se habían registrado como diagnóstico secundario en lugar de como motivo principal de ingreso, lo que infraestimaría la verdadera incidencia de hospitalización por GEAR comunitaria (57). Y en Dinamarca, se estimó que sólo el 32% de las GEANOR fueron correctamente diagnosticadas como tal mediante el Registro Danés de Altas Hospitalarias, equivalente al CMBD en España (54).

A todo esto hay que añadir que la precisión y la exactitud de los *Datos Administrativos Codificados* (DAC) se ve afectada por la subjetividad del proceso de

codificación y la variabilidad de las diferentes versiones de codificación vigentes entre países (365–367).

1.6.5. Las ventajas de los Sistemas de Vigilancia a través de los Registros Hospitalarios

La Red de Vigilancia Centinela para Rotavirus en Europa, creada en 2006 y coordinada por la Oficina Regional de la OMS en Europa, vincula la información epidemiológica y de laboratorio de los casos menores de 5 años aportados por hospitales de referencia, proporcionando valiosa información sobre la epidemiología y la carga de la enfermedad por RV, tanto nosocomial como comunitaria, así como sobre los genotipos circulantes. Al mismo tiempo, la Oficina Regional de la OMS establecía a principios de este siglo una serie de recomendaciones clave para el diseño de una estrategia de colaboración internacional que permitiera identificar un modelo de vigilancia de las infecciones adquiridas en el hospital (IAH) confiable y efectivo. Concretamente, las recomendaciones promovían la investigación en herramientas de ajuste y métodos estandarizados de vigilancia (368). Las IAH representan el evento adverso más frecuente del cuidado hospitalario y conducen a estancias hospitalarias prolongadas, aumento de la resistencia a los antimicrobianos, costes adicionales para los sistemas de salud y la sociedad, así como muertes innecesarias. Como ya se comentó en el capítulo de las GEANOR, las infecciones nosocomiales afectan al 2,2% de niños hospitalizados, y de estas, el 96% son GEAN. Aunque la infección por *Clostridium difficile* (ICD) es globalmente la causa más común de diarrea infecciosa nosocomial (367), el RV es el principal agente causante de GEAN en menores de 5 años (31-87%) (333).

Los sistemas electrónicos de datos sanitarios se han propuesto como una alternativa automatizada para mejorar la eficacia y la precisión del proceso de vigilancia. En concreto, hay un creciente interés en la evaluación de los DAC como una nueva herramienta para el diagnóstico de infecciones hospitalarias (365). Los DAC fueron diseñados para ser recogidos a partir de las altas hospitalarias. Una de las ventajas es que son reconocidos internacionalmente, ya que fueron creados con el formato estandarizado de codificación de la CIE.

Por otro lado, dada la contagiosidad y morbilidad de las GEAR, los registros hospitalarios al alta y otras fuentes de datos equivalentes que codifican los episodios de ingreso mediante la CIE se han convertido en una fuente de datos indispensable en los

estudios sobre la epidemiología y la efectividad de la vacunación frente al RV. El CMBD ha permitido conocer las características clínicas y sociodemográficas de los niños menores de 5 años ingresados por GEAR, además de determinar la severidad de los mismos mediante los códigos ICD-10 acompañantes E86 y E87.2 (deshidratación; equivalente CIE-9-MC 276.51) y/o R57.1 (acidosis metabólica; equivalente CIE-9-MC 276.2), entre otros, que se han encontrado presentes en el 53% de las GEAR; así como la tasa de mortalidad (130).

1.7. IMPACTO ECONÓMICO DE LAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS

1.7.1. Costes médicos y sociales atribuibles a la GEAR

El RV sigue siendo el principal responsable de GEA grave en lactantes y niños pequeños en los países sin programas universales de vacunación, y por tanto, uno de los motivos de ingreso que genera más costes por hospitalización en estos grupos de edad. Como ya se expuso, los GRD son indicadores del consumo y manejo de los recursos hospitalarios que se generan a partir del CMBD. Su uso fue aprobado por el Sistema Nacional de la Salud español en 1997 (369). Aún así, las publicaciones científicas en Europa sobre análisis de costes de las enfermedades infecciosas basadas en los GRD son escasas, a pesar de su creciente importancia para los reembolsos hospitalarios (370–376). A parte de los costes médicos, los ingresos por GEAR tienen importantes implicaciones familiares y sociales, que se traducen en costes indirectos derivados principalmente de la ausencia de los padres al trabajo (377). En el estudio observacional prospectivo y multicéntrico REVEAL, llevado a cabo entre 2004-2005 en Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia, y Reino Unido en menores de 5 años de edad, se analizó por primera vez el impacto que causaba la enfermedad en las familias. La proporción de GEAR que requerían que al menos uno de los padres o cuidador se ausentase del trabajo fue del 39%-91% para los casos que requerían ingreso, del 44%-64% para los que precisaron atención en urgencias, y 20%-64% para los que fueron atendidos en Atención Primaria. Los niveles de estrés reportados por los padres fueron altos (≥ 5 en una escala visual analógica de 10 puntos). El promedio de pañales utilizados en las GEAR fue aproximadamente el doble que cuando el niño estaba sano (378). Y respecto a la GEANOR, una revisión sistemática a nivel mundial determinó que los costes hospitalarios adicionales por su tratamiento estaban entre los 473 y los 2365 euros por caso (338). En Europa, pueden variar desde 367 hasta

1.837 euros (34,131,328,333,342,349); y en España, la GEANOR cuesta 883 euros por caso (353).

Recientemente se ha hecho una revisión sistemática del impacto económico y social de la GEAR en menores de 5 años en Europa. En España en concreto, el RV es responsable del 14% al 30% de todos los casos de GEA, una cuarta parte de los cuales requieren ingreso. La infección está asociada a un elevado consumo de los recursos sanitarios (visitas a Urgencias y Atención Primaria). En España, la GEAR se asocia con una elevada utilización de los recursos sanitarios, costándole al Sistema Nacional de la Salud español 28 millones de euros al año y causando la pérdida de productividad en dos tercios de los padres. El coste de la GEAR varía más ampliamente en otros países de Europa, desde los 7,5 millones de euros en Holanda, hasta los 63 millones en Francia. En Italia los costes son de 28 millones anuales como en España (379). El coste por episodio de hospitalización en España está entre los 1.000 y 1.700 euros (Europa 700 a 2263,79), aunque la GEANOR incrementa notablemente el coste debido a la prolongación de la estancia (379–381). El coste promedio por hospitalización en España, de 1580,33 euros, se traduce para el país en aproximadamente en 2,9 millones de euros en costes directos anuales y otros 50 millones de euros en costes sociales estimados (357). Antes de introducirse las vacunas frente a RV en España, Luquero y cols estimaron que en un hospital universitario los gastos imputados a la hospitalización por RV estaban en torno a los 123.300 euros al año (382). El RV supone el 59,8% del gasto sanitario directo total en la hospitalización por GEA en menores de 5 años en nuestro país, al ser responsable del 51,9% de las GEA en dicho grupo de edad que precisan hospitalización (127).

En España, el coste por caso atendido en urgencias y Atención Primaria es 409 (Europa 354-770) y 166, respectivamente; mientras que, el coste por GEA en Atención Primaria es de 82 euros. Desde la perspectiva social, en España, 2 de cada 3 padres (68%) de niños hospitalizados por GEAR tienen que pedir días libres de trabajo (en Europa, el 50%), con un promedio de días perdidos de 4 (Tabla 7)(379). Los costes sociales por GEAR son proporcionales a la severidad: 1551,7; 408,9; y 165,9 euros por caso atendido en el hospital, urgencias o a nivel ambulatorio. Los costes médicos directos representan el mayor porcentaje del total de gastos a nivel hospitalario (81,4%) y en el servicio de urgencias (53,8%); mientras que para los casos atendidos en en Atención Primaria, los costes indirectos por pérdida de productividad representan el 75,3% del total (383). En Dublín, con una estancia media para GEAR adquirida en la comunidad de 3 días (rango 1-

91), el coste hospitalario mínimo es 176.637 euros/año (728,40 euros/caso). Si se incluyen los casos nosocomiales, los costes se incrementan a 258.695 euros/año (384). En Galicia Martín-Torres y cols. determinaron en los dos años previos a la comercialización de las vacunas (2005-06) en España, que los pacientes con GEAR fueron hospitalizados más frecuentemente (el 34,6% frente al 8,8%; $p < 0,01$) y durante períodos más prolongados ($81,5 \pm 131,4$ h frente a $16,8 \pm 54,1$ h; $p < 0,01$) que los pacientes con otras GEAs; estimando un coste medio indirecto causado por cada episodio de GEAR de $427,6 \pm 61,7$ euros (Otras GEAs: $163,8 \pm 29,4$; $p=0,002$); un coste por tanto 2,6 veces mayor para el caso del RV. Los costes indirectos derivados del absentismo laboral fueron los más sustanciales (40,8%), con una media de $146,4 \pm 248,6$ euros por familia para las GEAR ($52,0 \pm 75,8$ para otras GEAs) (385).

Tabla 7. Impacto económico de las GEAR en Europa (Estudios europeos publicados desde enero de 2000 hasta noviembre de 2012)

| Variable | España | Europa |
|--|---------------|----------------|
| Ingresos por gastroenteritis aguda por rotavirus, % sobre el total de ingresos | 14-30,4% | 14-28,3% |
| Incidencia de ingresos, casos por 1000 niños < 5 años | 1-3,1 | 0,3-11,9 |
| Incidencia de visitas a Atención Primaria, casos por 100 niños < 5 años | No disponible | 0,84-7,5 |
| Incidencia de visitas a Urgencias, casos por 100 niños < 5 años | 2,2/100 | 2,6/100 |
| Pacientes que no han solicitado cuidados médicos | 40,6% | 28-34,6% |
| Coste anual de las gastroenteritis agudas por rotavirus | 28 mill. € | 1,5-63 mill. € |
| Coste por hospitalización | 1000-1700€ | 700-2100 € |
| Coste por visita a Urgencias | 409€ | 334-770€ |
| Coste por consulta de Pediatría de Atención primaria | 166€ | 82€ |
| Padres con pérdida de productividad | 68% | 50% |
| Días de trabajo perdidos (media) | 4 días | 2-8 días |
| Reducciones atribuibles a la vacunación universal: | | |
| Gastroenteritis agudas por rotavirus | 58-85% | 58-76% |
| Ingresos hospitalarios | 76-95% | 88% |
| Infección nosocomial por rotavirus | 58% | 75% |
| Visitas a Urgencias | 82-94% | 80% |
| Consultas a Atención Primaria | 73-85% | 25-76% |
| Padres con pérdidas de productividad | 77% | 74% |

mill.= millones

Tomado de: Álvarez Aldeán et al. 2014 (379)

En un estudio prospectivo en Galicia y Asturias mediante encuestas telefónicas desde octubre de 2008 a junio de 2009, se calcularon los costes indirectos por episodio de GEA y por familia de los casos que habían precisado atención ambulatoria, en urgencias o ingreso hospitalario. Los gastos eran 1,74 veces superiores que los ocasionados por otras

GEA ($192,7 \pm 219,8$ vs. $111,6 \pm 163,5$ euros; $p < 0,001$). Los debidos al absentismo eran los mayores: $120,4 \pm 154$ por familia para las GEAR, frente a los $75,8 \pm 123$ euros debidos a otras GEA ($p = 0,002$), con una pérdida de $3,5 \pm 3,6$ vs $1,9 \pm 2,9$ días de trabajo ($p < 0,001$); respectivamente. Los gastos en alimentación eran dos veces superiores ($48,5 \pm 55$ vs $24,3 \pm 46$ euros; $p < 0,001$) y los costes en viajes 2,6-veces mayores (32 ± 92 vs $12 \pm 21,1$ euros; $p = 0,005$). La necesidad de ingreso hospitalario fue también mayor en las GEAR ($47,8\%$ vs 14% ; $p < 0,001$) (386).

Desde octubre de 2013 a abril de 2014 se hizo un estudio multicéntrico (Cataluña, País Vasco y Andalucía) niños ≤ 3 años de edad que habían acudido a Atención Primaria o al servicio de urgencias por GEA. De todos los episodios atendidos, el 33,9 % se correspondieron con GEAR. La incidencia estimada de GEAR fue de 40,3 episodios por 10^4 (IC95% 36,1-44,8) en niños menores de 3 años de edad, y en el periodo estacional de diciembre-abril, de 2,01 por cada 100 niños (1,81-2,24). El coste medio que la GEAR suponía para las familias era significativamente mayor que el que representan las otras GEA: $1416 \pm 113,76$ vs $895 \pm 70,39$ euros de pérdidas en ingresos (días de trabajo perdidos: $50 \pm 24,9$ vs 45 ± 18); y $47,3 \pm 38,2$ vs $36,7 \pm 28,3$ euros en gastos adicionales ($p = 0,011$). Los niños vacunados presentaron menos síntomas clínicos y no fueron hospitalizados. Estos autores recomendaron la vacunación universal en niños ≤ 3 dado su impacto positivo en la severidad de la enfermedad, la calidad de vida y el distrés psicosocial que genera en las familias y la alteración del comportamiento en los niños afectados (387).

1.7.2. Reducción de la estancia hospitalaria en la era vacunal

Como ya comentamos, el RV continúa siendo el agente más frecuentemente identificado como causante de GEA en niños no vacunados menores de 5 años de edad (248,388). En la parte oriental de Europa diversos estudios han concluido asociación del RV con importantes costes hospitalarios, debido a su importante morbilidad (126,389). Buena parte de estos costes está relacionada con la estancia hospitalaria. Globalmente, en Europa la estancia media de las hospitalizaciones por RV es de 4,8 días (rango 2-9,5) (36,125,327,351,352), 1,4 días más que la media de estancia en Norteamérica (390). La estancia media en España es $4,7 \pm 4,9$ días (357). Los niños más susceptibles que presentan comorbilidades tienen de media, una estancia 8 días mayor y los costes hospitalarios son seis veces superiores que en los niños sanos ($p < 0,001$) (391). Los niños de 6 meses de edad

y menores presentan también una mayor probabilidad de estancia prolongada cuando son ingresados por GEAR (129).

Se han realizado pocos estudios sobre el impacto de la vacunación frente al RV sobre la carga hospitalaria en términos de reducción de estancias en Europa. Un estudio finlandés analizó las altas hospitalarias de RV durante las estaciones epidémicas 2000-2001 a 2011-2012, a través de los códigos CIE-10 A00-09 (AGE) y A08.0 (GEA-RV). La tasa de días de estancia debida a la GEAR se redujo un 86% (IC95%=66-94%) en Tampere y un 79% (IC95%=47%-92%) en Oulu tras la introducción de la vacuna RotaTeq®. Para todas las causas de GEA, la reducción fue del 50% (IC95%=29-65%) en Tampere y del 70% (IC95%=58-79%) en Oulu. Respecto a la sobrecarga hospitalaria, se evidenció un descenso promedio global de la tasa de ocupación para todas las causas de GEA del 27%. Al extrapolar los resultados al país entero, el número anual de hospitalizaciones evitadas para cualquier GEA fue de 1.646 y 2.303 en los grupos de 0-2 y 0-16 años, respectivamente. Estos resultados demostraron que la VU-RV implica un claro descenso en el número de días de estancia y tasas de ocupación hospitalarias tanto para los casos de RV como para cualquier GEA. Esto implicaría una mejora de la calidad asistencial y una mejor distribución de los recursos hospitalarios, fundamentalmente en la estación fría, en la que el RV contribuye a sobrecargar los servicios de urgencias y pediátricos de los hospitales (392).

Por otro lado, el impacto de la vacunación en la estancia por GEANOR ha sido analizada recientemente en el estudio belga ROTABIS, que estimó un descenso promedio de casi 2 días por episodio (pasando de 7,6 días en 2005 a 5,8 en 2012, $p < 0,001$) (393).

1.7.3. Reducción de los costes directos e indirectos asociados a los ingresos por GEAR

Tras implementarse el programa de vacunación frente al RV, la reducción de los costes asociados a las hospitalizaciones en EE.UU. en 2008-2009 fue de 242 millones de dólares (394,395). Se demostró además, que el 15% de las hospitalizaciones prevenidas y el 20% de los 204 millones de dólares ahorrados en costes médicos directos, se produjeron en sujetos no vacunados de entre 5 a 24 años de edad (246). Un estudio de coste-utilidad realizado recientemente en Australia, donde el programa de inmunización frente a RV se inició en julio de 2007, muestra que entre 2007 y 2012 se evitaron 77.000 ingresos (17.000 codificados como GEAR y 60.000 como GEA no especificada) y 3 fallecimientos. Aproximadamente, el 90% de los ingresos evitados fueron en niños menores de 5 años, con

evidencia de protección de rebaño en grupos de edad mayores. Los ahorros totales en costes fueron 65 millones de dólares (~60,5 millones de euros) por encima de los costes del programa: 123 millones de dólares en la prevención de hospitalización por GEA no especificada en menores de 5 años (11 millones de 5-14 años); 34 millones de dólares por prevenir las hospitalizaciones por GEAR en menores de 5 años (780.000 euros en 5-14 años) y 12 millones de dólares por el descenso en consultas de Atención Primaria (3 millones en 5-14 años). El ahorro estimado por el descenso de casos atendidos en urgencias fue de 10 millones de dólares en < 5 años (8 millones en 5-14 años). El total de años ganados ajustados por calidad de vida (QUALYs o AVACs) obtenidos por el cambio de vida de los niños (sin tener en cuenta a los cuidadores) fue 1240 (40 de ellos debidos a las hospitalizaciones codificadas como GEAR que se evitaron). El AVAC es indicador sintético de salud que combina el número de años vividos con la calidad de vida experimentada durante esos años. Aunque se produjo un exceso de hospitalizaciones por IS en lactantes <1 año, asociadas con una pérdida de 0,3 AVACs, las ganancias del programa de inmunización en AVACs, fueron 1000 veces más altas. Aún asumiendo una tasa de letalidad de IS de 1 defunción por 2738 casos, las ganancias en AVACs de la vacunación fueron 340 veces mayores (396).

Del mismo modo, programas de vacunación financiados en Europa han conducido a un descenso anual del 74% de la tasa de incidencia de las hospitalizaciones por RV tras dicho periodo, lo que viene a representar una reducción anual de los costes directos del 73%, mayor en el grupo de 0 a 11 meses de edad (86,9%) (161,261). La reducción media de los costes brutos tras la implantación de la vacuna frente al RV en Europa se ha estimado en 304 euros por cada caso evitado; y hasta el 59% del ahorro total se debería al efecto rebaño (397).

En Grecia se estimaron los potenciales beneficios económicos que supondría la VU-RV (con una cobertura del 88%) en una cohorte de niños seguidos desde el nacimiento hasta los 5 años de edad. Con ella, se reducirían las hospitalizaciones/visitas a urgencias y las consultas médicas en un 83% y 75%, respectivamente; lo que supondría un ahorro de 5,9 millones de euros (-78%). Se esperaría un rápido efecto en el 76% de los casos, de manera que el 84% de los costes evitados se producirían dentro de los dos primeros años tras implantarse la vacunación. Del mismo modo se obtendría un beneficio social significativo, ya que el número total de casos al año y los días de abstentismo de los padres se reducirían en un 67% y 78%, respectivamente. Si además se tienen en cuenta los costes

indirectos, el descenso total de los costes sería de 9 millones de euros (398). En Alemania, donde la cobertura en los últimos años se ha mantenido en torno al 26% en ausencia de una VU-RV, se ha estimado que la vacunación completa con dos dosis de Rotarix® podría prevenir el 82% de las GEAR, reduciendo su frecuencia de 28 a 5 casos por cada 100 niños vacunados seguidos hasta los 5 años de edad. La reducción de los costes sería de 9,2 millones de euros para un 100% de cobertura (6,9 millones con el 75% de cobertura), principalmente debido a una reducción en el reembolso del seguro médico estatutario por pérdidas de productividad, en los ingresos y días de estancia hospitalaria y en las visitas médicas, como consecuencia de la eficacia de la vacuna frente a la enfermedad grave (399). Un análisis posterior del impacto económico del RV en Alemania determinó que la recomendación de la vacunación frente al RV consiguió en 2010 un descenso del 21% en el número de casos respecto a 2007. Basándose en la cobertura vacunal, el ahorro total de los costs se estimó en 39.686 euros por cada 1000 niños. La contribución global de los costes de pacientes externos fue del 60 %. La media de ahorro esperada de costes brutos fue de 304 euros por caso evitado, y los costes netos ahorrados, de 19 euros por caso. Aproximadamente un 59 % del ahorro total se produjo por el efecto rebaño debido al aumento de la tasa de vacunación. El efecto rebaño por caso evitado aumentó con el aumento de la cobertura vacunal (397). En Italia, los costes por atención de la GEAR en urgencias en el año 2006 fueron 141 euros/caso. Según los GRD asociados a las hospitalizaciones por RV, el coste promedio por hospitalización fue de 1.478 euros/caso; el de admisión en observación de urgencias, de 1000 euros/caso; y el coste de la GEANOR, de 2.000 euros/caso. El coste promedio de cualquier GEAR sería de 800,1 euros; mientras que al Sistema de Salud le costaría un ciclo de tratamiento 70 euros/persona (56). Los costes que supone la VU-RV serían compensados por los beneficios para el Sistema de Salud y la sociedad a partir del segundo año de vacunación, obteniendo un ahorro final estimado de 5 millones de euros tras 5 años (400).

Desde que el Reino Unido introdujera la vacunación universal en su programa nacional de vacunación, las asistencias por GEA se han reducido en un 48%, los ingresos por GEA han descendido un 53% y se han ahorrado 330 días de estancia hospitalaria. La GEAR se ha reducido en un 94% en los niños menores de 1 año y un 65% en aquellos más mayores que no son candidatos a la vacunación (posible efecto rebaño). Cuando estos resultados se extrapolaron a la población, se estimó un ahorro en costes sanitarios

secundarios durante el primer año de inmunización de aproximadamente 7,5 millones de libras (10,5 millones de €) (326).

Se ha estimado que la implantación de la VU-RV podría reducir la carga por GEAR en España entre un 58 y 85%; y prevenir entre un 76% y un 95% los ingresos hospitalarios debidos al RV, además de reducir las visitas pediátricas (un 73-85%) y a urgencias (82-94%), la GEANOR (58%) y los días de absentismo laboral (en 161.000 días/año, que representa una reducción del 77%). También reduciría los costes sociales (46-116%) (379). Rivero y cols. objetivaron mediante el sistema de los GRD una reducción del coste de la hospitalización por GEA en niños menores de 5 años del 40% (35% en los casos de GEAR) de 2005 a 2008, pudiendo justificarse de manera hipotética su relación con la comercialización de la vacuna frente a RV (127).

HIPÓTESIS

Durante el primer y periodo más largo de comercialización simultánea de las nuevas vacunas frente a RV, de 2007 a 2009, la carga hospitalaria de la enfermedad y el uso de los recursos asistenciales habrían disminuido en Castilla-La Mancha, España, pese a no estar incluidas en el calendario vacunal. En este sentido, la vacunación podría haber limitado también indirectamente la adquisición de la enfermedad en el entorno hospitalario, especialmente, en las unidades neonatales, las ubicaciones de mayor riesgo. Hasta este momento, no se conocía la efectividad de la vacunación autofinanciada frente al RV en esta Comunidad Autónoma.

El CMBD, registro obligatorio de las altas hospitalarias y principal fuente de información sobre morbilidad atendida, está concebido como herramienta para la gestión de la utilización de recursos. Por tanto, podría asegurar una adecuada estimación del impacto de la vacunación frente al RV en términos de costes, además de permitir analizar el perfil de la enfermedad: características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas (cambios en la incidencia y estacionalidad, etc), gravedad (a partir de la clasificación y agrupación de pacientes con los GRDs), complicaciones y otros sucesos adversos (infección nosocomial, reingresos...). El estudio simultáneo de los factores agravantes perinatales y otras situaciones de mayor susceptibilidad, en conjunción con las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad contribuiría, en mayor o menor medida, a identificar un perfil de riesgo de GEAR grave, sobre el que la vacuna tendría una mayor repercusión. Hasta la fecha no existen estudios que evalúen en la misma cohorte la confluencia de comorbilidades, el curso clínico y la epidemiología de las GEAR que requieren hospitalización; por lo que la información disponible sobre las características de la enfermedad grave podría estar sesgada. En este sentido, tampoco se ha estudiado de forma desagregada la repercusión de las vacunas sobre los costes hospitalarios teniendo en cuenta de forma específica los pesos atribuibles a los casos susceptibles o con complicaciones. De esta manera, se conocerían aquellos grupos en los que la enfermedad representa un mayor gasto y que mayormente podrían beneficiarse de la vacunación, así como el potencial impacto social de la misma.

De igual modo, el CMBD podría resultar un instrumento válido y fiable para el seguimiento y control de la transmisión cruzada de rotavirus en el hospital. Pero se desconoce la capacidad de los CDS del CMBD como método para identificar la GEANOR,

tal y como se viene haciendo en la mayoría de los estudios, pues no informan del tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el debut del evento y, además, existen diagnósticos microbiológicos que se obtienen tras el alta del paciente. Igualmente, en el CMBD habría casos codificados como diagnóstico principal, que corresponderían en realidad a infecciones adquiridas en ingresos recientes. Tampoco se conoce la consistencia de los CDS para proporcionar resultados fiables.

Los DAC o códigos diagnósticos del CMBD, bien en su formato simple, o en forma algoritmos de códigos agrupados, no han sido validados para la vigilancia de infección nosocomial, aunque un par de revisiones sistemáticas concluyeron una alta especificidad con sólo moderada sensibilidad diagnóstica para detectar ciertas entidades. Mientras que la validez de los DAC en la estimación de ciertas infecciones hospitalarias ha sido establecida, no se conoce el grado de acuerdo con respecto al método de revisión manual de las historias clínicas, lo que sería deseable para conocer su fiabilidad. Aunque se ha cuestionado el uso de los DAC como métodos automatizados de vigilancia, sería imprescindible establecer subgrupos de análisis en aquellas IAHs que engloban diferentes definiciones, como es el caso de la neumonía nosocomial o la infección de sitio quirúrgico, para cuya identificación la validez de los DAC podría ser muy diferente. Por otra parte, se necesitarían estudios que analicen las diferencias en la exactitud de los DAC para identificar las diferentes IAHs teniendo en cuenta, entre otros aspectos, el método de referencia y el sistema de codificación empleado. Este análisis ajustado sería importante para analizar factores que habrían contribuido a diluir la verdadera capacidad diagnóstica de los DAC, dada la heterogeneidad de resultados que ofrecen actualmente los trabajos publicados.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

El principal objetivo de este trabajo es describir a través del CMBD el impacto de Rotarix® y Rotateq® en la carga hospitalaria debida a la GEAR en Castilla-La Mancha, durante el periodo más largo de comercialización simultánea de ambas vacunas en España.

Objetvos Secundarios

- Conocer la evolución temporal de la incidencia acumulada y densidad de incidencia de la GEAR adquirida en la comunidad y nosocomial en Castilla-La Mancha desde 2003 a 2009.
- Describir la tendencia estacional de las hospitalizaciones por GEAR adquirida en la comunidad y nosocomial durante el periodo de estudio, y los posibles cambios acontecidos en la estacionalidad tras la introducción de las nuevas vacunas.
- Analizar la efectividad de las vacunas frente a la infección por RV en el descenso de la tasa de incidencia de hospitalizaciones por RV y GEAs no tipificadas al alta; así como de la longitud de estancia; de forma desagregada en las 5 provincias de Castilla-La Mancha y ajustando por grupos de edad, sexo y periodo estacional.
- Analizar la efectividad de las nuevas vacunas frente al rotavirus en el descenso de la de la incidencia acumulada y densidad de incidencia de GEANOR, desagregado por servicio neonatal y pediátrico.
- Explorar a través de los campos de diagnóstico secundario del CMBD las comorbilidades, así como los factores clínicos y epidemiológicos asociados con las GEAR adquiridas en la comunidad que presisan ingreso.
- Estimar mediante un subanálisis de coste-efectividad hospitalario, el impacto económico que en términos de estancias y costes médicos directos e indirectos ahorrados ha supuesto la comercialización autofinanciada de Rotarix® y Rotateq® en Castilla La-Mancha para el Sistema Nacional de Salud español.
- Proyectar mediante un método de derivación indirecta según analogía histórica los costes sociales ahorrados tras el periodo de vacunación 2007-2009.

- Evaluar la exactitud, seguridad (valores predictivos), plausibilidad (cocientes de probabilidad –CP– positivo y negativo), porcentaje de acuerdo positivo y fiabilidad de los CDS del CMBD en la estimación de la GEANOR.
- Realizar una revisión sistemática con metaanálisis y análisis de meta-regresión para analizar la validez y fiabilidad de la codificación de los episodios clínicos mediante la CIE en la identificación de las infecciones nosocomiales.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

1º) ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POBLACIONAL PARA ESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE ROTARIX Y ROTATEQ FRENTE A LOS INGRESOS POR ROTAVIRUS ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD

“Decline in rotavirus hospitalizations following the first three years of vaccination in Castile-La Mancha, Spain”

Human Vaccines & Immunotherapeutics 2015

JCR Impact Factor 2015: 2.146. Category: Biotechnology & Applied Microbiology (80/161), quartile Q2

Diseño: Estudio de intervención cuasi-experimental antes-después.

Se comparan la población de sujetos ingresados por GEAR adquirida en la comunidad en todos los hospitales de Castilla-La Mancha en el trienio de comercialización 2007-2009 (después) frente al periodo precomercialización de las vacunas, 2003-2005 (antes); mediante asignación no aleatoria de ambos grupos de comparación. La magnitud del efecto del resultado del estudio se cuantifica en términos de efectividad mediante la razón de tasas de incidencia (RTI), ajustado por edad, sexo, y provincia de ingreso; a través de un modelo de regresión de poisson multivariable.

Decline in rotavirus hospitalizations following the first three years of vaccination in Castile-La Mancha, Spain

Olga Redondo^{1,*}, Rosa Cano², and Lorena Simón²

¹Research Support Unit; La Mancha Centro General Hospital; Alcázar de San Juan, Spain; ²National Center of Epidemiology; Carlos III Health Institute; Madrid, Spain

Keywords: Children, hospitalizations, MBDS, rotavirus, Spain, vaccines

Abbreviations: AGE, Acute Gastroenteritis; CLM, Castile-La Mancha; MBDS, Minimum Basic Data Set; ARGE, Acute Rotavirus Gastroenteritis; IQR, Interquartile Range; IR, Incidence Rate; RH, rotavirus hospitalizations; IRR, Incidence Rate Ratio.

Rotavirus is a major burden on the Spanish Healthcare System. Rotarix[®] and RotaTeq[®] were simultaneously commercialized in Spain by February, 2007. The objective is to analyze the incidence and seasonality of rotavirus hospitalizations (RH) in Castile-La Mancha (CLM), following the first 3 y of commercialization. A cross-sectional study of the hospital discharge registry's Minimum Basic Data Set (MBDS) in CLM between 2003 and 2009 was performed. We used the Poisson regression model to quantify the percentage of change in the rotavirus incidence rate (IR) for 2007–09 vs. 2003–05, adjusting for age, sex, and province. To analyze changes between epidemic seasons the chi-square test was used. The median IR in 2003–09 was 224.71 per 10⁵ [interquartile range (IQR): 185.24–274.70], which represents 60% of hospital admissions due to infectious acute gastroenteritis. The median rate in 2007–09 decreased [incidence rate ratio (IRR): 0.86, 95% CI: 0.78–0.96], significantly in Toledo (IRR: 0.54, 95% CI: 0.39–0.75). An incipient decline at the beginning of the last cold season was observed, preceded by a significant decrease of 68% in the autumn season of 2009. Despite its limited coverage, the rotavirus vaccine may have contributed to decrease RH in CLM.

Introduction

Rotavirus is the most common infectious cause of acute gastroenteritis (AGE) in children under 5 y of age worldwide.¹ While mortality from AGE in Spain is almost zero, the disease still poses a major burden for the healthcare system because of its high infectivity and morbidity.² In fact, hospitalization costs due to rotavirus account for more than half the expenses caused by all AGE cases in children under 5.³ Indeed, the incidence of hospitalizations due to rotavirus for this age group in Europe ranges from 30 to 1,190 per 10⁵ children per year (100–310 per 10⁵ in Spain),⁴ with an estimated cost of 1,525–2,101 euros per admission.⁵ The disease costs the Spanish national health system EUR 28 million a year.⁶

The vaccines Rotarix[®] and RotaTeq[®] were first commercialized in Spain in July, 2006, and February, 2007, respectively.⁷ Although the Spanish Association of Pediatrics recommended vaccination at the time and again in 2013,⁸ these vaccines were never included in the calendar of the National Health System's Interregional Council because they were not considered cost-effective.^{7,9} Still, according to the number of doses distributed and assuming a complete vaccination schedule, coverage in Castile-La Mancha (CLM) went from 18% in 2007 up to 39% in

2008 and 44% in 2009, compared with 17%, 35%, and 38%, respectively, in Spain as a whole (data provided by Sanofi Pasteur MSD, SA). Despite these drugs are not subsidized by the government, recent studies have estimated a significant decrease in rotavirus hospitalizations in Spain since their use became more widespread in 2008.^{10–13} Other industrialized countries have already shown a reduction in hospital admissions after 1 to 2 y of a complete immunization schedule,^{14–16} with the vaccine remaining effective up to 3 y after the last dose.^{17,18}

The aim of our research is to describe the burden borne by hospitals due to community-acquired rotavirus in CLM and its temporary and seasonal evolution between 2003 and 2009. We also analyze any possible changes that took place in the first triennium of the commercialization of the rotavirus vaccine in Spain (2007–09), compared to 2003–05.

Results

Eight records in the Minimum Basic Data Set (MBDS) with a diagnosis of localized salmonella infection (003.21–003.24) and 4 with a diagnosis of amebic abscess (006.3–006.6) were excluded, leaving 22,998 records. A total of 6,593 cases of

*Correspondence to: Olga Redondo; Email: oredgon@gmail.com
Submitted: 09/16/2014; Revised: 10/23/2014; Accepted: 11/06/2014
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1009339>

infectious AGE were identified through the principal diagnosis, including undetermined or cause-unspecified AGE and diarrheal syndromes with a specific secondary diagnosis of infectious AGE (Fig. 1). The total estimated cases of acute rotavirus gastroenteritis (ARGE) consisted of 1,640 records with a 008.61 diagnosis, to which we added another 17 after assigning the 008.61 code to cases with an original principal diagnosis coded as 009.0, 558.9, or 787.91, but which were linked to a secondary diagnosis coded as 008.61 (Fig. 1).

We calculated that 25% (1,657/6,593) of all hospital admissions due to infectious AGE between 2003 and 2009 in CLM were caused by rotavirus. The median number of hospital discharges due to rotavirus was 203 (Interquartile range (IQR): 190–263) per year in children under 5 y of age, which represents 2% (1,623/85,042) of hospital admissions for any cause and 48% (1,623/3,399) of those caused by infectious AGE in this age group (Fig. 1 and Table 1). Salmonellosis accounted for 12% [(394+10)/3,399] and campylobacteriosis for 6% [(197+4)/3,399] of all hospitalizations coded as infectious AGE in children under 5 (Fig. 1). Ninety-eight percent of rotavirus hospitalizations occurred in this age group, with 84% occurring in children under 2 y of age (Fig. 1 and Table 1). The frequency of concomitant AGE in children under 5 was 2%; the most common cause was adenovirus (70%), followed by *Campylobacter jejuni* (19%).

A total of 25 readmissions were due to “the same process” of ARGE, as defined in Methods section,¹⁹ with none occurring in 2008 or 2009. Only 5 readmissions due to different processes from the original diagnosis were documented; all occurred in different years. Mortality of infectious AGE requiring admission was 6‰ (38/6,593); no deaths were caused by rotavirus.

The median incidence rate (IR) of rotavirus hospitalizations (RH) in children under 5 y of age between 2003 and 2009 was 224.7 cases per 10⁵ inhabitants (IQR: 185.2–274.7) and 11.30 per 10⁵ (IQR: 9.8–12.8) for all ages. The mean age of this particular risk group was 14 months, with a standard deviation (SD) of 11 months; 56% were male. The highest incidence of RH occurred between 7 and 11 months, the group in which rotavirus represented 75% of hospitalizations for infectious AGE. Ciudad Real and Guadalajara showed an IR 6 times higher than that of Toledo; Cuenca and Albacete had IRs 3 and 2 times greater, respectively (Fig. 2).

The median IR of hospitalization for infectious AGE under 5 y of age decreased 28% in the period after the vaccine was made available in comparison with the pre-commercialization triennium. The actual IR was estimated to be 594.8 per 10⁵ (IQR: 513.0–676.6) in the period between 2003 and 2005, down to 429.1 (IQR: 367.7–490.5) between 2007 and 2009 (Table 1). Rotavirus incidence decreased by 18%, from 224.7 per 10⁵

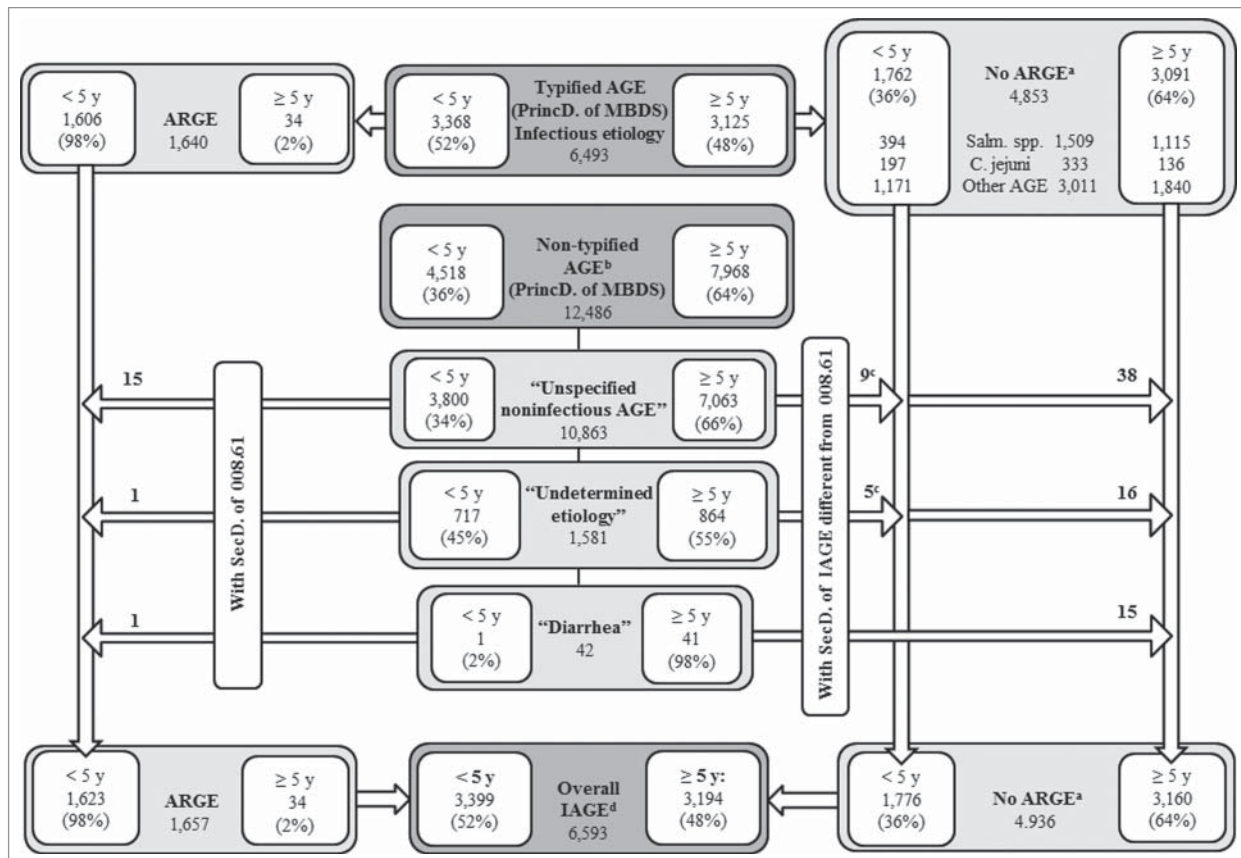


Figure 1. Counting of hospital admissions by IAGE of typified and non-typified etiology. Source: MBDS. CLM, Spain. 2003–09.*

Table 1. Hospital admissions for rotavirus (per 10⁵) compared to overall admissions for infectious AGE and admissions for non-typified AGE for the three-year periods 2003–05 and 2007–09. Source: MBDS. Castile-La Mancha, Spain*

| 2003–05 Age | Overall infectious AGE ^a | | AGE for rotavirus | | | | Non-typified AGE ^b | |
|----------------|-------------------------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------|
| | N | Median rate | N | Median rate | % rota/overall AGE by group | % rota by group/total rota | N | Median rate |
| 0–6 ms | 316 | 780.5 | 189 | 403.1 | 59.8 | 24.6 | 420 | 1037.3 |
| 7–11 ms | 276 | 939.9 | 212 | 701.6 | 76.8 | 27.6 | 370 | 1260.0 |
| < 1 y | 592 | 847.5 | 401 | 529.5 | 67.7 | 52.2 | 790 | 1131.1 |
| 1 y | 370 | 695.8 | 246 | 393.0 | 66.5 | 32.0 | 615 | 1156.6 |
| 2 y | 177 | 330.0 | 78 | 145.3 | 44.1 | 10.1 | 307 | 572.5 |
| 3 y | 74 | 136.3 | 19 | 38.5 | 25.7 | 2.47 | 212 | 390.7 |
| 4 y | 69 | 126.8 | 14 | 16.5 | 20.3 | 1.8 | 141 | 259.2 |
| < 5 y | 1282 | 594.8 | 758 | 224.7 | 59.1 | 98.6 | 2065 | 958.4 |
| ≥ 5 y | 1093 | 21.0 | 11 | 1.1 | 1.01 | 1.4 | 3209 | 61.7 |
| Total | 2375 | 43.9 | 769 | 11.3 | 32.4 | 100.0 | 5274 | 97.3 |

| 2007–09 Age | Overall infectious AGE ^a | | AGE for rotavirus | | | | Non-typified AGE ^b | |
|----------------|-------------------------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------|
| | N | Median rate | N | Median rate | % rota/overall AGE by group | % rota by group/total rota | N | Median rate |
| 0–6 ms | 248 | 642.0 | 154 | 356.8 | 62.1 | 23.3 | 387 | 1001.8 |
| 7–11 ms | 224 | 811.5 | 163 | 469.5 | 72.8 | 24.6 | 331 | 1199.1 |
| < 1 y | 472 | 712.6 | 317 | 403.7 | 67.2 | 47.9 | 718 | 1084.1 |
| 1 y | 323 | 534.8 | 231 | 343.2 | 71.5 | 34.9 | 528 | 874.0 |
| 2 y | 115 | 194.1 | 63 | 92.1 | 54.8 | 9.5 | 264 | 445.4 |
| 3 y | 60 | 102.3 | 24 | 35.6 | 40.0 | 3.6 | 153 | 260.8 |
| 4 y | 46 | 78.7 | 13 | 19.8 | 28.3 | 2.0 | 118 | 201.9 |
| < 5 y | 1016 | 429.1 | 648 | 184.5 | 63.8 | 97.9 | 1781 | 752.4 |
| ≥ 5 y | 864 | 15.3 | 14 | 1.1 | 1.6 | 2.1 | 3594 | 63.7 |
| Total | 1880 | 32.0 | 662 | 9.7 | 35.2 | 100.0 | 5375 | 91.5 |

*AGE: acute gastroenteritis; MBDS: Minimum Basic Data Set. Rota: rotavirus; ms: months; y: years old.

^aPrincipal diagnosis of bacterial or parasitic AGE (001–005, 006–007, and 008.0–008.5) and viral AGE (008.6 to 008.8), excluding a principal diagnosis of localized salmonella infection (003.21–003.24) or amebic abscess (006.3–006.6). Also, non-typified AGE with a secondary diagnosis of infectious (typified) AGE.

^bNon-typified AGE without a secondary diagnosis of infectious AGE: “AGE of undetermined cause” (009.0 to 009.3), “unspecified noninfectious AGE” (558.9), or “diarrhea” (787.91).

between 2003 and 2005 (IQR: 193.8–255.6) down to 184.5 (IQR: 158.1–210.9) between 2007 and 2009 ($p < 0.001$). This decrease was greatest in children aged 2 years, 7–11 months, and 1 y of age (37%, 33%, and 13%, respectively) (Table 1). The

rate of hospitalization for AGE of unknown etiology decreased significantly by 22% under 5 y of age. In this age group, the median incidence rate of ARGE in the period after introduction of the vaccine went down in Albacete, Guadalajara, and especially in Toledo. It increased in Ciudad Real and remained stable in Cuenca (Fig. 2).

The seasonal pattern observed coincided with that of temperate countries in general, with peaks during the winter months (December–February), accounting for 57% of annual RH, compared to 27% of hospitalizations for other infectious AGE of typified or non-typified etiology in that season (Fig. 3). The highest rates of RH were registered in December and January (92 and 93%, respectively), with only 5% occurring from June to August. Seasonal distribution of non-typified AGE in children under 5 shows a seasonal pattern similar to that of rotavirus, but different from that of *Salmonella* spp or *Campylobacter jejuni*, typical of the summer season (Fig. 3).

The trend was upwards until 2007, with 2 peaks of high incidence, one in 2005 and another, albeit smaller, in 2007, which affected all age groups to a greater or lesser degree (Fig. 4). This trend then went steadily downwards in 2008 (by 39% compared to 2007) and 2009 (by 20% compared to 2008), $p < 0.001$. RH went down by 15% in the autumn of 2008 with respect to the previous autumn ($p = 0.825$), but

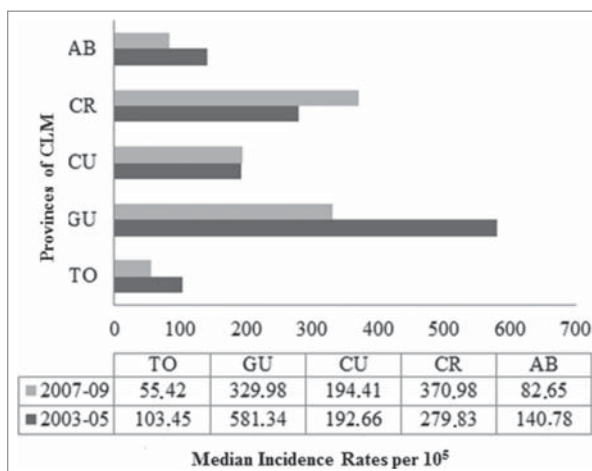


Figure 2. Distribution of triennial rates of acute rotavirus gastroenteritis by provinces. Children under 5 y of age. MBDS. CLM, Spain. 2003–05 and 2007–09. MBDS: Minimum Basic Data Set. CLM: Castile-La Mancha.

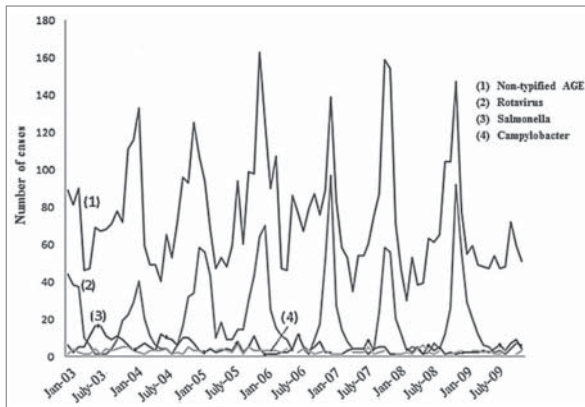


Figure 3. Seasonal distribution of the number of hospitalizations caused by rotavirus, Salmonella spp., Campylobacter jejuni and non-typified AGE. Children under 5 y of age. MBDS. CLM, Spain. 2003–09. AGE: acute gastroenteritis. MBDS: Minimum Basic Data Set. CLM: Castile-La Mancha.

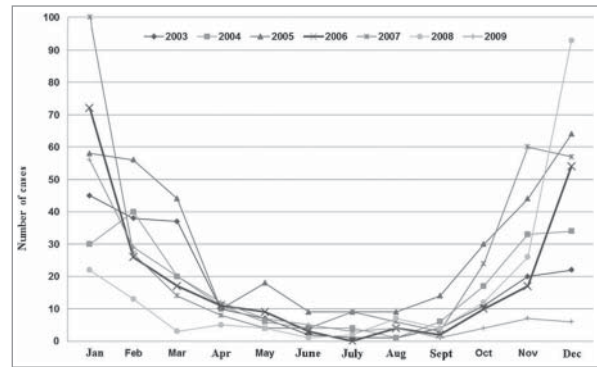


Figure 5. Distribution of rotavirus hospital discharge rates by year. Children under 5 y of age. MBDS. CLM, Spain. 2003–09. MBDS: Minimum Basic Data Set. CLM: Castile-La Mancha.

increased by 12% in the corresponding winter season (December 2008-February 2009) as compared to December 2007-February 2008 ($p < 0.424$). After a decrease of 68% in the fall of 2009 with regard to the same season in 2008 ($p < 0.001$), the trend looked downwards in the early winter of 2009 (Fig. 5).

In the multivariate analysis we observed a 14% decline in the IR of ARGE in 2007–09 compared to 2003–05 (Incidence Rate Ratio (IRR): 0.86; 95% CI: 0.78–0.96) (Table 2). The decrease was seen in all age groups under 5 years, but was only significant for the 2 year-old group (IRR: 0.42; 95% CI: 0.23–0.79). Despite a noticeable decrease in IRs during the triennium after vaccine introduction in all provinces except Cuenca, only Toledo experienced a statistically significant decrease (IRR: 0.54, 95% CI: 0.39–0.75).

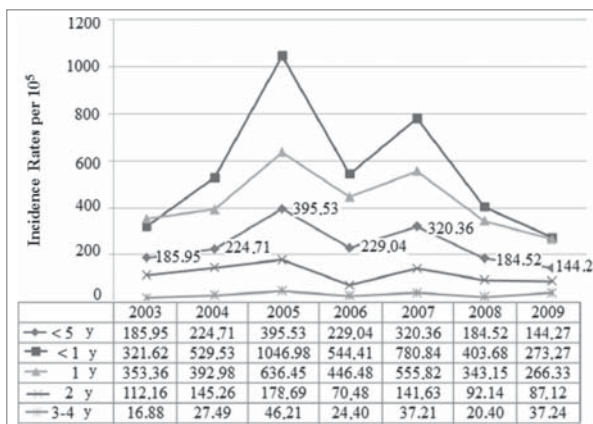


Figure 4. Distribution of incidence rates of rotavirus hospital discharges by year groups. Children under 5 y of age. MBDS. CLM, Spain. 2003–09. MBDS: Minimum Basic Data Set. CLM: Castile-La Mancha. Y: year/s.

Discussion

Our results show that in the 3 y following the commercial introduction of Rotarix® and RotaTeq® in Spain, the coding of hospital discharges for any type of AGE in general, and rotavirus in particular, fell by a quarter in the region of CLM.

We found wide variability in the rate of RH under 5 y of age (144.27–395.53 per 10⁵), somewhat lower than that described for Spain as a whole between 2003–08 (105.31–462.11 per 10⁵).²⁰ In fact, the prevalence of RH compared to that of total hospitalizations for typified or non-typified AGE in children under 5 was 1.4 times lower than the national prevalence rates (19.2% vs. Twenty-eight.4%). In Europe,

Table 2. Multivariate analysis: comparison of the incidence rates of rotavirus hospital discharges in CLM in the triennium 2007–09 vs. the triennium 2003–05. Source: MBDS. Castile-La Mancha, Spain*

| Variables | IRR | CI 95% | P value |
|--------------------------------|------|------------|---------|
| 2007–09 vs. 2003–05 trienniums | 0.86 | 0.78–0.96 | 0.006 |
| Age | | | |
| < 1 y | 0.90 | 0.77–1.03 | 0.148 |
| 1 y | 0.87 | 0.62–1.20 | 0.395 |
| 2 y | 0.42 | 0.23–0.79 | 0.007 |
| 3–4 y | 0.72 | 0.33–1.55 | 0.399 |
| 5–9 y | 1.77 | 0.61–5.07 | 0.291 |
| ≥ 10 y | 3.87 | 0.64–23.47 | 0.141 |
| Sex | | | |
| Male | 0.85 | 0.64–0.98 | 0.023 |
| Female | 0.88 | 0.75–1.03 | 0.121 |
| Provinces | | | |
| Toledo | 0.54 | 0.39–0.75 | 0.001 |
| Ciudad Real | 0.89 | 0.77–1.04 | 0.146 |
| Guadalajara | 0.87 | 0.71–1.08 | 0.218 |
| Albacete | 0.78 | 0.57–1.07 | 0.118 |
| Cuenca | 1.32 | 0.93–1.89 | 0.124 |

*Poisson regression, adjusted for age, sex, and province.
 MBDS: Minimum Basic Data Set.
 IRR: Incidence Rate Ratio.
 Y: years old.

rotavirus represents 14% to 54% of all admissions for AGE in this group.^{4,6,21} This variability constitutes a limitation when making comparisons and is most likely due to differences in study design, coding methods, access to health care, disease management, data sources, coverage and representativeness of surveillance systems, and the years and geographic areas included. Moreover, rotavirus possesses significant genetic diversity that can cause changes in its antigenicity and pathogenic ability.²² Anyway, this observed variability, which was even further influenced by the introduction of the new vaccines,²³ results in different clinical effects over the years in various geographic areas.²⁴⁻²⁷

The trend described in CLM resembles that noted for Spain as a whole.¹⁰⁻¹³ With the exception of gaps in both 2001 and 2006, the annual IR of RH in Spain increased progressively from the beginning of this century, rising from 103.9 per 10⁵ in 1999 to 182 per 10⁵ in 2005.²⁸ Apart from the period between 2005 and 2006, when the median IR in children under 5 in CLM exceeded that in Spain overall,¹⁰ IR decreases in CLM were 1.5 and 2.1 times greater than the national average in 2008 and 2009, respectively.^{10,20} This most likely corresponds to the fact that vaccination coverage in this region was 4% higher than the national average in 2007–09. The downward trend in 2008 in CLM and in the country as a whole, coincides with the fact that vaccination coverage that year was twice as high as in 2007, both in CLM and at the national level.

The MBDS data revealed that Spain experienced a decrease in RH of 33.1% in 2008–09 with respect to 2005–06,¹⁰ compared with a decrease of 47.4% between the same periods in CLM. Given an average cost of 1,813 euros per hospital admission,⁵ the decrease in RH during 2007–09 resulted in a savings of approximately 200,000 euros for the healthcare system of CLM. In fact, subsidized vaccination programs in European countries have led to an annual decrease of 74% in the IR of RH under 18 y of age when comparing the post-vaccination period (2008–09) with the pre-vaccination period (2002–05).^{29,30} This means a 73% annual reduction of direct costs of RH. In European regions of low to moderate commercialization of the new vaccine, the reduction of IR under 2 y of age was 25–36% when comparing the periods 2008–11 and 2004–06,³¹ similar to the decrease in Spain.

As in Europe³²⁻³⁴ and the rest of the world,^{1,14} the risk of RH is greater under 2 y (80–89%, $p < 0.001$). It is possible that cases in elderly patients are underestimated due to a less systematic search for rotavirus in the action protocol compared with that used in pediatrics, though the specific laboratory diagnosis does not change the treatment regimen nonetheless. The decrease in the 5–9 and 10–64 year-old age groups may actually indicate “herd immunity” for those living or in close contact with vaccinated children.¹⁵ In contrast, the rate increased by 20% in the 4 year-old age group, who were born before the vaccines availability. Unfortunately, the small number of patients over the age of 2 prevents us from making definitive conclusions.

This research was carried out from the MBDS, a nationwide database. This is a compulsory data source that is retrospectively

constructed with every hospitalization episode in Spain. Many studies have been conducted from it. A major limitation is that MBDS is not intended for surveillance of infectious diseases. Although the main reason for hospital discharges has previously been used to assess the burden of disease, some studies show an underestimation when MBDS is used.^{2,35} In fact, 66% (12,486/18,979) of the records coded with a principal diagnosis of AGE correspond to non-typified AGE (57% under 5 years) (Fig. 1). The 558.9 code is usually used to encode non-typified diarrhea at discharge, even without knowing whether these cases are infectious. Similar results on incidence categorized by age group in ARGE and non-typified AGE (Table 1) described previously³⁶ suggest that many cases of non-typified AGE could be attributed to rotavirus, a hypothesis bolstered by the similarities observed in the seasonality of AGE, which is different when caused by Salmonella or Campylobacter than when due to rotavirus (Fig. 3). In addition, in 2007–09, cases of non-typified AGE fell by 22% in children under 5 ($p < 0.001$), a greater decrease than that of rotavirus. About 28% of ARGE is under-diagnosed through MBDS.³⁷ Besides, microbiological data depends on the diagnostic practices and availability of techniques in hospitals and MBDS does not collect cases from the emergency room. Finally, MBDS does not include the patterns of administered vaccines.

Despite the modest diagnostic sensitivity of MBDS,³⁵ it has proved its usefulness in monitoring the impact of vaccination, since coding defects and underestimation appear to be comparable in both the pre- and post-vaccination periods.^{10,35} By this way, a study revealed that rotavirus-coded hospitalization rates decreased by 50% in 2007–08, compared with prevaccine rates in 2001–06.³⁸

To the defects and gaps in the information gathered from the MBDS, we have to add the aforementioned natural oscillations in the incidence of ARGE^{22,23} and the difficulty in observing the effects of low vaccination coverage (18% in 2007). As explained, the vaccine coverage was derived from distributed doses and no information is available on compliance of vaccine. Otherwise, the upward trend might simply involve a stronger coding culture of hospitalization processes over time. In addition, the decline in RH after the introduction of the vaccine may contribute to changes in the criterion of “need for hospitalization.”

The count of hospitalizations became insufficient to draw solid conclusions on the incidence decrease, especially, when stratifying by age group. Both the complete absence of cases in some age groups over 5 as well as low numbers of cases in other groups under and over 5 decrease the statistical power when stratifying by this variable. This would explain why the decrease in rates between the 2 time periods categorized by age groups was not statistically significant in the multivariate analysis except in the 2 year-old group (Table 2). It may also help explain why differences between the time periods did not prove to be significant when categorized by provinces, except in Toledo, the only province where a decline in rates in all groups under the age of 5 occurred.

In summary, analysis of a secondary data source has provided evidence about a decline of RH in CLM after a short period of

low immunization. In view of the low number of hospitalizations obtained from the available data, mainly when stratified, the timeframe of observation should be broadened for future research. Even though it is not conclusive that such decrease may be related to the use of the self-funded vaccines, it seems appropriate that pediatricians continue encouraging community-based rotavirus vaccination at well-baby visits. Future research could clarify present findings.

Materials and Methods

Setting and data source

This is a cross-sectional study of ARGE requiring hospital admission in CLM from January 1, 2003, to December 31, 2009. The MBDS of the CLM health service was used as source of information along with the Statistics on Health Establishments with Inpatient Regimen, which together represent an average population coverage of 99.37%. These data were provided by the Service of Information and Sanitary Statistics of the Counseling of Health and Social Welfare in CLM.

Definition of the variable of interest

We requested information from the MBDS database (hospital discharges) about any records with a primary or secondary diagnosis of infectious AGE coded according to the Ninth Revision of the International Classification of Diseases, Clinical Modification (ICD-9-CM). This included bacterial or parasitic AGE (001–005, 006–007, and 008.0–008.5) and viral AGE (008.6 to 008.8), as well as a primary or secondary diagnosis of non-typified AGE (of unknown etiology): “AGE of undetermined cause” (009.0 to 009.3), “unspecified noninfectious AGE” (558.9), or “diarrhea” (787.91), according to that classification. Altogether, 23,006 records were retrieved.

All infectious cases of AGE leading to hospital admission which had been coded as the principal diagnosis were included to assess both the burden and seasonality of ARGE with respect to the rest of AGE. AGE of “undetermined etiology,” “cause-unspecified” AGE, and “diarrhea” were included as primary diagnoses because ARGE is not a notifiable disease in Spain and is thus not always diagnosed with a specific laboratory code. All records with a secondary diagnosis of infectious AGE were included with the aim of identifying rotavirus as a probable etiology of any hospital admissions in which a principal diagnosis of AGE was coded as “undetermined etiology,” “cause-unspecified,” or “diarrhea.”

References

1. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Surveillance of Diarrheal Diseases Due to Rotavirus - Field Guide. Scientific and Technical Publication No. 623; PAHO: Washington DC; 2010. [Internet]. [Accessed 23 oct 2013]. Available at: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/FieldGuide_Rotavirus_1stEd_e.pdf
2. Hernández Pezzi G, Varela Martínez MC. Vigilancia epidemiológica de las gastroenteritis agudas víricas. Laia Alemany Vilches L, Moraga Llop F, García Jiménez S. En: Bellido Blasco JB, coordinador. 6 monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. EMISA; 2007.
3. Rivero MJ, Román E, García MI, Zafra M, Gil Á, González-Escalada A. Epidemiología de la gastroenteritis por rotavirus adquirida en la comunidad en el área de Fuenlabrada (Madrid). *Enf Inf Microbiol Clin* 2011; 29(6):432-4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.007>
4. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis* 2012; 12:62; PMID:22429601; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-62>
5. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M, REVEAL Study Group. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 Suppl 1:S36-S44; PMID:17539193; <http://dx.doi.org/10.1086/516716>

Hospital readmission listed as due to “the same process” was defined as a hospitalization episode of the same patient occurring twice in a period of one month.¹⁹ The records compiled in **Figure 1** correspond to new patients only, since readmissions “for the same process” were not included in the count.

Statistical Analysis

Frequency measures with their 95% Confidence Intervals (95% CI) were estimated for each year. To estimate IRs, population censuses from the Spanish National Institute of Statistics (INE) categorized by age, sex, and province of residence were used. Monthly disaggregated population data of children under one year of age were provided by the National Center for Epidemiology, also from census estimates.

Estimates of medians with interquartile ranges were then calculated for the 3 y prior to vaccine availability (2003–05) as well as for the subsequent triennium (2007–09). Data for the year 2006, which was when the first of the 2 vaccines became commercially available, was not taken into account, as it was considered to be a year of transition. Finally, variations in the IRs of RH in the latter period (2007–09) were quantified and compared to those in 2003–05 by means of IRR (CI 95%). To this end, a Poisson regression model was used, adjusting for the variables of age, sex, and province of hospital admission.

Seasonal patterns were described in accordance with monthly distribution of discharges per year. To investigate possible changes in the percentage of rotavirus in terms of annual discharges and in its epidemic seasons, the chi-square test was used. Analyses were performed using Statistical Software Stata 11 (StataCorp LP. 2009); the level of significance (*p*) was taken to be values less than 0.05.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Acknowledgments

The study was accomplished thanks to two collaborating institutions: the “La Mancha Centro General Hospital” of Alcázar de San Juan in Ciudad Real, Spain, and the National Center of Epidemiology in Madrid. We thank members of the “Service of Information and Sanitary Statistics of the Counseling of Health and Social Welfare” in Castile-La Mancha, Spain, who provided the MBDS information. We also thank our coworkers at the Research Support Unit in La Mancha Centro General Hospital, for their contribution in peer review of the final manuscript.

6. Álvarez Aldeán J, Aristegui J, López-Belmonte JL, et al. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine* 2014 Jun; 32(30):3740-51; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.058>
7. Imaz Iglesia I, Cornejo Gutiérrez AM, Rubio González B, et al. "Análisis Coste-Utilidad de la Introducción de la Vacunación Universal frente al Rotavirus en España." Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Ministerio de Ciencia e Investigación - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Diciembre 2011
8. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauer JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. *An Pediatr (Barc)* 2013; 78(1):59.e1-59.e27
9. Pachón I, Martínez MV, Suárez B, Sánchez-Fouquier A, Salmerón F, Soler M, et al. Situación epidemiológica de la gastroenteritis producida por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente al rotavirus. Documento enviado a la Ponencia de Programa y registro de vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid; 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo
10. Gil-Prieto R, González-Escalada A, Álvaro-Meca A, García-García L, San-Martín M, González-López A, et al. Impact of non-routine rotavirus vaccination on hospitalizations for diarrhoea and rotavirus infections in Spain. *Vaccine* 2013 oct 9; 31(43):5000-4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.109>
11. Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Álvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine* 2012 ene 11; 30(3):539-43; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.071>
12. Martínón-Torres F, Martínón-Torres N, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, Pértiga-Díaz S, Seoane-Pillado MT, et al. Acute gastroenteritis hospitalizations among children aged < 5 years before and after introduction of rotavirus vaccines: a hospital-based surveillance study in Galicia, Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2012 jul; 8(7):946-52; <http://dx.doi.org/10.4161/hv.20178>
13. García-Basteiro AL, Bosch A, Sicuri E, Bayas JM, Trilla A, Hayes EB. Hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Catalonia, Spain, 2003-2008. *BMC Res Notes* 2011; 4:429; <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-4-429>
14. Yen C, Tate JE, Wenk JD, et al. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics* 2011 Ene; 127(1):e9-e15; PMID:21172995; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-1393>
15. Plosker GL. Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. *Drugs* 2010 Jun 18; 70(9):1165-1188; <http://dx.doi.org/10.2165/11205030-000000000-00000>
16. Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P, Myint TTH, Maldonado YA, Spoulou V, et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin* 2011 jul; 7(7):734-48; <http://dx.doi.org/10.4161/hv.7.7.15511>
17. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Oct; 29(10):957-963; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181e28e6e>
18. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salmiinen M, Torcel-Pagnon L, et al. Impact and Effectiveness of Rotateq® Vaccine Based on Three Years of Surveillance Following Introduction of a Rotavirus Immunization Program in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Dec; 32(12):1365-73; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000086>
19. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Instituto de Información Sanitaria. Metodología de Análisis de la Hospitalización en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Modelo de indicadores basado en el Registro de Altas (CMBD). Documento base. de Sanidad y Consumo: Madrid; 2007. [Internet]. [Accessed 15 dec 2013]. Available at: http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metod_modelo_cmbd_pub.pdf
20. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de las infecciones por rotavirus en España. Años 1999-2009. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2010
21. The Pediatric ROTavirus European CommitTEE (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006; 134:908-16; PMID:16650331; <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268806006091>
22. Kirkwood CD. Genetic and antigenic diversity of human rotaviruses: potential impact on vaccination programs. *J Infect Dis* 2010; 202 Suppl:S43-48; PMID:20684716; <http://dx.doi.org/10.1086/653548>
23. Patton JT. Rotavirus Diversity and Evolution in the Post-Vaccine World. *Discov Med* 2012; 13(68):85-97; PMID:22284787
24. Roué J-M, Nowak E, Le Gal G, Lemaître T, Oger E, Poulhazan E, et al. Impact of rotavirus vaccine in premature infants. *Clinical and Vaccine Immunology* 2014. [Epub ahead of print]
25. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, et al. Impact of Rotavirus Vaccination in Germany: Rotavirus Surveillance, Hospitalization, Side Effects and Comparison of Vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11):e299-304.
26. Panozzo CA, Becker-Dreps S, Pate V, Weber DJ, Jonsen Funk M, Stürmer T, et al. Direct, indirect, total, and overall effectiveness of the rotavirus vaccines for the prevention of gastroenteritis hospitalizations in privately insured US children, 2007-2010. *Am J Epidemiol* 2014 abr 1; 179(7):895-909; PMID:24578359; <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu001>
27. Chang W-C, Yen C, Wu F-T, Huang Y-C, Lin J-S, Huang F-C, et al. Effectiveness of 2 rotavirus vaccines against rotavirus disease in Taiwanese infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014 mar; 33(3):e81-86; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000105>
28. López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, de Miguel AG. Hospitalization associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC Public Health* 2008; 8:109; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-109>
29. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vécsei A, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine* 2013 may 31; 31(24):2686-91; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.001>
30. Zlomy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* 2013; 13:112; PMID:23452879; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-112>
31. Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Wichmann O. Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2012 oct; 8(10):1407-15; <http://dx.doi.org/10.4161/hv.21593>
32. Forster J, Guarino A, Parez N, et al. Hospital-Based Surveillance to Estimate the Burden of Rotavirus Gastroenteritis Among European Children Younger Than 5 Years of Age. *Pediatrics*. 2009 Mar 1; 123(3):e393-400; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2088>
33. Parez N, Mory O, Pozzetto B, Garbag-Chenon A, Pillot S, Texier N, et al. Impact of Rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization or presenting to emergency room among children less than 5 years in France. *Pathol. Biol.* 2012 oct; 60(5):275-81; <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2011.04.002>
34. Standaert B, Gomez JA, Raes M, Debrus S, Velázquez FR, Postma MJ. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS ONE* 2013; 8(1):e53864; PMID:23349754; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053864>
35. Jaysinghe S, Macartney K. Estimating rotavirus gastroenteritis hospitalisations by using hospital episode statistics before and after the introduction of rotavirus vaccine in Australia. *Vaccine* Thirty de enero de 2013; 31(6):967-72; PMID:23246261; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.099>
36. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22:2221-5; PMID:15149780; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.037>
37. Mast TC, Walter EB, Bulotsky M, Khawaja SS, Di Stefano DJ, Sandquist MK, et al. Burden of childhood rotavirus disease on health systems in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Feb; 29(2):e19-25; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ca7e2e>
38. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, et al. Rotavirus Vaccines and Health Care Utilization for Diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics* 2014 Jul; 134(1):15-23; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3849>



Erratum

To cite this article: (2015) Erratum, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 11:12, 2931-2932, DOI: [10.1080/21645515.2015.1122445](https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1122445)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1122445>



Published online: 23 Dec 2015.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 23



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Erratum

Article title: “Decline in rotavirus hospitalizations following the first three years of vaccination in Castile-La Mancha, Spain”

Authors: Olga Redondo, Rosa Cano, and Lorena Simón

Journal: *Human Vaccines & Immunotherapeutics*

Bibliometrics: Volume 11, Issue 03, pages 769–775

DOI: 10.1080/21645515.2015.1009339

An incorrect version of Figure 1 was printed in the article and caused errors in the text of the article.

The correct version of Figure 1 can be found below:

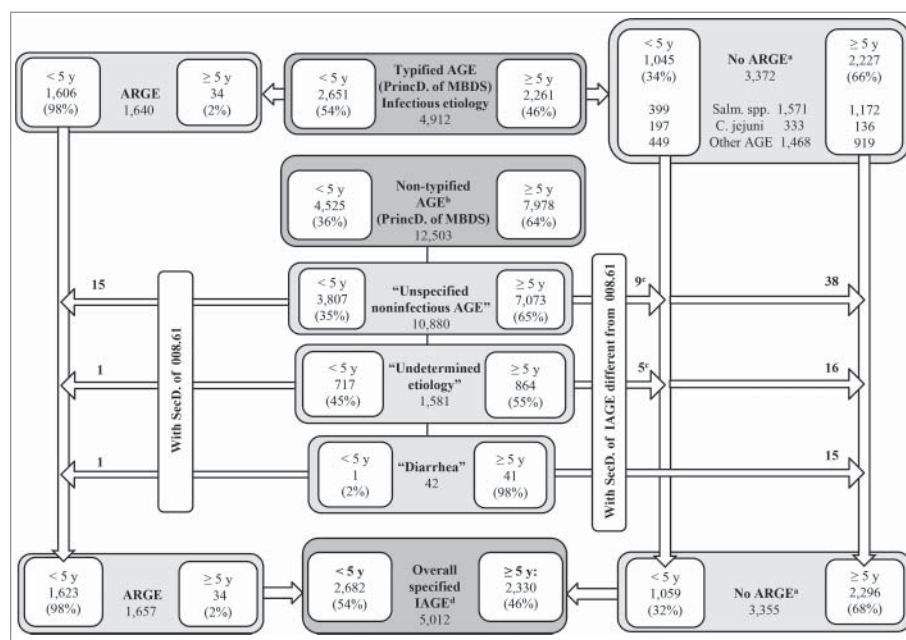


Figure 1. Counting of hospital admissions by IAGE of typified and non-typified etiology. Source: MBDS. CLM, Spain. 2003–09. *

* MBDS: Minimum Basic Data Set (ICD9-CM codes: International Classification of Diseases, Clinical Modification). CLM: Castile-La Mancha. ARGE: acute rotavirus gastroenteritis. PrincD.: principal diagnosis. SecD.: secondary diagnosis. Y: years old. IAGE: infectious acute gastroenteritis. Salm. spp.: Salmonella spp. C.jejuni: Campylobacter jejuni.

^a Bacterial or parasitic AGE (001-005, 006-007, and 008.0-008.5), and viral (008.6 to 008.8); excluding principal diagnosis of localized salmonella infection (003.21-003.24) and amebic abscess (006.3-006.6).

^b AGE “of undetermined etiology” (009.0 to 009.3), “Unspecified noninfectious AGE” (558.9), or “Diarrhea” (787.91).

^c In children under 5 years of age, 10 records that were codified with PrincD of non-typified AGE (6 with 558.9 and 4 with 009.0 or 009.3) had a specific SecD of Salmonella spp. and another 4 (3 with 558.9 and 1 with 009.0), had a SecD of Campylobacter jejuni.

^d Overall infectious specified AGE: PrincD of infectious AGE of typified etiology and non-typified AGE with SecD of infectious AGE.

The first, second, and third paragraphs of the Results section should be as follows:

Eight records in the Minimum Basic Data Set (MBDS) with a diagnosis of localized salmonella infection (003.21–003.24) and 4 with a diagnosis of amebic abscess (006.3–006.6) were excluded, leaving 22,998 records. A total of 5,012 cases of infectious AGE were identified through the principal diagnosis, including undetermined or cause-unspecified AGE and diarrheal syndromes with a specific secondary diagnosis of infectious AGE (Fig. 1). The total estimated cases of acute rotavirus gastroenteritis (ARGE) consisted of 1,640 records with a 008.61 diagnosis, to which we added another 17 after assigning the 008.61 code to cases with an original principal diagnosis coded as 009.0, 558.9, or 787.91, but which were linked to a secondary diagnosis coded as 008.61 (Fig. 1).

We calculated that 33% (1,657/5,012) of all hospital admissions due to cause-specific infectious AGE between 2003 and 2009 in CLM were caused by rotavirus. The median number of hospital discharges due to rotavirus was 203 (Interquartile range (IQR): 190–263) per year in children under 5 years of age, which represents 2% (1,623/85,042) of hospital admissions for any cause and 60% (1,623/2,682) of those caused by infectious AGE in this age group (Fig. 1 and Table 1). Salmonellosis accounted for 15% [(394+10)/2,682] and campylobacteriosis for 7% [(193+4)/2,682] of all hospitalizations coded as cause-specific infectious AGE in children under 5 (Fig. 1). Ninety-eight percent of rotavirus hospitalizations occurred in this age group, with 84% occurring in children under 2 y of age (Fig. 1 and Table 1). The frequency of concomitant AGE in children under 5 was 2%; the most common cause was adenovirus (70%), followed by *Campylobacter jejuni* (19%).

A total of 25 readmissions were due to “the same process” of ARGE, as defined in Methods section,¹⁹ with none occurring in 2008 or 2009. Only 5 readmissions due to different processes from the original diagnosis were documented; all occurred in different years. Mortality of infectious AGE requiring admission was 8‰ (38/5,012); no deaths were caused by rotavirus.

The second paragraph of the Discussion section should be as follows:

We found wide variability in the rate of RH under 5 y of age (144.27–395.53 per 10⁵), somewhat lower than that described for Spain as a whole between 2003–08 (105.31– 462.11 per 10⁵).²⁰ In fact, the prevalence of RH compared to that of total hospitalizations for typified or non-typified AGE in children under 5 was somewhat lower than the national prevalence rates (26.9% vs. 28.4%). In Europe, rotavirus represents 14% to 54% of all admissions for AGE in this group.^{4,6,21} This variability constitutes a limitation when making comparisons and is most likely due to differences in study design, coding methods, access to health care, disease management, data sources, coverage and representativeness of surveillance systems, and the years and geographic areas included. Moreover, rotavirus possesses significant genetic diversity that can cause changes in its antigenicity and pathogenic ability.²² Anyway, this observed variability, which was even further influenced by the introduction of the new vaccines,²³ results in different clinical effects over the years in various geographic areas.^{24–27}

The sixth paragraph of the Discussion section should be as follows:

This research was carried out from the MBDS, a nationwide database. This is a compulsory data source that is retrospectively constructed with every hospitalization episode in Spain. Many studies have been conducted from it. A major limitation is that MBDS is not intended for surveillance of infectious diseases. Although the main reason for hospital discharges has previously been used to assess the burden of disease, some studies show an underestimation when MBDS is used.^{2,35} In fact, 71% (12,503/17,415) of the records coded with a principal diagnosis of AGE correspond to non-typified AGE (54% under 5 years) (Fig. 1). The 558.9 code is usually used to encode non-typified diarrhea at discharge, even without knowing whether these cases are infectious. Similar results on incidence categorized by age group in ARGE and non-typified AGE (Table 1) described previously³⁶ suggest that many cases of non-typified AGE could be attributed to rotavirus, a hypothesis bolstered by the similarities observed in the seasonality of AGE, which is different when caused by *Salmonella* or *Campylobacter* than when due to rotavirus (Fig. 3). In addition, in 2007–09, cases of non-typified AGE fell by 22% in children under 5 ($p < 0.001$), a greater decrease than that of rotavirus. About 28% of ARGE is underdiagnosed through MBDS.³⁷ Besides, microbiological data depends on the diagnostic practices and availability of techniques in hospitals and MBDS does not collect cases from the emergency room. Finally, MBDS does not include the patterns of administered vaccines.

We apologize for any inconvenience caused.

2° A) ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POBLACIONAL PARA ESTIMAR LA EFECTIVIDAD DE ROTARIX Y ROTATEQ FRENTE A LA GEANOR

2° B) ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS CDS DEL CMBD EN LA DETECCIÓN DE GEANOR MEDIANTE ESTIMACIÓN DE SU VALIDEZ Y FIABILIDAD

“Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus”

Revista Española de Enfermedades Digestivas 2015

JCR Impact Factor 2015: 1.455. Category: Gastroenterology & Hepatology (67/79), quartile Q4

2° a) Diseño: Estudio de intervención cuasi-experimental antes-después.

Se comparan la población de los sujetos que durante la hospitalización adquieren GEANOR en todos los hospitales de Castilla-La Mancha en el trienio de comercialización 2007-2009 (después), frente al periodo precomercialización de las vacunas, 2003-2005 (antes); mediante asignación no aleatoria de ambos grupos. La magnitud del efecto del resultado se cuantifica en términos de efectividad mediante la RTI, ajustando por edad y sexo; a través de un modelo de regresión de poisson multivariable.

2° a) Diseño: Estudio analítico de tipo diagnóstico.

Se estima la validez interna (sensibilidad y especificidad), la seguridad diagnóstica (valores predictivos), los CPs y la fiabilidad del CMBD, usando como método de referencia la revisión manual de las historias clínicas con y sin los resultados de microbiología en el hospital de referencia de una provincia de Castilla-La Mancha.

ORIGINAL PAPERS

Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus

Olga Redondo-González

Research Support Unit. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Spain. Social and Cardiovascular Epidemiology Research Group. School of Medicine, Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. Spain

ABSTRACT

Introduction: Rotavirus is the principal cause of nosocomial acute gastroenteritis (NAGE) under 5 years of age. The objective is to evaluate the validity and reliability of the minimum basic data set (MBDS) in estimating the NAGE caused by rotavirus (NAGER) and to analyze any changes during the three years that the Rotarix® and Rotateq® vaccines were used in Spain.

Material and methods: A descriptive, retrospective study was carried out in the University Hospital of Guadalajara (UHG) (Spain) between 2003-2009 using the MBDS, positive microbiological results for rotavirus (PMRs), and medical histories. Three methods of estimation were used: 1) An ICD-9-CM code 008.61 in the secondary diagnosis fields (DIAG2) of MBDS; 2) method 1 and/or PMRs with a current or recent hospitalization; and 3) the reference method or method 2 contrasted with patient medical histories. The validity of methods 1 and 2 was determined –sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios (LRs)–, along with their agreement with method 3 (Kappa coefficient). In addition, the incidence rate ratio between the NAGER rate in 2007-2009 (commercialization period of both vaccines) was calculated with respect to 2003-2005 (pre-commercialization period).

Results: Method 1 identified 65 records with a DIAG2 of 008.61. Method 2 found 62 probable cases, and the reference method, 49 true cases. The sensitivity of the MBDS was 67 %, the positive predictive value was 51 %, and both negative LR (LR-) and reliability were moderate (LR- 0.33, Kappa coefficient 0.58). During 2007-2009, the NARGE decreased by 5 cases per 10³ hospitalizations and by 9 per 10⁴ days of hospitalization.

Method 2 overestimated both the decline in incidence by 2 per 10³ hospitalizations and the decreased risk per day of stay by 10 %. The MBDS found no differences between the two three-year periods, but, like method 2, showed an excellent level of diagnostic evidence (LR+ 67).

Conclusion: The MBDS taken together with microbiological results, is more exact, safer and more reliable than the MBDS alone in estimating NAGER; and more useful in ruling out it. Nevertheless, the MBDS alone may be used to estimate and compare such disease in contexts with different prevalences.

Key words: Rotavirus infections. Rotavirus vaccines. Gastroenteritis. Hospital infections. Medical registries. Spain.

ABBREVIATIONS

AGE: Acute gastroenteritis; NAGE: Nosocomial acute gastroenteritis; NAGER: Nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus; MBDS: Minimum basic data set; DIAG2: Secondary diagnosis fields; DIAG1: Principal diagnosis fields; UHG: Hospital Universitario de Guadalajara (Spain); PMRs: positive microbiology results for rotavirus; 95 % CI: 95 % confidence interval; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; IR: Incidence rate; LR: Likelihood ratio; IRR: Incidence rate ratio; IQR: Interquartile range.

Received: 30-09-2014

Accepted: 17-11-2014

Correspondence: Olga Redondo González. Research Support Unit. Hospital General La Mancha Centro. Avda. Constitución, 3. 13600 Alcázar de San Juan, Ciudad Real. Spain
e-mail: oredgon@gmail.com

Redondo-González O. Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:152-161.

INTRODUCTION

Nosocomial acute gastroenteritis (NAGE) caused by rotavirus (NAGER) occurs in 5 % in hospitalized children, leading to increased hospital stays and the use of extra hospital resources (1-3). Rotavirus is the main cause of NAGE in children under the age of 5 years (31-87 %) (4-7), with 70 % of cases occurring in children under 1 year of age (8). The seasonal pattern coincides with the winter peak of other pediatric viral infections (4), although this period is extended with respect to that of community-acquired rotavirus, starting in the autumn and finishing in the early spring (6).

NAGER becomes full blown after a 3-day incubation period (3). Twenty to forty percent of all cases are asymptomatic or subclinical (6), which, together with the great stability of rotavirus, contributes to contagion and the low efficacy of control measures (9). In Europe, nosocomial cases constitute 14-51 % of all rotavirus infections in children under 5, with an incidence of 0.1 to 2.8 per every 10³ hospital admissions (newborns: 4-7.3 per 10³). The additional costs for treating the infection can range from 367 to 1,837 euros per case (4-6,10-12). The differences in incidence between countries reflect the heterogeneity of studies conducted on this disease, making comparisons difficult (10,11,13,14). The same occurs between Spanish regions. Few studies have been carried out on NAGER in Spain (3,4,6,8). In Europe as a whole, the average incidence rate is around 4.6 per 10⁴ days of hospitalization (range: 0.1-6.8 per 10⁴), which lengthens the average hospital stay between 4 and 12 days (13). The attack rate of symptomatic rotavirus infection can reach up to 56 % in outbreak periods (14,15).

The Rotarix[®] and Rotateq[®] vaccines were first marketed in Spain in July, 2006, and February, 2007, respectively (4). At the time, they were not included in the Spanish vaccination schedule (16), nor were they added in 2013 (17) as they were not considered cost effective (18). However, given the morbidity of the disease and the increased burden on the healthcare system, vaccination is generally recommended (19). The new vaccines are considered safe, with a 5-10 times lower risk of intussusception (20) than that associated with Rotashield[®] in the past. With a universal vaccination program and assuming 90 % coverage, it is estimated that up to 58 % of NAGER cases in Spain could be avoided over a 5-year period (21).

The recording of rotavirus in hospital information systems has been described as highly deficient (5), partly due to the elevated incidence of asymptomatic cases of NAGER (22). Furthermore, the attack rate of the disease after discharge may be as high as 16 %, and if these cases are mild or asymptomatic, they generally remain unreported. Nevertheless, the minimum basic data set (MBDS) and other similar tools have been used to assess the incidence of NAGER (8,10). It is uncertain whether the secondary diagnoses fields (DIAG2) in the MBDS constitute a valid

method for identifying the disease, as they give no information of the time between hospitalization and onset; moreover, some microbiological diagnostic results are administered after hospital discharge. In a similar vein, the MBDS contains cases categorized as the principal diagnosis field (DIAG1), which in reality correspond to infections acquired during a prior hospitalization. Likewise, the consistency of DIAG2 in always giving equivalent results (diagnostic agreement) has not been determined. Although the code system is well-established, variability still arises due to the different experience of those doing the actual coding and how the clinicians filled out medical histories at discharge.

The main objective of this study is to assess the validity and reliability of the DIAG2 of the MBDS in estimating NAGER. Also, to analyze any possible changes in incidence during the first three-year period that the new vaccines against rotavirus were commercially available in Spain.

MATERIAL AND METHODS

This is a descriptive, retrospective study carried out at the Hospital Universitario de Guadalajara (UHG, Spain) between 2003 and 2009. Three data sources were used:

1. *The MBDS of the UHG*: The mandatory registry for hospital discharges for any reason in the pediatric and neonatal wards.
2. *The computerized Modulab[®] registry of the Microbiology laboratory of the UHG*: Positive microbiology results for rotavirus (PMRs) found with a rapid and simultaneous detection immunochromatographic kit for rotavirus and adenovirus (*VIKIA Rota-Adeno[®], bioMérieux*). This method has a reproducibility of 100 %, a sensitivity of 92 % (95 % confidence interval (95 % CI) 84-99 %), and a specificity of 91 % (95% CI 78-100 %). Its positive predictive value (PPV) is 96 % (90-100 %) whereas its negative predictive value (NPV) is 83 % (67-98 %).
3. *Medical histories from the central archives of the UHG, of the probable and possible nosocomial cases as defined below in methods 2 and 3, respectively.*

This project was approved by the hospital's Ethics Committee for Clinical Research of Guadalajara (Spain).

Definition of the variable of interest and the estimation methods

NAGER was defined as "the development of symptoms 72 hours after hospital admission and up to 72 hours after discharge" (3). The estimation methods were defined according to the following data selection criteria:

1. *Method 1*: Registry entries with a code of The International Classification of Diseases, Ninth Revision,

Clinical Modification (ICD9-CM) 008.61 (rotavirus) in any of the DIAG2 of the MBDS, where the DIAG1 field was something other than 558.9 (unspecified AGE), 787.03 (vomiting), or 787.91 (diarrhea).

2. *Method 2*: Method 1 combined with PMRs coinciding with a current or recent hospitalization (within the last 3 days) according to the MBDS. The PMRs were joined with the MBDS, using the medical history numbers of patients as the crossover tool. We searched for codes of 008.61, 558.9, 787.03, 787.91, or 780.06 (fever) in the DIAG1 or the DIAG2 coinciding with a PMR.

Probable nosocomial cases were defined as episodes (registry entries) in the MBDS with:

- A DIAG1 other than 008.61 and a DIAG2 of 008.61 without PMR.
 - A DIAG1 other than 008.61 and a DIAG2 of 008.61, 558.9, 787.03, or 787.91 with PMR 72 hours after hospitalization or within the first 72 hours after discharge. Also, as an exception, newborns with PMR occurring \leq 72 hours after hospitalization.
 - A DIAG1 of 008.61, 558.9, 787.03, or 787.91 and previous hospitalization with a DIAG1 other than 008.61 and a discharge within 72 hours preceding the second admission, besides a PMR from 72 hours after the first hospitalization or during the second.
3. *Method 3* (reference or “clinical method”): Method 2 contrasted with patient medical histories. To find *true nosocomial cases*, we reviewed not only the medical histories of those cases categorized by method 2 as *probable nosocomial cases*, but also those of the *possible nosocomial cases*, that is, registries with a DIAG1 of 008.61, 558.9, 787.3, or 787.91 and a prior hospitalization with a DIAG1 other than 008.61 without PMRs. A data collection sheet based on one used in a prior study on NAGER (6) was elaborated to this end.

Cases that were ruled out as being *true nosocomial cases* were categorized as *false nosocomial cases* or as community-acquired cases, both of which would be false positives according to method 2.

Statistical analysis

Frequency indicators were calculated for NAGER cases in the pediatric and neonatal wards, globally and by department, by age group, by year of study period, and by the two three-year periods (2003-2005 and 2007-2009), with their corresponding 95 % CI, with each method described. Prior to calculating incidence rates (IRs), lengths of hospital stays were previously estimated.

We then determined the sensitivity and specificity (internal validity) for methods 1 and 2, along with exter-

nal validity: The PPVs and NPVs (performance or safety) and positive and negative LR (LHR+ and LHR-) (plausibility). In addition, Chamberlain’s percentage of positive agreement (% PA) was calculated (23). We lastly estimated the kappa index values to determine the *agreement* of methods 1 and 2 with regard to the clinical method, using the Altman scale (24) in interpreting the data thus obtained.

The seasonal pattern was described by means of the monthly distribution of the number of cases. To compare the prevalence of the disease among different pediatric age groups, three-year study periods, and estimation methods, the chi-square test was used. We compared the IR of NAGER in the three-year study period when Rotarix® and RotaTeq® were simultaneously available in Spain (2007-2009) with the previous three-year period (2003-2005), by calculating the incidence rate ratios (IRRs) with each method. The year 2006 was considered to be a transitional period, as only Rotarix® was then commercially available in Spain.

All analyses were carried out with SPSS 15.0 software and the Epi Info™ 7 application for Windows. A p value of 0.05 indicated statistical significance.

RESULTS

Between 2003 and 2009, a total of 9,602 children were hospitalized for any reason in the UHG, 21 % in the neonatal ward. A DIAG1 of 008.61 appeared for 381 of the children hospitalized, with another 65 admissions listing it as a DIAG2 (Fig. 1). According to method 1, seven of every 10³ children hospitalized at the UHG in the 2003-2009 period had acquired NAGER, with a prevalence 6 ‰ higher in neonatal patients than in pediatric patients (Table I).

No registry entries coded as 780.06 appeared as a DIAG1 or DIAG2 concomitantly with PMR. Two of the 65 entries in the MBDS with a DIAG2 of 008.61, both for pediatric admissions, had no PMRs. We found 37 registry entries with a DIAG1 other than 008.61 with PMR 72 hours after hospitalization, 36 with a DIAG2 of 008.61, and 1 with a DIAG2 of 558.9, belonging to a pediatric patient (Fig. 1). Of the 36 patients with a DIAG2 of 008.61, 2 of the 23 entries coming from the pediatric ward corresponded to the same patient, but they were episodes from different years. In addition, we found 5 entries with a DIAG2 of 008.61 that corresponded to newborns with PMRs obtained \leq 72 hours after hospitalization. Furthermore, there were 16 entries with a DIAG1 of 008.61 and 2 with a DIAG1 of 558.9, all with PMRs and a prior hospitalization for a DIAG1 other than rotavirus, who had been discharged in the previous 72 hours, all from the pediatric ward (Fig. 1). The final tally of *probable nosocomial cases* was 62, all of which were under 5 years of age and 18 of which were neonatal patients. According to method 2, seven of every 10³ children hospitalized between 2003 and 2009 had acquired NAGER, with a prevalence a 3 ‰ higher in neonatal patients (Table I).

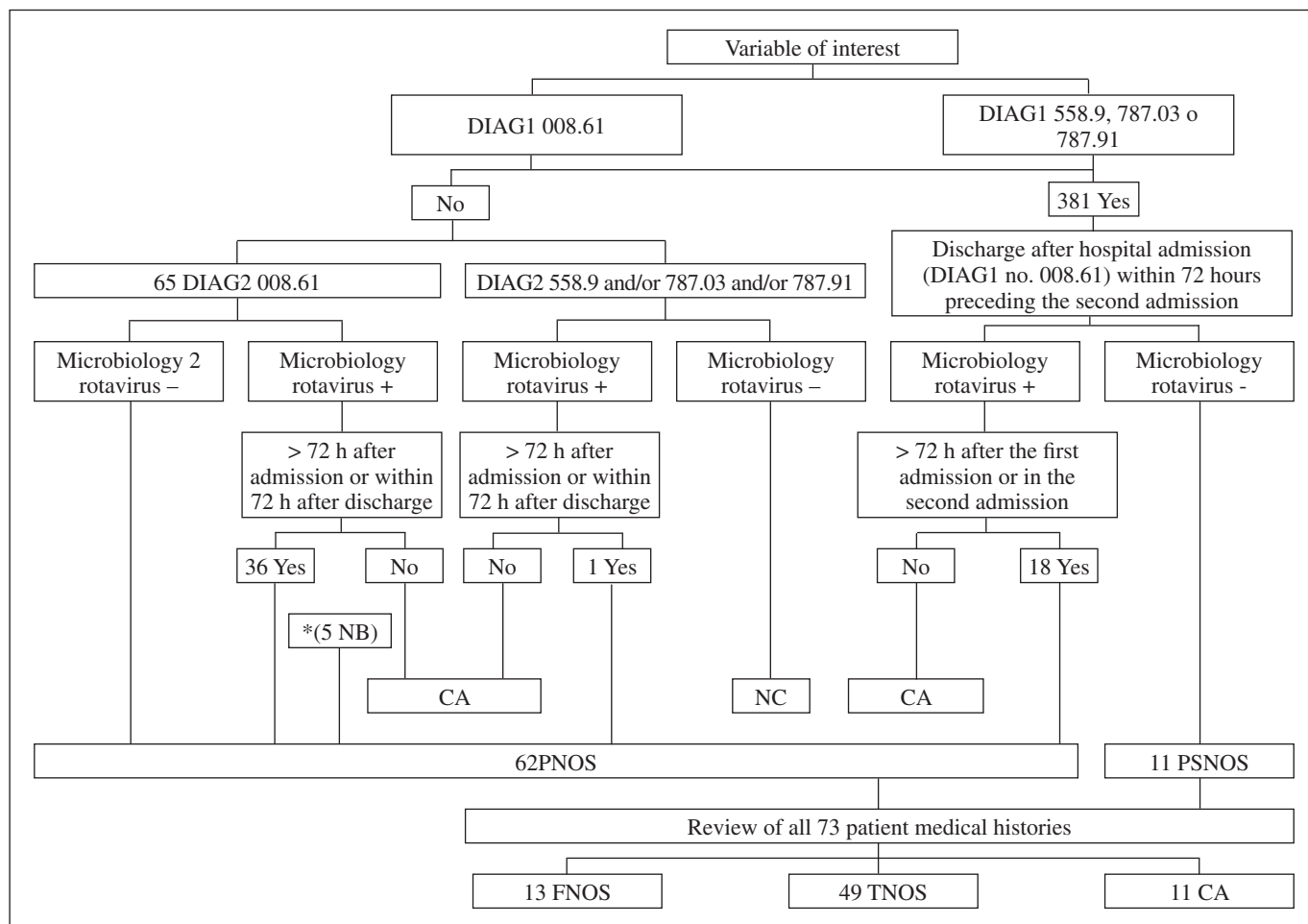


Fig. 1. Definition and number of NAGER cases in the Pediatric and Neonatal wards, applying the three estimation methods. UHG, 2003-2009 (NAGER: Nosocomial acute gastroenteritis due to rotavirus; UHG: Hospital Universitario de Guadalajara (Spain); DIAG1: Principal diagnosis field (cause of hospital admission); MBDS: Minimum basic data set; DIAG2: Secondary diagnosis fields. CIE9-MC CODES: 008.61 (rotavirus), 558.9 (unspecified AGE), 787.03 (vomiting), 787.91 (diarrhea); PNOS: Probable nosocomial cases; PSNOS: Possible nosocomial cases (less probable); CA: Community-acquired; NC: Not classifiable (not applicable for rotavirus); TNOS: True nosocomial cases; FNOS: False nosocomial cases (coding errors or infectious AGE not caused by rotavirus). *Exception: Newborns (NB) with positive microbiology results occurring ≤ 72 hours after hospitalization were included).

Table I. Overall mean prevalence and incidence of NAGER, according to method used and by ward. UHG, 2003-2009*

| | | % (N.º of cases) ^a | CI (per 10 ³) ^b ; IR | IRR (per 10 ⁴); IR |
|---------------------------------|------------|-------------------------------|---|--------------------------------|
| MBDS (DIAG2 008.61) | Total | 6.7 (65) | 6.90 (5.11-8.22) | 17.08 (6.49-27.67) |
| | Pediatrics | 5.5 (42) | 5.28 (4.05-6.42) | 18.95 (8.36-29.54) |
| | Neonatal | 11.4 (23) | 3.42 (0-20.00) | 14.43 (3.84-25.02) |
| CMBD and micro | Total | 6.5 (62) | 4.14 (4.04-9.27) | 11.47 (2.29-20.65) |
| | Pediatrics | 5.8 (44) | 4.36 (4.06-6.31) | 19.85 (10.67-29.03) |
| | Neonatal | 9.0 (18) | 3.42 (0-18.10) | 11.29 (2.11-20.47) |
| MBDS, micro, and MH (reference) | Total | 5.1 (49) | 4.14 (2.69-7.77) | 11.07 (6.18-19.93) |
| | Pediatrics | 4.1 (31) | 3.49 (1.33-4.48) | 13.98 (5.12-22.84) |
| | Neonatal | 9.0 (18) | 3.42 (0-18.10) | 11.29 (2.43-20.15) |

*NAGER: Nosocomial acute gastroenteritis due to rotavirus; CI: (Cumulative) incidence; IR: Interquartile range; MBDS: Minimum basic data set; DIAG2: Secondary diagnosis fields; micro: Microbiology lab data base; MH: Medical histories. ^aNumber of hospitalizations 2003-2009: 9,602 (Pediatrics 7,591; Neonatal 2,011). ^bOverall mean accumulated incidence (cases per 10³ hospitalizations/year). ^cOverall mean incidence rates (cases per 10⁴ stays/year).

We identified 11 entries with a DIAG1 of 008.61, 558.9, 787.3, or 787.91 who had been discharged within 72 hours prior to being readmitted, but without PMRs; these were classified as *possible nosocomial cases* and were added to the 62 *probable nosocomial cases* (Fig. 1). In total, 73 medical records were reviewed. The 2 *probable nosocomial cases* with a DIAG2 of 008.61 and no PMR turned out to be coding errors and were reclassified as *false nosocomial cases*. Of the 37 entries in the MBDS with a DIAG1 other than 008.61 and PMRs 72 hours after hospitalization, 6 turned out to have been community-acquired and 31, including all the neonatal cases, were *true nosocomial cases*. The 5 newborns with PMRs obtained ≤ 72 hours after hospitalization were also *true nosocomial cases*.

Of the 18 hospitalizations for a DIAG1 of 008.61 or 558.9, with PMRs and a prior hospitalization for a DIAG1 other than rotavirus, and with a discharge in the previous 72 hours, 5 turned out to have been community-acquired (of those, the 2 categorized as 558.9) while 13 were *true nosocomial cases*. The 11 cases thought to be *possible nosocomial cases* all had medical histories that were incompatible with NAGER and were thus classified as *false nosocomial cases*. We were thus able to categorize 67.1 % (n = 49) of the medical histories reviewed as *true nosocomial cases* (Fig. 1). Of these, 36.7% (n = 18) occurred in neonates (Table I). Overall, 51 % of these *true nosocomial cases* occurred in male patients, 90 % (n = 44) occurred under the age of 2, a 35 % (n = 17) occurred in newborns; and 30 % (n = 15, all pediatric patients) had been discharged within the previous 72 hours. According to the reference method, 5 of every 10³ children hospitalized in the 2003-2009 period had contracted NAGER in hospital, with a 5 % higher prevalence in neonatal patients (Table I) and a

post-discharge attack rate of 2 ‰. A statistically significant difference was observed between the calculation method used and the prevalence of NAGER (p = 0.001).

The sensitivity and PPV of method 1 in detecting NAGER were 67 % and 51 %, respectively, while for method 2 they were 100 % and 79 %, respectively. The LR+ and LR- of method 1 were 67 and 0.33, respectively, in contrast with 100 and 0 for method 2. The degree of positive agreement with respect to the reference method was 52 % greater for method 2 (Table II). The reliability of the MBDS was greater when contrasted with the microbiology results (kappa indices of 0.58 vs. 0.88) (Table II).

For neonatal patients, the mean age of children with NAGER was 0 days (minimum = 0, maximum = 29) while for pediatric patients it was 10 months (minimum = 1, maximum = 89). The cumulative percentage in children under 1 year of age was 75.5 %, with a greater incidence between 7 and 11 months (Fig. 2). The illness was significantly associated with age, with children under 2 years of age having a 9-fold risk of infection by rotavirus compared to children being 2 and over (p < 0.001). The main reason for hospitalization in neonatal patients was "preterm or prematurely born newborn" (73 %) while for pediatric patients it was for bronchiolitis/bronchospasms (32 %) and lower respiratory tract infections (19 %).

Cases of NAGER followed a seasonal pattern similar to that of AGE caused by community-acquired rotavirus, with higher peaks in the second half of autumn and the first half of winter (November-January), when a little over half of all the annual cases occurred, along with other minor peaks in spring (Fig. 3). The greatest amount of cases occurred in November. There were also summer outbreaks in 2005 and 2007.

Table II. Validity and reliability of methods 1 and 2 in estimating NAGER, with respect to method 3 or reference. UHG, 2003-2009*

| | | Method 1 (DIAG2 008.61 in the MBDS) | Method 2 (Method 1 and PMRs) |
|---|-----|--|---------------------------------|
| <i>Diagnostic accuracy</i> | | | |
| Internal validity (or exactitude) | S | 0.67 (33/49) | 1.00 (49/49) |
| | Sp | 0.99 (9.521/9.553) | 0.99 (9540/9553) |
| External validity | PPV | 0.51 (33/65) | 0.79 (49/62) |
| | NPV | 0.99 (9.521/9.537) | 0.99 (9.540/9.540) |
| Plausibility | LR+ | 67 [0.67/(1-0.99)] | 100 [1/(1-0.99)] |
| | LR- | 0.33 [(1-0.67)/0.99] | 0 [(1-1)/0.99] |
| <i>Diagnostic agreement</i> | | | |
| Chamberlain's positive agreement ^a | | 0.41 (33/(33+16+32)) | 0.93 [49/(13+49)] |
| Reliability (or consistency) ^b | | 0.58 ^c | 0.88 ^c |

*NAGER: Nosocomial acute gastroenteritis due to rotavirus; UHG: University Hospital of Guadalajara; micro: Positive microbiology results for rotavirus; S: Sensitivity; Sp: Specificity; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; LR+ and LR-: Positive and negative likelihood, respectively. ^aPercentage of positive agreement between methods = TPx100 / (TP + FP + FN). TP: True positives; FP: False positives; FN: False negatives. ^bCohen's kappa coefficient. ^cp < 0.001.

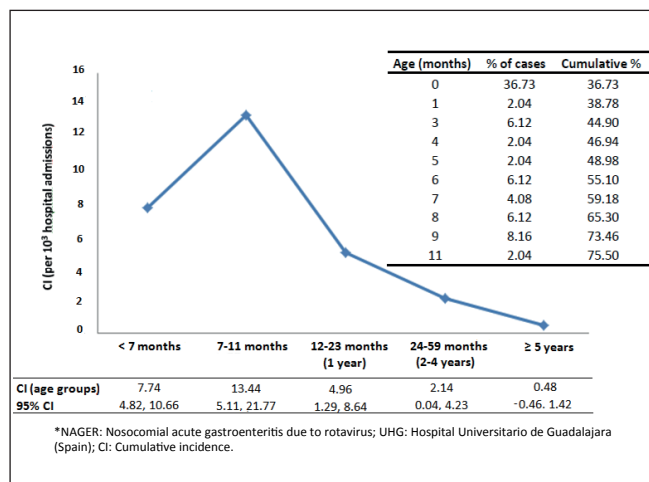


Fig. 2. Incidence (per 10³ hospitalizations) of NAGER by age groups in the Pediatric and Neonatal wards. UHG, 2003-2009*.

Between 2003 and 2009, the mean number of NAGER cases was 4.14 per 10³ hospitalizations per year (Table I). The incidence rate was similar when calculated with method 2, and was much higher when calculated with method 1. The difference between methods 1 and 2 with respect to the reference method was found mostly in pediatric cases, where the two methods estimated 2 and 1 cases more per 10³ hospitalizations/year, respectively, than the reference method (Table I). By the reference method, incidence reached 2 maximum peaks, one in 2004 and another lesser peak in 2007. Incidence decreased in 2008 and again, albeit not significantly, in 2009 (Fig. 4). The annual incidence distribution reflects a similarity among the different methods for assessing seasonal evolution (Fig. 4). The mean hospital stay for all hospitalizations in 2003-2009 was 4 days (interquartile range [IQR]= 3.7-4.3): Three (2.5-3.4) for pediatric cases and 7.9 (7.3-8.5) for neonates.

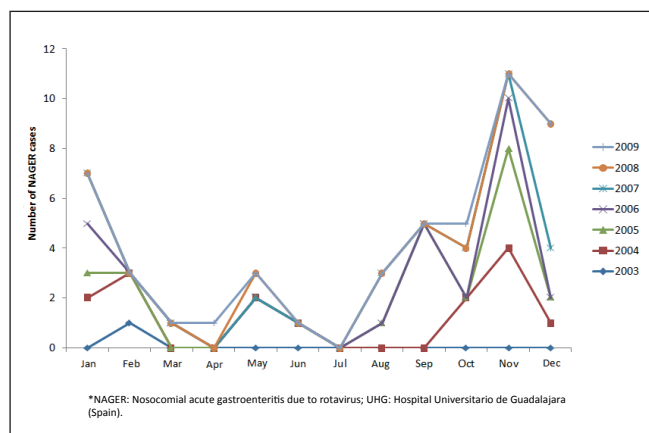


Fig. 3. Seasonal distribution of the number of NAGER cases per year of study period. UHG, 2003-2009*.

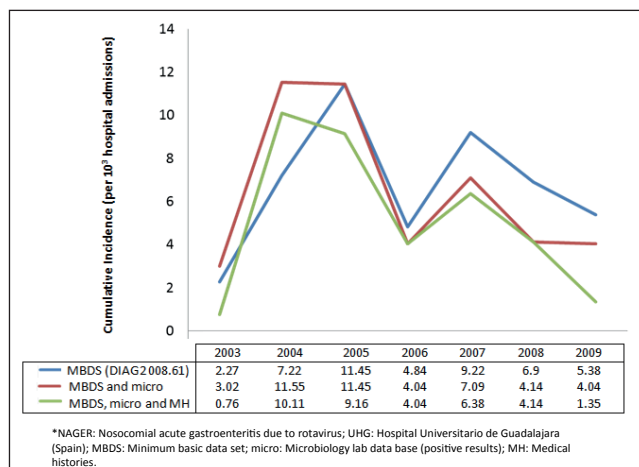


Fig. 4. Yearly distribution of NAGER incidence (per 10³ hospitalizations) in the Pediatric and Neonatal wards, by estimation method. UHG, 2003-2009*.

For patients with NAGER, it was 9 days (IQR = 5-20): 7 (4-9) for pediatric cases and 25 (16-37.3) for neonates. In premature infants, it was 29 days (IQR = 20-39; minimum = 15, maximum = 44).

In the period between 2007 and 2009 there was an overall decrease of 5 cases for every 10³ hospitalizations (approx. 2.8 % less frequent) with respect to the 2003-2005 period (p < 0.001). When measured with method 2, this decrease was even greater, at 3.6 % (p < 0.001) (Table III). In contrast, no significant differences between the two three-year periods were observed when calculated with method 1 (p = 0.33). When the reference method was used, the IRR went down by 9 cases for every 10⁴ days of hospital stay (IRR_{2007-2009/2003-2005} = 0.55; 95 % CI 0.54-0.56; p < 0.001). The IRR between the two three-year periods with method 2 was 0.45 (95 % CI 0.44-0.46); when measured with the MBDS, it was 1.08 (95 % CI 1.06-1.10) (Table III).

DISCUSSION

The DIAG2 taken from the MBDS detected 67 % of NAGER cases during the 2003-2009 period, with a safety of 51 % and a moderate power of agreement with respect to the clinical method. In contrast, the MBDS taken together with microbiology results produced maximum detection, with a 28 % higher safety and very good agreement. Although both methods showed an excellent level of diagnostic evidence (LR+ > 10), method 1 was only moderately effective for ruling out the illness (LR- = 0.33) when it was not detected. Throughout the study period, the mean incidence of NAGER showed high variability, with a range of 2.7-7.8 cases per 10³ hospitalizations/year. This was also true for the mean IR, which ranged from 7.0 to 77.7 cases for every 10⁴ days of hospital stay. The disease was

Table III. Mean prevalence, incidence, and incidence rate of NAGER by three-year study period, according to estimation method. UHG, 2003-2005 and 2007-2009*

| Method | 2003-2005 | | | 2007-2009 | | |
|---------------------|---------------------|---|---|---------------------|---|---|
| | %o (n) ^a | CI (per 10 ³) ^b ; IR | IR (per 10 ⁴) ^c ; IR | %o (n) ^a | CI (per 10 ³) ^b ; IR | TI (per 10 ⁴) ^c ; IR |
| MBDS (DIAG2 008.61) | 7.0 (28) | 7.22 (4.74-9.34) | 17.08 (11.17-21.20) | 7.1 (31) | 6.90 (6.14-8.06) | 18.45 (16.87-22.10) |
| MBDS and micro | 8.7 (35) | 11.45 (7.24-11.50) | 25.31 (16.16-26.32) | 5.1 (22) | 4.14 (4.09-5.62) | 11.47 (11.27-15.64) |
| MBDS, micro, and MH | 6.7 (27) | 9.16 (4.96-9.63) | 20.25 (12.0-22.08) | 3.9 (17) | 4.14 (2.74-5.26) | 11.07 (7.45-14.45) |

*NAGER: Nosocomial acute gastroenteritis due to rotavirus; UHG: University Hospital of Guadalajara (Spain); CI: Cumulative incidence; IR: Interquartile range; MBDS: Minimum basic data set; DIAG2: Secondary diagnosis fields; micro: Microbiology lab data base; MH: Medical histories. ^aNumber of hospitalizations during the period 2003-2005: 4,018. Number of hospitalizations during the period 2007-2009: 4,345. ^bMean three-year cumulative incidence: Cases per 10³ hospitalizations/year. ^cMean three-year interquartile range: Cases per 10⁴ hospital stays/year.

56 % more frequent in neonatal than in pediatric patients. On average, the hospital stay for children who contracted NAGER in the hospital was 4 days longer in pediatric cases and 17 days more for neonates. In the 2007-2009 period, the illness was almost 2 times less prevalent compared to 2003-2005, with the risk of contracting the illness per day of hospital stay decreasing almost by half. While in the three-year period in which privately funded vaccines were available, the number of cases/year showed a decrease of 55 %, universal vaccination programs in Europe in the same time period showed a prevention of up to 72 % of cases/year (25).

The selected study period was selected for convenience, to evaluate the efficacy of vaccines before 2010, when the Spanish Agency for Medicines and Health Products interrupted the supply of Rotarix[®] and Rotateq[®] because of the detection of porcine circovirus in March and June of that year, respectively (18). Maximum vaccine coverage, despite the fact that the vaccines were not subsidized by the Spanish healthcare system, would have thus occurred when the drugs were first made available, from 2007 to 2009, a time when pediatricians were recommending the health benefits of vaccination during well child visits, thereby promoting their commercialization. Although in November, 2010, Rotateq[®] was re-released into the market, Rotarix[®] is still unavailable in Spain (17). We then decided to compare the 2007-2009 period with an immediately preceding period of equal length, leaving out the year 2006, as explained above in the methods section.

Overall, the MBDS *per se* overestimated the incidence by 3 cases for every 10³ hospitalizations and the mean IR by 6 cases for every 10⁴ days of hospital stay. Besides, it did not detect the decrease during the 2007-2009 period. Together with microbiology results, the MBDS did indicate this decrease, although it overestimated it by 2 cases per 10³, as well as the decrease in risk per day of hospital stay by 10 %. It is difficult to compare the incidence found in other Spanish studies due to the heterogeneity in the designs and methodologies used (3,4,6,8). In this context, the variability of the assessment methods would be an important source of error (26). Furthermore, the majority of previous studies have been retrospective, which suppos-

es a lack of follow-up in the 72 hours after discharge and the exclusion of mild or asymptomatic cases (4,8,10). Previous studies based solely on hospital discharge data with the specific code of CIE-9-MC 008.61 have been shown to underestimate the real burden of the disease (4). To evaluate the validity and reliability of the MBDS, we took the patients' medical histories as a reference, as they contain more complete information on patient hospitalizations and, together with the PMRs, they offer more accurate data. The fact is, as mentioned above, that almost a third of identified as *true nosocomial cases* had been discharged less than 72 hours before being readmitted with NAGER as their DIAG1; that is, the disease became symptomatic after the first discharge.

The difficulty in comparing different studies in this field is an even greater challenge in the European context, with discrepancies among public health systems and different epidemiological patterns (5,10). The changes observed between the two three-year periods under study, as well as any comparisons made between national and international results must be taken with caution given the low number of cases of NAGER and the low statistical power of the sample.

The UHG was an ideal place to carry out this study because its microbiology lab is a place of reference throughout the region. Feces sample collection to check for rotavirus in children is routinely carried out if there is any suspicion of AGE whenever any symptoms of the disease are observed. Because of this, the date of the microbiology results was taken to be the start of symptomatic AGE in order to estimate *probable nosocomial cases*, *possible nosocomial cases*, and *true nosocomial cases* (Fig. 1). For those entries with PMRs within the first 72 hours after hospitalization, a community origin was assigned. Nevertheless, a PMR after this period did not necessarily indicate a nosocomial origin since there is sometimes a time lapse between the start of symptoms and a PMR. These cases were thus defined as *probable nosocomial cases*. Those in which a PMR was obtained within 72 hours of discharge were considered to be nosocomial, but even after this period, we could not entirely rule out a nosocomial origin since in cases with mild symptoms, outpatient feces

sampling may be delayed or not performed. In order not to lose these cases, we reviewed all medical histories with PMRs obtained up to one month after hospital discharge with a DIAG2 of 00.861, and/or 558.9, and/or 787.03, and/or 787.91. As mentioned above, we identified 37 cases with PMRs on the third day after discharge, 36 with a DIAG2 of 008.61 and one with a DIAG2 of 558.9 (Fig. 1). In one month follow-up of hospitalizations due to rotavirus, readmitted patients usually are within three days after the initial discharge (27). Still, this would not have identified mild or asymptomatic cases after discharge with no DIAG2 entries of 558.9, and/or 787.03, and/or 787.91, and/or without microbiology sample collection. This has prompted a call to include in future a new label of “present on admission” (POA), which would accompany each diagnostic code to differentiate diagnoses made at the time of hospital admission (POA = Y, yes) from those appearing during the actual hospital stay (POA = N, no).

The mean incidence of NAGER calculated through the DIAG2, namely 6.90 per 10^3 , is higher than the national average (obtained by the same means) of 4.50 per 10^3 (8). Although the reliability of the MBDS is only moderate, this comparison reveals a high incidence of NAGER in the UHG. Moreover, the mean IR of 11.07 per 10^4 (IR: 7-77.72) obtained with the clinical method is double that described for Western Europe, which is 4.6 per 10^4 (range: 0-6.8 per 10^4) (13). Indeed, the mean IR reported for Europe as a whole is similar to those reported in prospective studies (1,11). In this context, the incidence observed in the UHG of 4.14 per 10^3 is quite low if we compare it with prospective studies carried out in Spain (3,6,28). This difference may be due to the aforementioned loss of mild or asymptomatic cases, especially in the absence of follow-up period, as well as to the loss of symptomatic cases that remain unclassified as such in the MBDS because they were not properly entered in the medical histories or for lack of microbiology results. This could be a possible source of selection bias in our study. Even in prospective studies which only record results of symptomatic infection, the observed prevalence is higher than in our study (3). Taking these considerations into account, the main limitation of this study is the type of information in the MBDS. Indeed, it has been estimated that post-discharge appearance of NAGER occurs in up to 11 cases for every 10^3 hospitalizations (29). Even so, it would be necessary to perform feces analyses both before and after discharge to identify asymptomatic cases (30).

In addition to all the aforementioned, and with respect to the difficulty in making comparisons, it must be remembered that the incidence is influenced by the seasonal period followed (epidemic season vs. complete year) and the age range of the patients (14). Surveillance studies have determined a combined incidence of NAGER that can reach up to 8.1 cases during epidemic months (95 % CI 6.4-9.9) (31).

The use of medical histories as a reference also presents several limitations such as *interviewer bias*. The form in

which each clinic records the beginning and the course of digestive symptoms in each patient's medical history may differ depending on his or her particular interest the pathology observed or the severity of its evolution. For this reason, we chose to also review the nursing records, in which the number and consistency of stools is recorded with greater accuracy, as is the presence of vomiting. Further, as the medical records were all reviewed by the same person, interobserver agreement could thus not be calculated, which could produce observer bias (erroneous differential classification of disease). We attempted to minimize this by elaborating a systemized data collection form. But this same error could occur in the process of codification, depending on the experience of those applying the disease codes.

To date, no studies have specifically evaluated the efficacy of the MBDS as a surveillance system for NAGER, although it has been used to monitor other nosocomial infections such as surgical site infections, catheter-associated urinary tract infection, central line-associated bloodstream infection, ventilator-associated pneumonia/events, postprocedure pneumonia, as well as infections caused by bacteria associated with hospital health care (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile*) (32). It has also been used to determine the prevalence of nosocomial infections (33) and its agreement with other data sources in detecting cancer (34), emergency pathologies (35), postoperative risk factors and secondary effects (36), cerebrovascular trauma (37), and surgical mortality (38) have been assessed. As in our study, other researchers have found a moderate sensitivity and high specificity of the MBDS in detecting *Clostridium difficile* and surgical site infection (32). Due to the low incidence of hospital infection, the PPV of registries like the MBDS are probably low.

This is also the first published analysis of the effects of the commercialization of both vaccines against rotavirus on NAGER incidence in Spain. In countries with a nationwide immunization schedule, the indirect benefits on the non-vaccinated public have previously been demonstrated (39,40), albeit not at the intrahospital level. Nevertheless, the decrease observed in the three-year study period after the vaccines had been made available may be due to herd immunity as well as to the “*hand washing program*” promoted by the UHG since 2008, a strategy that has proven effective in lowering the communicability of the virus within the hospital, which is found on the hands of 77 % of hospital health workers (5,41). Still, only 37 % of NAGER cases that we identified had actually been isolated, all of them in neonatal patients. Other researchers have estimated that the disease is isolated only in 50 % of patients (14).

This study has analyzed for the first time the validity and reliability of the DIAG2 of the MBDS in estimating NAGER. The clinical method ruled out 25 % of the cases categorized by this system. The MBDS, taken together with microbiology results, equivalent to the Microbiology

Information System, is more exact, safer and more reliable than the MBDS alone in estimating NAGER; and better at ruling out it. Nevertheless, because it offers a high level of diagnostic evidence, method 1 may be used to estimate nosocomial infection in contexts with various prevalences, always with caution. In this sense, future studies with larger sample sizes should be undertaken to bolster these findings. We should raise awareness among healthcare professionals about the importance of proper recording of clinical variables to improve the coding in Healthcare Information Systems. If we cannot validly and efficiently assess the quality of care, it will be impossible to design strategies to improve monitoring and control of nosocomial infections. The implementation of a specific code to register this pathology in the MBSD would be an important step forward in this regard.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank Antonio Clemente of the healthcare information department of the UHG Hospital Admissions and Documentation Service for allowing me to access to the MBDS and for his helpful explanations. I am also grateful to Carmen Gimeno of the UHG Microbiology Lab for extracting the positive results for AGE caused by rotavirus during the study period. Thanks are also due to my colleagues in the Research Unit at the La Mancha Centro Hospital for assisting with the final revision of this manuscript. Finally, I would like to thank the technicians at the Central Archives of the UHG, who provided me with the medical histories necessary for carrying out this research as well as the MBDS coders at the UHG for their help in responding to my questions.

REFERENCES

- Verhagen P, Moore D, Manges A, Quach C. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in a Canadian paediatric hospital: Incidence, disease burden and patients affected. *J Hosp Infect* 2011;79:59-63.
- Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, Asensi-Botet F, Hernández-Marco R, Correcher-Medina P, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain: A multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:23-7.
- Román Riechmann E, Wilhelm de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, García García ML, Sánchez-Fauquier A. Nosocomial gastroenteritis and asymptomatic rotavirus and astrovirus infection in hospitalized children. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:337-43.
- Hernández Pezzi G, Varela Martínez MC. Vigilancia epidemiológica de las gastroenteritis agudas víricas. Laia Alemany Vilches L, Moraga Llop F, García Jiménez S. En: Bellido Blasco JB, coordinador. 6ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. EMISA 2007;7:65-77.
- Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Supl.):S12-21.
- Gutiérrez Gimeno MV. Gastroenteritis aguda por rotavirus en población infantil ingresada en unidades de lactantes de Valencia; 2009 [Internet]. [Acceso: 24 febrero 2013]. Disponible en: <http://rodrigo.uv.es/handle/10550/15899>
- Puac E, Cwikla S, Piasecka-Twaróg M. Analysis of norovirus and rotavirus infections of patients hospitalized in the General Specialist Hospital in Lublin. Retrospective studies. *Med Dosw Mikrobiol* 2013;65:57-64.
- Gil-Prieto R, San Martín M, de Andrés AL, Álvaro-Meca A, González A, de Miguel AG. Hospital-acquired rotavirus infections in Spain over a ten-year period (1998-2007). *Hum Vaccin* 2009;5:748-53.
- Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
- The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134:908-16.
- Stefkovicová M, Simurka P, Juracková L, Hudecková H, Mad'ar R. Nosocomial rotaviral gastroenteritis in paediatric departments. *Cent Eur J Public Health* 2008;16:12-6.
- Bentama I, Soussi I, Ghanimi Z, Riane S, Tligui H, Mdaghri Alaoui A, et al. Epidemic of nosocomial infection by rotavirus in a neonatology service. *Rev Med Brux* 2012;33:519-24.
- Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: A scoping review. *BMC Infect Dis* 2012;12:62.
- Forster J, Guarino A, Parez N, Moraga F, Román E, Mory O, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009;123:e393-e400.
- Bentama I, Soussi I, Ghanimi Z, Riane S, Tligui H, Mdaghri Alaoui A, et al. Epidemic of nosocomial infection by rotavirus in a neonatology service. *Rev Med Brux* 2012;33:519-24.
- Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de Vacunaciones recomendado (2007). [Internet] [Acceso 20 abril 2012]. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
- Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil (2013). [Internet] [Acceso 23 abril 2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/21.03210313201619746.pdf>
- Imaz Iglesia I, Cornejo Gutiérrez AM, Rubio González B, González Enríquez J. Análisis coste-utilidad de la introducción de la vacunación universal frente al rotavirus en España. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid; 2011.
- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. *An Pediatr* 2013;78:59.e1-27.
- Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, et al. Rotavirus vaccination in Europe: Drivers and barriers. *Lancet Infect Dis* 2014;14:416-25.
- Diez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, Betegón L, LARGERON N, Trichard M. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health* 2010;10:469.
- Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002;50:13-7.
- Carrasco JL, Jover L. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Med Clin (Barc)* 2004;122(Supl. 1):28-34.
- Altman DG. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall/CRC; 1991.
- Abraira V. Errores en las mediciones y clasificaciones clínicas: precisión y validez. [Internet]. [Acceso: 29 octubre 2012]. Disponible en: http://www.hrc.es/bioest/Intro_errores.html
- Zlamy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:112.
- Pockett RD, Campbell D, Carroll S, Rajoriya F, Adlard N. Rotavirus, respiratory syncytial virus and non-rotaviral gastroenteritis analy-

- sis of hospital readmissions in England and Wales. *Acta Paediatr* 2013;102:e158-63.
28. Marc E, Biscardi S, Soulier M, Lebon P, Gendrel D. Nosocomial rotavirus infections in a pediatric unit: Surveillance during four successive winters. *Med Mal Infect* 2007;37:61-6.
 29. Buettcher M, Heininger U. Prospective surveillance of nosocomial viral infections during and after hospitalization at a university children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:950-6.
 30. Borrows CL, Turner PC. Seasonal screening for viral gastroenteritis in young children and elderly hospitalized patients: Is it worthwhile? *J Hosp Infect* 2014;87:98-102.
 31. Bruijning-Verhagen P, Quach C, Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: A meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:e1011-9.
 32. Goto M, Ohl ME, Schweizer ML, Perencevich EN. Accuracy of administrative code data for the surveillance of healthcare-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:688-96.
 33. Trybou J, Spaepen E, Vermeulen B, Porrez L, Annemans L. Hospital-acquired infections in Belgian acute-care hospitals: Financial burden of disease and potential cost savings. *Acta Clin Belg* 2013;68:199-205.
 34. Márquez Cid M, Valera Niñirola I, Chirlaque López MD, Tortosa Martínez J, Párraga Sánchez E, Navarro Sánchez C. Validación de los códigos diagnósticos de cáncer de colon y recto del conjunto mínimo básico de datos. *Gaceta Sanitaria* 2006;20:266-72.
 35. López Izquierdo R, Asensio Villahoz P, Vicente Vírveda JA, González Manzano I, Udaondo Cascante MA. Tuberculosis pathology attended in emergency through the analysis of the hospital discharges MBDS in the West Valladolid Area, Spain (2002-2006). *Revista Española de Salud Pública* 2009;83:279-90.
 36. Merino Peralta A. Validez del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) como fuente de información para detectar factores de riesgo y efectos adversos postoperatorios [Internet]. [Acceso 23 noviembre 2012]. Disponible en: <http://academica-e.unavarra.es/handle/2454/6106>
 37. Ramalle-Gomara E, Ruiz E, Serrano M, Bartulos M, Gonzalez MA, Matute B. Validity of discharge diagnoses in the surveillance of stroke. *Neuroepid* 2013;41:185-8.
 38. Ribera A, Marsal JR, Ferreira-González I, Cascant P, Pons JMV, Mitjavila F, et al. Predicting in-hospital mortality with coronary bypass surgery using hospital discharge data: Comparison with a prospective observational study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:843-52.
 39. Pérez Schael I. Aplicación universal de la vacuna de rotavirus: impacto en la mortalidad y hospitalizaciones por diarrea. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2011;31:104-11.
 40. Koch J, Wiese-Posselt M, Renschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:957-84.
 41. Waisbourd-Zinman O, Ben-Ziony S, Solter E, Chodick G, Ashkenazi S, Livni G. The percentage of nosocomial-related out of total hospitalizations for rotavirus gastroenteritis and its association with hand hygiene compliance. *Am J Infect Control* 2011;39:166-8.

3º) ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE BASE POBLACIONAL PARA ESTIMAR LOS FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLOGICOS ASOCIADOS A LOS INGRESOS POR ROTAVIRUS

“A multifactorial regression analysis of the features of community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain as represented in the Minimum Basic Data Set”

Epidemiology and Infection 2016

JCR Impact Factor 2015: 2.515. Categories: Public, Environmental & Occupational Health (46/173), quartile Q2; Infectious Diseases (41/83), quartile Q2.

Diseño: Estudio de cohortes históricas.

Se analizó el perfil clínico (características clínicas, complicaciones y comorbilidades) y epidemiológico, asociado a los pacientes que ingresan por infección por RV adquirido en la comunidad en Castilla-La Mancha, a través de un modelo predictivo de regresión logística multivariante.

A multifactorial regression analysis of the features of community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain as represented in the Minimum Basic Data Set

O. REDONDO-GONZÁLEZ^{1,2*} AND J. M. TENÍAS-BURILLO³

¹ *Research Support Unit, La Mancha Centro General Hospital, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Spain*

² *Social and Cardiovascular Epidemiology Research Group, School of Medicine, University of Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, Spain*

³ *Preventive Medicine Unit, Pare Jofré Hospital, Valencia, Spain*

*Received 22 December 2015; Final revision 1 April 2016; Accepted 14 April 2016;
first published online 6 May 2016*

SUMMARY

Over 10% of acute rotavirus gastroenteritis (ARGE) requires hospitalization because of complications. The aggravating factors have been widely analysed, but in an isolated way. We aimed to explore the interrelationship between the clinical and epidemiological factors that characterize rotavirus hospitalizations in Spain using information from the Minimum Basic Data Set (MBDS). Using ICD-9-CM codes, we classified acute gastroenteritis (AGE) cases by principal diagnosis fields and then categorized their comorbidities, complications, and epidemiological features by secondary fields. A multivariable, logistic, step-wise regression model was then constructed. We identified 1657 ARGE cases from 17 415 cases of AGE. Rotavirus hospitalizations were associated with place of residence, age, and season ($P < 0.0001$), as well as with dehydration [odds ratio (OR) 12.44, 95% confidence interval (CI) 1.52–40.38], intravenous rehydration (OR 1.74, 95% CI 1.29–2.35), metabolic acidosis (OR 1.51, 95% CI 1.24–1.83), respiratory tract infections (RTIs) (OR 1.60, 95% CI 1.09–1.98), and concomitant AGE (OR 1.52, 95% CI 1.03–2.25). Dehydration was four times more likely in patients aged <5 years (OR 4.36, 95% CI 1.20–12.96) and was associated with acidosis when ARGE and RTI were present simultaneously ($P < 0.0001$). Specific co-infecting viruses may play a role in acute respiratory symptoms and aggravation of gastrointestinal manifestations of rotaviruses, thus leading to complications requiring hospitalization.

Key words: Clinical features, epidemiology, medical registries, rotavirus, Spain.

INTRODUCTION

Acute rotavirus gastroenteritis (ARGE) is characterized by a more severe clinical course and a higher number of potential complications than other types of infectious acute gastroenteritis (AGE), and is observed predominantly in children aged <2 years

[1, 2]. Mild fever occurs in 65.5%, severe dehydration in 49.9%, and metabolic acidosis in 79.2% of cases [3], with the dehydration rate being 32% higher for rotavirus [2]. Vomiting, diarrhoea, or severe febrile ARGE can lead to moderate to severe dehydration requiring acute rehydration in hospital [3]. In the developed world, complications from ARGE requiring hospitalization occur in $>10\%$ of children, with hypertonic dehydration (5.3%) and seizures (1.7%) being the most frequent reasons for hospital admission [4]. Aggravating factors affect the severity of the

* Author for correspondence: O. Redondo-González, MD, MPH, Avda. Constitución 3, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain.
(Email: oredgon@gmail.com)

condition, with rates of hospitalization differing between countries and regions in Europe [3].

The isolated influence of perinatal factors, as well as the demographic (maternal and family issues) and clinical aspects of this type of hospitalization have all been reported [1, 5–8]. To date, the known characteristics of rotavirus that lead to a predisposition to hospitalization include: congenital malformations, low birth weight (LBW), male gender, maternal smoking, single mother, daycare for children aged <24 months, siblings aged <1 year at home, maternal age <25 years, low level of maternal education (<secondary school), and lack of breastfeeding [8, 9]. Furthermore, 41.2% of ARGE cases have been associated with acute respiratory tract infections (RTIs) [10], with respiratory signs appearing in 60.7% of ARGE cases [11]. However, the role of common respiratory viruses in enteric infections has yet to be elucidated [12, 13]. Human coronaviruses were detected in 6.4% of children with AGE and in 7.1% of those with symptoms of both AGE and RTI [12]. Additionally, 83% of ARGE cases were found to be comorbid with human bocaviruses in children aged <4 years [13, 14]. Rotavirus hospitalizations are also more prevalent in children with dystrophy, iron-deficiency anaemia, intestinal parasitosis, rhinopharyngitis, or pneumococcal meningitis. In fact, symptoms of upper RTI, acute pharyngitis, and maculopapular eruption accompany ARGE in 13.3%, 10% and 16.6% of cases, respectively [15]. However, until now we have found no studies evaluating the confluence of comorbidities, clinical course, and epidemiology of ARGE cases requiring hospitalization within the same cohort.

The aim of this study is to explore the interrelationship of clinical and epidemiological factors associated with community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain.

METHODS

Design and setting

This retrospective cohort study was performed as part of a larger project carried out in Castile-La Mancha (CLM), an autonomous region in central Spain, in order to describe the burden borne by hospitals due to community-acquired rotavirus both before and after a 3-year period in which rotavirus vaccines were made available in Spain. Data were obtained for all AGE-associated hospitalizations in CLM

from 1 January 2003 to 31 December 2009. Two data sources were used: the Minimum Basic Data Set (MBDS) of the CLM Health Service and the Statistics on Health Establishments with an Inpatient Regimen, both of which represent a population coverage of 99.37%.

Definition of the variable of interest

A total of 23 006 hospital discharges with any records that included a primary or secondary diagnosis of AGE were retrieved from the MBDS. According to the Ninth Revision of the International Classification of Diseases, Clinical Modification (ICD-9-CM), AGE cases are classified as either bacterial or parasitic (001–005, 006–007, 008.0–008.5), viral (008.6–008.8), ‘of undetermined cause’ (009.0–009.3), ‘unspecified non-infectious AGE’ (558.9), or ‘diarrhoea’ (787.91).

Community-acquired rotaviruses were defined as having the ICD-9-CM code 008.61 either in the primary diagnosis field of the MBDS or in one of the secondary diagnosis fields (SDFs) together with a principal diagnosis code of ‘undetermined aetiology’, ‘cause-unspecified’, or ‘diarrhoea’.

Other possible cases of community-acquired AGE were identified from records that had the ICD-9-CM bacterial, parasitic, or viral AGE codes, as specified above, in the primary diagnosis field, as well as those records that contained these codes in a SDF together with a principal diagnosis of ‘undetermined aetiology’, ‘cause-unspecified’, or ‘diarrhoea’. Concomitant AGE cases were defined as having any of the bacterial, parasitic, or viral AGE codes in the SDF. The algorithm explaining the final count has been described elsewhere [16].

Definition of the independent (exposure) variables

ICD-9-CM codes in the SDFs of whatever AGE cases identified were revised, from the first to the thirteenth, to assess the features of all AGE hospitalizations:

Complications

- *Dehydration*: 276.5 (low volume), 276.50 (unspecified volume decrease), 276.51 (dehydration), 276.52 (hypovolaemia), 276.0 (hypernatraemic), 276.1 (hyponatraemic).
- *Acidosis*: 276.2 (unspecified, respiratory, lactic or metabolic); not diabetic.
- *Hypoglycaemia*: 251.2 (unspecified).

- *Seizures*: 779·0 (newborn seizures), 780·31 (unspecified simple febrile seizures), 780·32 (complex febrile seizures), and 780·39 (others: unspecified attacks, recurrent seizures or syncope; seizures not otherwise specified).
- *Intravenous (IV) rehydration*: 39·96 in any of the first to eighth 'surgical and/or obstetric procedures' fields of the MBDS.

Comorbidities

- *Perinatal problems (PNPs)*: V13·7 (perinatal problems), V21·3 (state of LBW: V21·30–V21·35), and 760–779 (diseases in the perinatal period).
- *Disorders of pondostatural development (DPSD)*: 783·0 (anorexia), 783·4 (lack of expected normal physiological development), 783·40 (unspecified lack of normal physiological development), 783·41 (inadequate weight gain), 783·43 (short stature), 263·9 (unspecified protein-calorie malnutrition), 783·2 (abnormal weight loss), 783·21 (weight loss), and 783·22 (underweight).
- *Malabsorption syndrome*: 579·8 (specified intestinal absorption defect), 579·0 (celiac disease), and 579·9 (unspecified intestinal malabsorption).
- *Gastroesophageal reflux disease (GERD)*: 530·81.
- *Atopic dermatitis and related conditions*: 691·0 (diaper rash), 691·8 [atopic, flexural, or intrinsic (allergic) eczema; atopic or diffuse (Brocq) neurodermatitis; Besnier's prurigo].
- *Iron-deficiency anaemia*: 280·9.
- *RTI. Upper RTI*: 460 (nasopharyngitis/common cold), 462 (pharyngitis), 463 (tonsillitis), 464·0 (laryngitis: 464·00 and 464·01, without/with obstruction), 464·1 (tracheitis: 464·10 and 464·11), 464 (unobstructed laryngitis), 465·8 (upper RTI of multiple locations), 465·9 (upper RTI of unspecified location). *Otitis*: 381·00 [unspecified non-suppurative otitis media (OM)], 381·01 (serous OM), 381·4 (non-suppurative OM, not classified as acute or chronic), 382·00 and 382·01 (suppurative OM without/with ruptured eardrum), 382·4 (unspecified suppurative OM), 382·9 (unspecified OM). *Lower acute RTI*: 466·0 (bronchitis), 466·11 (respiratory syncytial virus bronchiolitis), 466·19 (bronchiolitis due to other agents), 480·9 (unspecified viral pneumonia), 481 (pneumococcal pneumonia), 485 and 486 (unspecified bronchopneumonia).
- *Urinary tract infection (UTI)*: 599·0.
- *Concomitant gastrointestinal infection*: *Salmonella* (003·0, 003·1, 003·8, 003·9), *Pseudomonas* (008·42),

Campylobacter (008·43), *Clostridium difficile* (008·45), adenovirus enteritis (008·62), other viral enteritis (toroviruses) (008·69).

- *Oral candidiasis*: 112·0.

Epidemiological features

- *Sex and age groups* (<7 and 7–11 months; 1, 2, 3, 4, 5–9, 10–14 and \geq 15 years).
- *Hospitalization period*: 2003–2005 (prior to vaccine availability) vs. 2007–2009 (3-year period when Rotarix (GlaxoSmithKline, Spain) and RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD, Spain) vaccines became commercially available simultaneously in Spain).
- *Season of hospitalization*: December–February, March–May, June–August, September–November.

Statistical analysis

First, we calculated both the number of cases and the percentages of the codes most frequently noted in the hospital discharge information for cause-specific infectious (known) AGE, as well as for AGE of unknown aetiology.

The frequency of all independent variables or features was described both in the group of patients hospitalized for ARGE, as well as in the group of those hospitalized for other AGE. A simple (bivariate) logistic regression analysis was performed to compare the occurrence of each feature in these groups. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) showed the effect size of each independent variable in the ARGE group relative to that in the AGE group. A χ^2 test was used to explore the association between dehydration and other characteristics of the ARGE cases identified.

To analyse the associations between community-acquired ARGE requiring hospitalization and the epidemiological and clinical factors described above (both complications and comorbidities), we constructed a multivariable, logistic, step-wise regression model by introducing the variables that were found to be significant in the bivariate analysis at each step in the block for their entry or removal.

All analyses were performed with Stata v. 11 statistical software (StataCorp LP, USA); the level of significance (*P*) was assigned to values <0·05.

Ethics

The Ethical Review Board of The Service of Information and Sanitary Statistics of the Counselling of Health and Social Welfare in CLM approved this study prior to establishing a Firm Commitment

Table 1. Number of discharges of general AGE cases, by age group (source: MBDS, CLM, Spain, 2003–2009)

| Age | Rotavirus, % (N) | <i>Salm. spp.</i> *, % (N) | <i>Cj</i> , % (N) | Other known† AGE, % (N) | Unknown‡ AGE, % (N) | Overall AGE, % (N) | % rotavirus/ overall AGE |
|----------|---------------------|-------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <7 mo. | 24.3 (403) | 3.4 (53) | 22.3 (75) | 9.3 (134) | 7.6 (938) | 9.2 (1603) | 25.1 |
| 7–11 mo. | 25.7 (426) | 2.2 (35) | 9.2 (31) | 6.2 (89) | 1.1 (140) | 4.1 (721) | 59.1 |
| 1 yr | 33.8 (561) | 5.9 (94) | 12.2 (41) | 8.2 (118) | 8.9 (1104) | 11.0 (1918) | 29.2 |
| 2 yr | 9.3 (154) | 5.9 (94) | 7.4 (25) | 4.0 (58) | 4.5 (559) | 5.1 (890) | 17.3 |
| 3 yr | 3.1 (51) | 4.2 (67) | 3.6 (12) | 2.1 (30) | 2.9 (358) | 3.0 (518) | 9.8 |
| 4 yr | 1.7 (28) | 3.8 (61) | 4.7 (15) | 1.9 (27) | 2.1 (256) | 2.2 (387) | 7.2 |
| <5 yr | 97.9 (1623) | 25.5 (404) | 59.3 (199) | 31.8 (456) | 27 (3355) | 34.7 (6037) | 26.9 |
| 5–9 yr | 1.5 (25) | 12.8 (203) | 10.4 (35) | 5.8 (83) | 6.4 (795) | 6.6 (1141) | 2.2 |
| 10–14 yr | 0.2 (4) | 6.2 (98) | 2.1 (7) | 2.6 (37) | 2.9 (361) | 2.9 (507) | 0.8 |
| ≥14 yr | 0.3 (5) | 55.5 (877) | 28.2 (95) | 59.8 (860) | 63.6 (7893) | 55.9 (9730) | 0.1 |
| Total | 100 (1657) | 100 (1581) | 100 (337) | 100 (1437) | 100 (12 403) | 100 (17 415) | 9.5 |

AGE, Acute rotavirus gastroenteritis; MBDS, Minimum Basic Data Set; CLM, Castile-La Mancha; *Cj*, *Campylobacter jejuni*.

* Diagnoses of localized *Salmonella* infection (no AGE) (003.21–003.24) were excluded.

† Rest of AGE cases defined by a specific code in the primary diagnosis field of MBDS, together with AGE cases coded as AGE ‘of undetermined aetiology’ (009.0–009.3), ‘Unspecified non-infectious AGE’ (558.9), or ‘Diarrhoea’ (787.91), with a specifically coded AGE diagnosis in any secondary field of the MBDS.

‡ Unknown AGE, AGE coded as AGE ‘of undetermined aetiology’ (009.0–009.3), ‘Unspecified non-infectious AGE’ (558.9), or ‘Diarrhoea’ (787.91), without a specifically coded AGE diagnosis in any secondary field of the MBDS.

Requirement of a Confidentiality Agreement, as set forth by Royal Decree 994/1999, which regulates the security measures for automated files containing personal data.

RESULTS

We identified 17 415 AGE cases from 22 998 registries, of which 1657 were identified as ARGE (99.7% were emergency admissions). The median number of rotavirus admissions per year was 203 [interquartile range (IQR) 190–263], accounting for 10% of discharges with a classification of AGE throughout the study period (27% in children aged <5 years) (Table 1). The second and third most common cause-specific AGE in children aged <5 years were *Salmonella* and *Campylobacter*, which made up 7% and 3% of all AGE cases, respectively, in this age group (Table 1). Half of all rotavirus hospitalizations occurred in children aged <2 years, with a median age of 1 year (IQR 0.59–1.63); 56% were male (Table 2). In contrast, 57% of admissions for other AGE occurred in children aged ≥10 years, and only 14% appeared in children aged <1 year (median age 32.3, IQR 2.4–73.2) (Table 2).

Eighteen percent of patients with ARGE had one co-infection ($P=0.027$); only 0.1% presented with two co-infections. Of all rotaviruses complicated with dehydration, 14% had one or more co-infections. Frequent co-infecting rotavirus agents included

adenovirus (70%), followed by *Campylobacter* (19%) and *Salmonella* (8%). Almost 68% of rotavirus hospitalizations occurred in Ciudad Real and Guadalajara. With respect to other AGE cases, dehydration, acidosis, and hypoglycaemia complications were 12%, 8%, and 2% more frequent, respectively; the need for IV infusion was 3% greater. Moreover, the occurrence of concomitant RTIs and AGE was 9% and 2% higher, respectively. Rotaviruses were also significantly more commonly associated with GERD, seizures, or PNPs, among others (Table 2).

Dehydration was four times more frequent in ARGE patients aged <5 years (OR 4.36, 95% CI 1.20–12.96, $P=0.024$). Twenty-one percent (48/232) of children with ARGE and a RTI ($P=0.035$) and 9% (3/32) of those with ARGE accompanied by GERD ($P=0.028$) were dehydrated. However, dehydration was not a significant complication in children with ARGE and a malabsorption disorder ($P=0.695$), nor in the case of ARGE with a concomitant AGE ($P=0.053$). Twenty-seven percent (118/436) of rotavirus dehydrations presented with acidosis ($P<0.0001$). Dehydration was associated with acidosis when ARGE and RTI were simultaneously present ($P<0.0001$), but not in the case of ARGE and a concomitant AGE ($P=0.578$), nor in children with ARGE who also presented with malabsorption syndrome ($P=0.512$) or GERD ($P=0.320$). Neither patients with ARGE and PNPs nor ARGE and

Table 2. Description and bivariate analysis of characteristics of patients hospitalized for rotavirus (source: MBDS, CLM, Spain, 2003–2009)

| Exposure variable | Rotavirus, % (N = 1657) | Other AGE, % (N = 15 758) | OR | 95% CI | P |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------|-------------|-------|
| Age | | | | | |
| < 1 yr | 50.1 (829) | 13.8 (2176) | Reference | | * |
| 1 yr | 33.8 (561) | 10.2 (1611) | 0.91 | 0.80–1.03 | |
| 2 yr | 9.3 (154) | 5.4 (845) | 0.48 | 0.40–0.58 | |
| 3–4 yr | 4.8 (79) | 5.9 (930) | 0.22 | 0.17–0.28 | |
| 5–9 yr | 1.5 (25) | 7.9 (1250) | 0.05 | 0.04–0.08 | |
| ≥ 10 yr | 0.5 (9) | 56.9 (8946) | 0.002 | 0.001–0.005 | |
| Sex | | | | | |
| Men | 56.4 (935) | 50.4 (7964) | Reference | | * |
| Women | 43.6 (722) | 49.6 (7794) | 0.78 | 0.71–0.87 | |
| Province of residence | | | | | |
| Albacete | 12.3 (204) | 16.3 (2576) | Reference | | * |
| Toledo | 10.0 (165) | 28.7 (4522) | 0.60 | 0.48–0.74 | |
| Cuenca | 9.7 (161) | 17.9 (2815) | 0.86 | 0.70–1.07 | |
| Guadalajara | 22.4 (375) | 12.8 (2024) | 2.56 | 2.14–3.06 | |
| Ciudad Real | 45.4 (751) | 24.3 (3822) | 2.29 | 1.95–2.69 | |
| Hospitalization period | | | | | |
| 2003–2005 | 46.4 (769) | 43.6 (6870) | Reference | | 0.058 |
| 2007–2009 | 39.9 (662) | 41.7 (6,73) | 0.90 | 0.81–1.00 | |
| Season | | | | | |
| December–February | 57 (942) | 25.8 (4060) | Reference | | * |
| March–May | 17 (277) | 20.4 (3212) | 0.37 | 0.32–0.43 | |
| June–August | 5 (88) | 26.6 (4193) | 0.08 | 0.07–0.11 | |
| September–November | 21 (349) | 27.2 (4294) | 0.35 | 0.31–0.40 | |
| Dehydration | 26.3 (436) | 14.3 (2259) | 5.40 | 0.73–39.82 | 0.098 |
| Intravenous rehydration | 4.5 (75) | 1.6 (230) | 3.20 | 2.46–4.18 | * |
| Acidosis | 12.6 (209) | 4.4 (693) | 3.14 | 2.67–3.70 | * |
| Hypoglycaemia | 2.2 (36) | 0.7 (117) | 2.97 | 2.04–4.33 | * |
| Respiratory tract infection | 14 (232) | 4.7 (736) | 3.33 | 2.84–3.89 | * |
| Concomitant AGE | 2.4 (39) | 0.4 (56) | 6.76 | 4.48–10.21 | * |
| Urinary tract infection | 1.3 (21) | 2.8 (447) | 0.44 | 0.28–0.68 | * |
| GERD | 1.9 (32) | 1 (148) | 2.08 | 1.41–3.06 | * |
| Seizures | 1 (16) | 0.3 (42) | 3.65 | 2.05–6.51 | * |
| DPSD | 3.5 (58) | 2.0 (315) | 1.78 | 1.34–2.37 | 0.001 |
| PNPs | 2.1 (34) | 1.2 (86) | 3.82 | 2.56–5.70 | * |
| Malabsorption disorder | 1.6 (27) | 0.5 (146) | 1.77 | 1.17–2.68 | 0.007 |
| Iron-deficiency anaemia | 2.1 (34) | 2.3 (364) | 0.89 | 0.62–1.26 | 0.506 |
| Oral candidiasis | 0.8 (13) | 0.5 (79) | 1.57 | 0.87–2.83 | 0.133 |
| Atopic dermatitis | 1.7 (28) | 0.6 (95) | 2.84 | 1.85–4.34 | * |

MBDS, Minimum Basic Data Set; CLM, Castile-La Mancha; AGE, acute gastroenteritis; OR, Odds ratio; CI, confidence interval; GERD, gastroesophageal reflux disease; DPSD, disorders of pondostatural development; PNPs, perinatal problems. * $P < 0.0001$.

DPSD showed a greater risk of dehydration ($P = 0.708$ and $P = 0.258$, respectively).

In the multivariate analysis, the characteristics that were found to be independently associated with rotavirus hospitalizations were age, province, season of hospitalization, acidosis (all $P < 0.0001$), dehydration ($P = 0.0003$), IV rehydration ($P = 0.0020$), RTI ($P = 0.0033$), and concomitant AGE ($P = 0.0355$) (Table 3). At age 2 years, the risk of rotavirus

hospitalization decreased to less than half and between 3 and 4 years, to a quarter. In summer, admissions were reduced by 92% (95% CI 0.05–0.14). Compared to other AGE cases, dehydration was 12 times more likely in ARGE cases (95% CI 1.52–40.38) (Table 3), while acidosis (95% CI 1.24–1.83), the need for IV infusion (95% CI 1.29–2.35), and the presence of a concomitant AGE (95% CI 1.03–2.25) or RTI (95% CI 1.09–1.98) were almost double.

Table 3. *Multivariate analysis of those characteristics associated with rotavirus hospitalizations in the bivariate analysis (source: MBDS, CLM, Spain, 2003–2009)*

| Exposure variable | OR | 95% CI | P |
|--|-------|-------------|--------|
| Age | | | |
| 1 yr | 0.73 | 0.56–0.98 | * |
| 2 yr | 0.41 | 0.27–0.61 | |
| 3–4 yr | 0.21 | 0.12–0.35 | |
| 5–9 yr | 0.02 | 0.005–0.08 | |
| ≥ 10 yr | 0.002 | 0.0003–0.02 | |
| Provinces | | | |
| Toledo | 0.56 | 0.34–0.92 | * |
| Cuenca | 0.95 | 0.48–1.87 | |
| Guadalajara | 4.15 | 2.50–6.89 | |
| Ciudad Real | 2.30 | 1.49–3.55 | |
| Season of hospitalization (vs. Dec.–Feb.) | | | |
| March–May | 0.50 | 0.36–0.71 | * |
| June–August | 0.08 | 0.05–0.14 | |
| September–November | 0.37 | 0.28–0.51 | |
| Dehydration | 12.44 | 1.52–40.38 | 0.0003 |
| Intravenous rehydration | 1.74 | 1.29–2.35 | 0.0020 |
| Acidosis | 1.51 | 1.24–1.83 | * |
| Respiratory tract infections | 1.60 | 1.09–1.98 | 0.0033 |
| Concomitant infectious AGE | 1.52 | 1.03–2.25 | 0.0355 |

MBDS, Minimum Basic Data Set; CLM, Castile-La Mancha; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AGE, acute gastroenteritis.

* $P < 0.0001$.

In the 3 years that Rotarix and RotaTeq were commercially available in Spain, the frequency of both ARGE and other non-specific codified viral enteritis occurring in children aged <5 years decreased by 14.5% and 18.9%, respectively, in regard to the pre-vaccine period. Additional information on the prevalence of the AGE most commonly coded in hospital discharge records, classified by hospitalization period and age group, is provided in Supplementary Table S1. A more detailed analysis of the decrease in ARGE incidence rates throughout the vaccination period is explained elsewhere [16]. Despite that analysis revealing a significant decline in the incidence rate of ARGE in 2007–2009 compared to 2003–2005 (incidence rate ratio 0.86, 95% CI 0.78–0.96), in the present study no significant differences were found between the percentage of children with ARGE accompanied with PNPs, PDPE, or dehydration in 2007–2009 compared to 2003–2005 ($P = 0.260$, 0.414 and 0.069 , respectively).

DISCUSSION

ARGE cases carry an increased risk of dehydration and metabolic acidosis, a greater need for IV rehydration, and higher comorbidity rates with RTIs and other AGE. While dehydration with acidosis occurred in a third of cases with a simultaneous RTI, both together were hardly observed in children with a concomitant malabsorption syndrome, and in no cases did they present with a concomitant infectious AGE.

Our results agreed with the need for IV rehydration that other authors have previously noted [17]. In Europe, the severity of infection accounts for 53% of cases compared to 31% for other cases of AGE [3]. Although there is no threshold of severity to indicate the need for hospitalization, rotavirus infections requiring admission are those assessed by clinicians as severe or at risk of becoming so. Consequently, the severity of an AGE correlates significantly with the incidence of hospitalization [18].

The proportion of enteropathogenic concomitant AGE in ARGE cases is reported to be 11%, with *Campylobacter* spp. being the most frequent [19]. We estimated a lower frequency of concomitant AGE cases, with adenovirus as the most common cause of all co-infections; moreover, the proportion of concomitant *Salmonella* observed in our study was higher than that reported in the literature [19]. However, we found no significant increase in gastrointestinal complications in these cases, in contrast to what could reasonably be expected [20], probably due to a problem of underdiagnosis in the MBDS.

Functional gastroesophageal reflux is common during early infancy [21]. Since vomiting both characterizes ARGE and constitutes a side-effect of the rotavirus vaccine [22], we hypothesized that GERD could be contributing to the general severity of the infection and, in particular, to dehydration in the youngest infants. However, although 97% of GERD cases occurred in children aged <2 years, the entity was not significantly associated with ARGE in the multivariable analysis. As expected, complications of intussusception or necrotizing enterocolitis were not codified [23, 24].

Prematurity, LBW, and congenital pathologies are all associated with increased risk for ARGE hospitalization [25], but we could not specifically evaluate the role of premature birth because it was not coded in the MBDS. Instead, we computed the percentage of ARGE cases that were attributable to PNPs and DPSD and their implications. In fact, the percentage

of premature birth and LBW in rotavirus hospitalizations calculated from the MBDS in Spain between 1999 and 2009 was as low as 0.08–0.84% [26]. Hence, we presume relevant miss-codification from the MBDS when it is used as data source of risk factors for rotavirus.

Because of its neurotropism, rotavirus is the most important agent in benign seizures caused by an AGE [27, 28], with seizures occurring in 3% of ARGE cases with no pre-existing neurological conditions [29]. In CLM, seizures were coded less often and only 1.3% of ARGE cases with seizures were complicated with dehydration. It is well known that early rotavirus infection in the first 2 years of life is associated with a higher risk for recurrent wheezing, although no further associations have been found with other atopic manifestations [29]. In this sense, we did not find atopic dermatitis to be significantly more frequent in ARGE cases.

One limitation of this study is that many aspects of clinical histories are either recorded unevenly or not included in coded diagnoses. Although fever is present in up to 79% of ARGE cases [2], we could not analyse it as a factor because its encoding rate was <0.5%. Similarly, we could not assess vomiting or LBW individually as a perinatal risk factor. Breastfeeding was likewise not coded in the MBDS. Under-coding of terms may explain the lack of statistical significance of certain characteristics evaluated in our study. Indeed, an important disagreement between the clinical data contained in the MBDS and the main diagnosis has been reported [23]. Regarding the ability of the MBDS to specifically identify ARGE cases, it has only been described for nosocomial infections [24].

To improve the detection of community-acquired rotaviruses from the MBDS, we examined the secondary diagnosis codes 008.61 accompanying undefined AGE as the principal diagnosis. Dehydration and hypovolaemic shock were not considered as they require multiple differential diagnoses with other entities. Nevertheless, their lack of inclusion as principal diagnostic codes accompanying the secondary code 008.61 may have led to a certain amount of misclassification [30]. As only 0.3% of ARGE cases corresponded to elective admissions, the risk of bias due to nosocomial ARGE that might have been labelled as community-acquired should be minimal. Finally, some misclassifications are assumed to be inherent in the MBDS because of the nature of the coding process.

The main strength of our research is that most factors studied here had not been previously analysed

either singly or in a multi-causal manner. We evaluated their interactions to correct for possible confounding that may have led to over- or under-estimation, or even misdirection when they had been analysed separately in previous studies. In this sense, PNPs, DPSD, GERD, seizures, and atopic conditions were all shown to be unassociated with rotavirus in the multivariate analysis. This was probably due to the confounding effect of age since these factors were coded most often in the youngest patients (70% in children aged <7 months).

A model based on administrative data led us to explore the joint influence of intertwined factors associated with the severity of ARGE. Age group and concomitant RTIs appear to contribute to the need both for IV rehydration and metabolite replacement to counteract metabolic acidosis. Although several of these conclusions only reinforce and validate what is already known, the SDFs included in the MBDS have proven to be an efficient tool for elucidating the clinical and epidemiological behaviour of infectious AGE cases, resembling the information obtained by chart review. The finding that adenovirus is the leading cause of concurrent AGE should be explored further because of its possible role in acute respiratory and gastrointestinal manifestations of ARGE.

Recent studies have demonstrated that risk-based immunization programmes are not optimum in terms of coverage for people at risk, proposing additional strategies to reduce the remaining morbidity [31]. Likewise, modern dynamic models of rotavirus transmission have assessed that universal immunization programmes would be the preferred option to bring additional herd immunity benefits for the prevention of severe ARGE cases [32, 33]. In this sense, our study provides further suggestive evidence for policymakers seeking a possible future universal vaccination.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

For supplementary material accompanying this paper visit <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268816000881>.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. Huppertz HI, Salman N, Giaquinto C. Risk factors for severe rotavirus gastroenteritis. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2008; **27**: S11–S19.

2. **Gimenez-Sánchez, et al. Rotascore Research Group.** Multicenter prospective study analyzing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatrica* 2010; **99**: 738–742.
3. **Forster J, et al.** Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009; **123**: e393–400.
4. **Rinder M, et al.** Burden of severe rotavirus disease leading to hospitalization assessed in a prospective cohort study in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2014; **46**: 249–302.
5. **Wilking H, et al.** Ecological analysis of social risk factors for rotavirus infection in Berlin, Germany, 2007–2009. *International Journal of Health Geographics* 2012; **28**: 11–37.
6. **Salim H, et al.** Risk factors of rotavirus diarrhea in hospitalized children in Sanglah Hospital, Denpasar: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterology* 2014; **14**: 54.
7. **Medici MC, et al.** Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomedica* 2004; **75**: 100–6.
8. **Dennehy PH, et al.** A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2006; **25**: 1123–1131.
9. **Payne DC, et al.** Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics* 2008; **122**: 1235–1243.
10. **Yang LM, Fang YC.** Clinical investigate and epidemiological of rotavirus enteritis in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2011; **25**: 371–373.
11. **Zvizić S, et al.** Clinical characteristics of rotaviruses disease. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2004; **4**: 22–24.
12. **Paloniemi M, Lappalainen S, Vesikari T.** Commonly circulating human coronaviruses do not have a significant role in the etiology of gastrointestinal infections in hospitalized children. *Journal of Clinical Virology* 2015; **62**: 114–117.
13. **Paloniemi M, et al.** Human bocaviruses are commonly found in stools of hospitalized children without causal association to acute gastroenteritis. *European Journal of Pediatrics* 2014; **173**: 1051–1057.
14. **Zeng M, et al.** Clinical relevance of human bocavirus with acute respiratory tract infection and diarrhea in children: a prospective case-control study. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010; **48**: 580–584.
15. **Mihalache D, et al.** Clinical study of acute diarrhea caused by rotavirus. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași* 2005; **109**: 488–491.
16. **Redondo O, Cano R, Simón L.** Decline in Rotavirus Hospitalizations following the first three years of vaccination in Castile-La Mancha, Spain. *Human Vaccines and Immunotherapy* 2015; **11**: 769–775.
17. **Wildi-Runge S, et al.** A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. *European Journal of Pediatrics* 2009; **168**: 1343–1348.
18. **Freedman SB, Eltorky M, Gorelick M (Pediatric Emergency Research Canada Gastroenteritis Study Group).** Evaluation of a gastroenteritis severity score for use in outpatient settings. *Pediatrics* 2010; **125**: e1278–1285.
19. **Lan W-T, et al.** Concomitant rotavirus and *Salmonella* infections in children with acute diarrhea. *Pediatrics and Neonatology* 2009; **50**: 8–12.
20. **Valentini D, et al.** Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013; **32**: 909–915.
21. **Singendonk MM, et al.** Upper gastrointestinal motility: prenatal development and problems in infancy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2014; **11**: 545–555.
22. **Therapeutic Goods Administration.** Document of Rotateq® product information, September 2008 (<http://www.public.health.wa.gov.au/cproot/2220/2/RotaTeq%20PI%20%28Sep%202008%29.pdf>). Accessed 8 January 2015.
23. **Calle JE, et al.** Quality of the information contained in the minimum basic data set: results from an evaluation in eight hospitals. *European Journal of Epidemiology* 2000; **16**: 1073–1080.
24. **Redondo-González O.** Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2015; **107**: 142–151.
25. **Bruijning-Verhagen P, et al.** Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Medicine* 2013; **11**: 112.
26. **National Center of Epidemiology.** Report on the situation of rotavirus infections in Spain. Years 1999–2009. Madrid: Carlos III Health Institute, 2010.
27. **Lloyd MB, et al.** Rotavirus gastroenteritis and seizures in young children. *Pediatric Neurology* 2010; **42**: 404–408.
28. **Ueda H, et al.** Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. *Epilepsy Research* 2015; **109**: 146–154.
29. **Reimerink J, et al.** Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants. *Clinical and Experimental Allergy* 2009; **39**: 254–260.
30. **Lindenauer PK, et al.** Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003–2009. *Journal of the American Medical Association* 2012; **307**: 1405–1413.
31. **Cromer D, et al.** The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *Journal of Infection* 2014; **68**: 363–371.
32. **Atkins KE, et al.** Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales. *Vaccine* 2012; **30**: 552–564.
33. **Shim E, et al.** Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine* 2009; **27**: 4025–4030.

Reproduced with permission of the copyright owner. Further reproduction prohibited without permission.

Supplementary Table S1. Number of discharges for the most common AGEs with known etiology, by three-year period and age group. Source: MBDS. CLM, Spain. 2003-2009*.

| | Pre-vaccine period | | | 2006 | | | Post-vaccine period | | | Total | | |
|---|--------------------|-----|-----|------|-----|-----|---------------------|-----|-----|-------|------|------|
| | All | <5 | ≥5 | All | <5 | ≥5 | All | <5 | ≥5 | All | <5 | ≥5 |
| AGEs of viral etiology[‡] | | | | | | | | | | | | |
| Rotavirus (008.61) | 769 | 758 | 11 | 226 | 217 | 9 | 662 | 648 | 14 | 1657 | 1623 | 34 |
| Adenovirus (008.62) | 33 | 32 | 1 | 29 | 28 | 1 | 58 | 58 | 0 | 120 | 118 | 2 |
| Torovirus (008.69) | 22 | 14 | 8 | 7 | 2 | 5 | 13 | 8 | 5 | 42 | 23 | 18 |
| Other viral enteritis (008.8) | 180 | 101 | 79 | 79 | 47 | 32 | 188 | 82 | 106 | 447 | 229 | 217 |
| AGEs of bacterial etiology[‡] | | | | | | | | | | | | |
| Salmonella (003.0-003.9)[‡] | 930 | 241 | 689 | 216 | 49 | 167 | 435 | 114 | 321 | 1581 | 404 | 1177 |
| Campylobacter (008.43) | 146 | 99 | 47 | 50 | 29 | 21 | 141 | 71 | 70 | 337 | 199 | 138 |
| Shigella (004.0-004.9) | 16 | 1 | 16 | 1 | 1 | 0 | 6 | 0 | 6 | 23 | 2 | 21 |
| E. Coli (008.00-008.09) | 13 | 4 | 13 | 5 | 2 | 3 | 7 | 1 | 6 | 25 | 7 | 16 |
| Yersinia (008.44) | 6 | 3 | 3 | 4 | 2 | 2 | 10 | 4 | 6 | 20 | 9 | 11 |
| Alimentary toxi-infections (005) | 127 | 4 | 123 | 49 | 1 | 48 | 125 | 3 | 120 | 301 | 7 | 245 |

*AGEs: acute rotavirus gastroenteritis; MBDS: Minimum Basic Data Set; CLM: Castile-La Mancha; known etiology: specific diagnostic code of AGE in the primary diagnosis field of the MBDS and AGEs codified as AGE “of undetermined etiology” (009.0 to 009.3), “Unspecified noninfectious AGE” (558.9), or “Diarrhea” (787.91), with a specific coded AGE diagnosis in any second field of the MBDS.

[‡]Other known AGEs found in the MBDS throughout the study period 2003-09: 2 small round viruses (008.64) and 1 calicivirus (008.65), both in children <5 years of age; also 5 enterovirus (coxsackie, echovirus) (008.67), only one in a child <5 years of age, and 2 aerobacteraerogenes (008.2), one in a child <5 years of age. Norovirus (008.63), astrovirus (008.66), and intestinal parasites were not codified as a reason for hospital admission.

[‡]Diagnoses of localized salmonella infection (no AGEs) (003.21-00.324) were excluded.

4º) ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD PARA ANALIZAR EL IMPACTO ECONÓMICO DE LAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS EN LOS CASOS QUE REQUIEREN INGRESO

“Impact of Self-Financed Rotavirus Vaccines on Hospital Stays and Costs in Spain after a Three-Year Introductory Period”

Epidemiology and Infection 2017

JCR Impact Factor 2015: 2.515. Categories: Public, Environmental & Occupational Health (46/173), quartile Q2; Infectious Diseases (41/83), quartile Q2.

Diseño: Estudio coste-eficiencia para analizar el coste-efectividad vacunal.

En términos de eficiencia, se analiza el efecto de la intervención de la vacunación frente al RV sobre el cambio en los indicadores clínicos de gestión hospitalaria (prevalencia y tasa de incidencia de ingresos, estancia y tasa mortalidad y de reingresos) y en los costes directos e indirectos asociados a los ingresos por RV. Para analizar el impacto de la vacunación en la estancia hospitalaria, se construyeron dos modelos multivariantes, uno de regresión lineal y otro, de regresión logística, realizando previamente sendos análisis estratificados para identificar posibles variables clínicas (comorbilidades y complicaciones) y epidemiológicas que pudieran ser confusoras y/o modificadoras del efecto.

En términos de efectividad, se analiza el reembolso económico relacionado con el cambio en los indicadores clínicos que se produjeron en el trienio de comercialización de las vacunas. Para ello, los GRD imputables a los ingresos por RV se agruparon por tramos de coste: 1500-2000 euros (grupo I, GEA no bacterianas con complicaciones); <1500 euros (grupo II, GEA no bacterianas sin complicaciones) y >2000 (grupo III, ingresos que requieren intervenciones quirúrgicas o de otro tipo, y casos neonatales). Para cada grupo y trienio (prevacunal y de comercialización) se calcularon los costes e indicadores clínicos.

Impact of self-financed rotavirus vaccines on hospital stays and costs in Spain after a 3-year introductory period

O. REDONDO-GONZÁLEZ^{1*}, J.M. TENÍAS-BURILLO² AND
J. RUIZ-GONZALO³

¹Research Support Unit, La Mancha Centro General Hospital, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain

²Preventive Medicine Unit, Pare Jofré Hospital, 46017 Valencia, Spain

³Service of Economic Management Control, La Mancha Centro General Hospital, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain

Received 30 November 2016; Final revision 26 January 2017; Accepted 2 March 2017

SUMMARY

Vaccination has reduced rotavirus hospitalizations by 25% in European regions with low–moderate vaccine availability. We aimed to quantify the reduction in hospital costs after the longest period in which Rotarix[®] and Rotateq[®] were simultaneously commercially available in Spain. Cases, length of stay (LOS), and diagnosis-related groups (DRGs) were retrieved from the Minimum Basic Data Set. Healthcare expenditure was estimated through the cost accounting system Gescot[®]. DRGs were clustered: I, *non-bacterial gastroenteritis with complications*; II, *without complications*; III, *requiring surgical/other procedures or neonatal cases (highest DRG weights)*. Comparisons between pre (2003–2005)- and post-vaccine (2007–2009) hospital stays and costs by DRG group were made. Rotaviruses were the most common agents of specific-coded gastroenteritis ($N = 1657/5012$). LOS and extended LOS of rotaviruses fell significantly in 2007–2009 (β -coefficient = -0.43 , 95% confidence intervals (95% CI) -0.68 to -0.17 ; and odds ratio 0.62, 95% CI 0.50–0.76, respectively). Overall, costs attributable to rotavirus hospitalizations fell approximately €244 per patient (95% CI -365 to -123); the decrease in DRG group III was €2269 per patient (95% CI -4098 to -380). We concluded modest savings in hospital costs, largely attributable to cases with higher DRG weights, and a faster recovery. A universal rotavirus vaccination program deserves being re-evaluated, regarding its potential high impact on both at-risk children and societal costs.

Key words: Hospital costs, length of stay, rotavirus, vaccines, Spain.

INTRODUCTION

Rotavirus is the most frequently identified agent of infectious acute gastroenteritis (AGE) in unvaccinated children under 5 years of age [1–4]. It is associated with significant morbidity and cost across Western

Europe [5, 6]. In Europe as a whole, the median length of stay (LOS) for rotavirus hospitalizations is 4.8 days (range 2–9.5) [1, 7], 1.4 days longer than the average stay in North America [8]. Moreover, hospitalization charges for rotavirus among European children ranges from €1417.44 to 2263.79 per admission [9, 10]. For example, the average LOS in Spain is 4.7 days [standard deviation (s.d.) 4.9 days], at an average cost of €1580.33 per admission, which translates to approximately €2.86 million in annual direct costs that are paid

* Author for correspondence: O. Redondo-González, MD, Research Support Unit, La Mancha Centro General Hospital, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain.
(Email: oredgon@gmail.com)

out by the Spanish National Health System (SNHS) and another €50 million in estimated societal costs [11]. Compared with healthy children, vulnerable children with co-morbidities have, on average, 8 days greater LOS and six times higher hospital costs ($P < 0.001$) [12]. Children aged 6 months and younger are also at increased risk of prolonged LOS from rotavirus [13].

After implementing a rotavirus vaccination program during the period between 2008 and 2009, the reduction in costs associated with hospitalizations in the USA reached US\$ 242 million [14, 15]. Likewise, subsidized vaccination programs in Europe led to an annual decrease of 74% in the incidence rate of rotavirus hospitalizations after such period, representing a 73% annual reduction of direct costs [16, 17]. Mean gross cost savings after implementation of rotavirus vaccination are expected to be €304 per avoided case; and up to 59% of total savings would be due to herd protection [18]. In Spain, the reduction of the incidence of rotavirus hospitalizations during 2008–2009 was 33.1% [19], similar to the 25–36% decrease observed in other European regions with low-to-moderate commercialization [20]. Moreover, nosocomial acute rotavirus gastroenteritis (ARGE) decreased by 37.1% after the period 2007–2009 [21]. This is consistent with a low-to-moderate rotavirus vaccine coverage in Spain ranging from 17% in 2007 to 38% in 2009 [4].

Diagnosis-related groups (DRGs) are indicators of hospital resource consumption and performance. Hospitalized cases classified as belonging to a particular DRG are characterized by a homogenous resource consumption pattern, which involves both direct and indirect hospital costs. Thus, cases within the same DRG are medically and economically similar. DRGs use was approved by the SNHS in 1997 [22]. Still, scientific publications on costs analyses of DRGs in infectious diseases in Europe are scarce despite their growing importance for determining hospital reimbursement [23–28]. Specifically, a national estimate of reduction in costs following the decrease in rotavirus hospitalizations [4, 19] has not been estimated to date.

Our aim was to quantify the impact on hospital LOS and costs after the longest time period in which both Rotarix[®] and Rotateq[®] were commercially available in Spain.

METHODS

Design, setting, and data source

This is a retrospective cohort study of community-acquired ARGE requiring hospital admission in

Castile-La Mancha (CLM), Spain, from 1 January 2003 to 31 December 2009. CLM is a region with a population of over 2 million inhabitants and 19 tertiary referral hospitals. CLM have five major cities (provinces): Guadalajara, Toledo, Ciudad Real, Cuenca, and Albacete. Patients with ARGEs admitted to one privately owned hospital and 12 referral hospitals belonging to the Health Service of Castile-La Mancha (SESCAM), were identified from the Minimum Basic Data Set (MBDS), which uses the codes set forth in the International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification (ICD-9-CM).

Altogether, 23 006 case records were retrieved: bacterial or parasitic AGEs (001–007, and 008.0–008.5), viral AGEs (008.6–008.8), and AGEs of unknown etiology: ‘undetermined cause’ (009.0–009.3), ‘unspecified non-infectious AGE’ (558.9), or ‘diarrhea’ (787.91), any of which entered into any of the primary or secondary diagnosis fields (SDFs) [4]. The Information and Sanitary Statistics Service of the Counsel for Health and Social Welfare in CLM provided us with the MBDS, specifically including the corresponding DRGs attributable to rotavirus. Weights and costs of DRGs were obtained from the cost accounting system Gescot[®], run by the Economic Management Control Office of the General Secretary of SESCAM.

Definition of variables

Specified AGEs were defined by the presence of a specific ICD-9-CM code of bacterial, parasitic, or viral AGE in the primary diagnosis field of the MBDS, as well as by any of these codes in any SDFs accompanied by a principal diagnosis code of unknown etiology. In particular, rotaviruses (‘008.61’) and the other most commonly coded cause-specific AGEs were recovered this way (*Salmonella* ‘003.0–003.9,’ *Campylobacter* ‘008.43,’ adenovirus ‘008.62,’ and other viral enteritis ‘008.8’). Non-specified (or non-typified) AGEs were those with a primary diagnosis code of unknown AGE and no specific code in their corresponding SDFs [4].

LOS (in days) was estimated from the hospital admission and discharge dates. Extended LOS was defined *ad hoc* as any hospital stay over 3 days, as that was the median LOS for rotaviruses in CLM during the study period. Hospital readmission due to ‘the same process’ was defined as any hospitalization of the same patient twice in a 1-month period.

Medical costs were estimated as mean costs per DRG for each hospital and year of admission, in

accordance with the Spanish norms that were operative throughout the study period (All Patient-DRG Groups, versions 18 and 23). These data are given in Supplementary Table S1. For the purposes of description and analysis, DRGs were clustered in three main groups: I. *Non-bacterial AGE with complications* (DRGs 813, 815); II. *Non-bacterial AGE without complications* (DRGs 777, 814, 816); and III. *Highly weighted DRGs: admissions requiring surgical or other procedures as well as newborns requiring admission* (DRGs 156, 468, 551, 613, 627, 628). Additional information on SESCOCAM's casuistic and functional indices can be found in Supplementary Table S2.

The 2007–2009 period was defined as the vaccine triennium, as it was the introductory and the longest time period in which both vaccines were commercially available in Spain simultaneously. For comparison purposes, the period between 2003 and 2005 was defined as the pre-vaccine period. Because only Rotarix® was made commercially available in Spain starting in July, 2006, that year was considered to be a transition period and was not included in our study.

Epidemiological factors, comorbidities and complications accompanying rotavirus-coded hospitalizations were retrieved from the SDFs and analyzed elsewhere [29].

Statistical analysis

First, we categorized the total number of bed days corresponding to coded AGEs, both specific and non-specific, throughout the study period by age groups (<5 years or 5 years and up). For LOS, the mean and the s.d. were used. For extended LOS, absolute and relative frequencies were employed. For intra-group age (<5 or ≥5, and total), comparisons of LOS and extended LOS between the main types of AGEs were calculated with the aid of the Student's *t* test and the χ^2 test, respectively. Pre- and post-vaccine LOS and extended LOS were described also separated into the two age groups, given the reported differences in prevalence of the different pathogens causing AGE that exist according to age [14]. Then, an adjusted analysis by age both of LOS and extended LOS was carried out for the most commonly coded community-acquired infectious AGEs requiring hospitalization (apart from rotaviruses) between the pre- and post-vaccine periods.

Afterwards, two estimate model approaches were specifically built for the stays of rotavirus-coded hospitalizations, simultaneously adjusting for those

confounding or interacting (modifying) features that were identified in a previous stratified analysis of LOS and extended LOS between both 3-year periods: a multivariate linear regression analysis for LOS and a multivariate logistic regression analysis for extended LOS.

To quantify the magnitude of the association both for adjusted analysis by age of the most commonly coded AGEs and for multivariate regression analysis, we estimated the β -regression coefficient in the case of LOS and the odds ratio (OR) for extended LOS, both with their 95% confidence intervals (95% CI).

Additionally, a disaggregated analysis was made to explore the potential effect of vaccination on the decrease in LOS, both for hospitalized patients with rotavirus who presented comorbidities (perinatal problems, weight-height disorders, or co-infections), and for the most severe cases that needed intravenous rehydration.

Finally, analysis of the costs associated with DRGs attributable to rotavirus-coded hospitalizations in 2007–2009 were compared with those in 2003–2005. Prior to this, we corrected the annual average costs represented by each DRG in accordance with the Consumer Price Index for each year, obtained from an online application of the Spanish National Institute of Statistics. For each DRG group in each 3-year period, quality variables (readmission rates) and efficacy variables (mean hospital stay and DRG-based costs) were calculated. Pre-post comparisons of costs and stays by DRG group were analyzed with the independent Student's *t* test; the χ^2 test was used to compare readmission rates.

All analyses were performed using Stata 12 Statistical Software (StataCorp LP, TX); the level of significance (*P*) was assigned to values <0.05.

Ethics

The Ethical Review Board of the Service of Information and Sanitary Statistics of the Counseling of Health and Social Welfare in CLM approved this study.

RESULTS

A total of 17 415 AGEs were recovered throughout the study period; 5012 (29%) were coded as cause-specific. The most frequently coded agents were rotavirus (*N* = 1657; 33%), *Salmonella* spp. (*N* = 1581; 32%), undefined viral agents (*N* = 446; 9%),

Campylobacter ($N = 337$; 7%), and adenovirus ($N = 120$; 2%).

Between 2003 and 2009, the average stay for ARGEs requiring hospitalization in children under 5 year was 3.79 ± 4.04 days; 45% of these ARGEs had an extended LOS (Table 1). Figure 1 shows the mean distribution of LOS further broken down into different ages. In the case of rotavirus, the longest average hospital stay was found in children under the age of 7 months (4.51 days, 95% CI 4.17–4.85). In the case of other specified AGEs as well as non-specified AGEs, the longest mean LOS was for children ≥ 10 years (6.76 days, 95% CI 6.40–7.06 and 4.96 days, 95% CI 4.81–5.11, respectively). The mean LOS of patients with perinatal problems affected by ARGE was 3.34 days greater than for those without (95% CI 2.54–4.14, $P < 0.0001$). Similarly, LOS of patients with weight–height developmental disorders or with at least one concomitant infection in addition to ARGE was 1.12 and 1.00 days greater than for those without these additional problems (95% CI 0.49–1.74, $P = 0.0005$) and (95% CI 0.70–1.29, $P < 0.0001$), respectively.

Figure 2 represents annual distribution of LOS and extended LOS for the main groups of gastroenteritis overall, according to their codification: a general downward trend of LOS during the vaccine period can be observed in all cases, even in non-specified AGEs. However, as shown in Table 2, a significant decline in the mean LOS was only found for rotavirus (β -coef. = -0.43 , 95% CI -0.68 to -0.17) and *Campylobacter* (-1.35 , 95% CI -2.39 to -0.30). Unlike rotaviruses, LOS of hospitalizations due to *Campylobacter* was 4.22 days longer in patients ≥ 5 years (95% CI 3.15–5.28, $P < 0.0001$). With respect to other non-specified AGEs, LOS experienced a non-significant decrease in children < 5 years (-0.07 , 95% CI -0.43 to 0.28 , $P = 0.693$) during the vaccine period, but increased in children ≥ 5 years of age (0.44; 95% CI 0.17–0.70; $P = 0.001$). Extended LOS also decreased significantly in the case of rotavirus (OR 0.62, 95% CI 0.50–0.76) and *Campylobacter* (OR 0.32, 95% CI 0.19–0.55) (Table 3). Again, the mean extended LOS for *Campylobacter* was four times higher in patients ≥ 5 year (95% CI 2.42–7.49, $P < 0.0001$). During the vaccine period, extended LOS for ‘other non-specified AGEs’ decreased significantly in children < 5 year (OR 0.840; 95% CI 0.736–0.958, $P = 0.010$), but increased non-significantly in those ≥ 5 (OR 1.05; 95% CI 0.96–1.15, $P = 0.254$).

After a stratified analysis of decrease in LOS for rotavirus hospitalizations, no interacting variables were found, and only ‘provinces of residence’ turned out to be a confounding variable in such decrease: crude β -coef. = -0.42 (95% CI -0.68 to -0.17 , $P = 0.001$); and adjusted β -coef. by provinces of residence = -0.39 , (95% CI -0.64 to -0.14 , $P = 0.002$). The consequent multivariate linear regression analysis including ‘provinces of residence’ showed that the decrease in LOS was only significant in Ciudad Real province (β -coef. = -0.31 , 95% CI -0.609 to -0.140 , $P = 0.040$) and Guadalajara province (β -coef. = -0.99 , 95% CI -1.56 to -0.43 , $P = 0.001$). In the stratified analysis for extended LOS, we did not find any variable that confounded or modified the decrease of extended LOS in the vaccination period.

We found non-significant decrease in the LOS for rotavirus hospitalizations with concomitant perinatal problems ($P = 0.135$) or weight–height disorders ($P = 0.822$) in 2007–2009; but there was a significant decrease in LOS of ARGEs with at least one concomitant infection (β -coef. = -0.66 , 95% CI -1.25 to -0.075 , $P = 0.027$) and in those requiring intravenous rehydration (β -coef. = -1.37 , 95% CI -2.56 to -0.17 , $P = 0.025$).

Global costs attributable to rotavirus hospitalizations went down approximately €243.65 per patient (95% CI -365.18 to -123.18 , $P = 0.0001$) during the vaccine period, with a 1.5% decrease (95% CI -2.8 to -0.2%) in the readmission rate ($P = 0.0318$) (Table 4). A real decrease of €2268.83 per patient was observed for more highly weighted DRGs (95% CI -4097.87 to -379.76 ; $P = 0.0204$), since the mean cost for DRGs corresponding to groups I and II rose by €476.79 per patient in 2007–2009 (95% CI 408.98 to 544.61; $P \leq 0.001$). Besides, the average decrease in LOS for DRGs owing to group III was 3.56 days (95% CI -5.28 to -1.84 ; $P < 0.0001$).

DISCUSSION

After the 2007–2009 period with a mean vaccine coverage of 34% in CLM (from 18% in 2007 to 44% in 2009), we found a 14% decrease in the median rate of rotavirus hospitalizations (95% CI 4–22) [4] leading to a modest overall savings of €26 071 for SESCAM, which were largely attributable to a fall in cases with higher DRG weights (representing nearly €2300 per patient). While the overall mean LOS of rotavirus hospitalizations fell by almost half a day (a

Table 1. Comparison of LOS for all (specific and non-specific) coded AGEs in the 2003–2009 period by age groups (Source: MBDS, Castile-La Mancha, Spain*)

| LOS | ARGE | Other specified AGEs | Non-specified AGEs | P-value |
|--------------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|---------|
| <5 year | | | | |
| N admissions (%) | 1623 (98%) | 1059 (32%) | 4507 (36%) | |
| Mean \pm s.d. | 3.79 \pm 2.35 | 4.15 \pm 2.61 | 3 \pm 2.10 | 0.001 |
| Range | (0–31) | (0–124) | (0–57) | |
| Median (IR) | 3 (2–5) | 4 (2–5) | 3 (2–4) | |
| Extended LOS N (%) | 737 (45%) | 536 (51%) | 1321 (29%) | 0.001 |
| \geq5 year | | | | |
| N admissions (%) | 34 (2%) | 2296 (68%) | 7895 (64%) | |
| Mean \pm s.d. | 3.79 \pm 4.04 | 6.76 \pm 7.42 | 4.97 \pm 6.91 | <0.0001 |
| Range | (0–23) | (0–159) | (0–357) | |
| Median (IR) | 3 (2–4) | 5 (3–8) | 3 (2–6) | |
| Extended LOS N (%) | 11 (32%) | 1543 (67%) | 3822 (48%) | <0.0001 |
| Total | | | | |
| N admissions (%) | 1657 (100%) | 3355 (100%) | 12 403 (100%) | |
| Mean \pm s.d. | 3.79 \pm 2.40 | 5.21 \pm 5.51 | 4.26 \pm 5.74 | <0.0001 |
| Range | (0–31) | (0–159) | (0–357) | |
| Median (IR) | 3 (2–5) | 4 (3–6) | 3 (2–5) | |
| Extended LOS N (%) | 748 (45%) | 2079 (62%) | 5143 (41%) | <0.0001 |

IR, interquartile range.

* The assumption of normality by age group for the three types of AGEs was confirmed with the aid of the Shapiro–Wilks test.

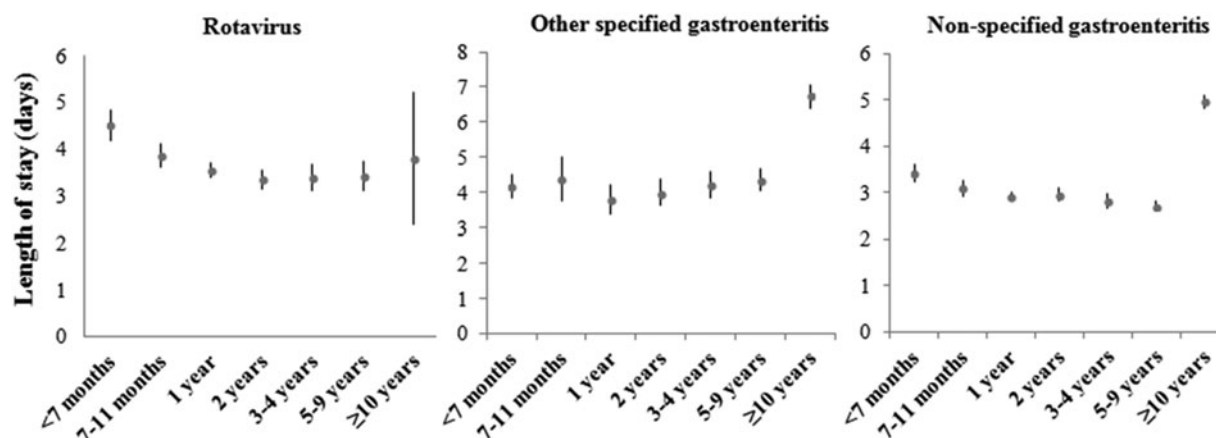


Fig. 1. Distribution of means for LOS (in days) with their 95% CI, by age groups, for rotavirus and other specific and non-specific coded AGEs. Period 2003–2009. Source: MBDS of CLM, Spain.

10% decrease); the mean LOS for the highest DRGs fell by almost 4 days (an eightfold higher decrease). Further, the decrease in LOS was 7% and 24% greater for ARGEs accompanied by at least one concomitant infection or requiring intravenous rehydration, respectively; and extended LOS fell by 38%.

A prospective observational study conducted from October 2008 to June 2009 covering the regions of North-west Spain concluded that indirect societal

costs due to ARGE in children up to 5 years old (~192.7€ per family) were 1.74-fold higher compared with AGEs of other etiologies [30]. Although the aim of our work was not determining societal costs, the projection of such value to the 709 hospital admissions avoided during the vaccination period would allow us to estimate an approximate additional saving of €136 624; of which, €85 364 would be due to absenteeism.

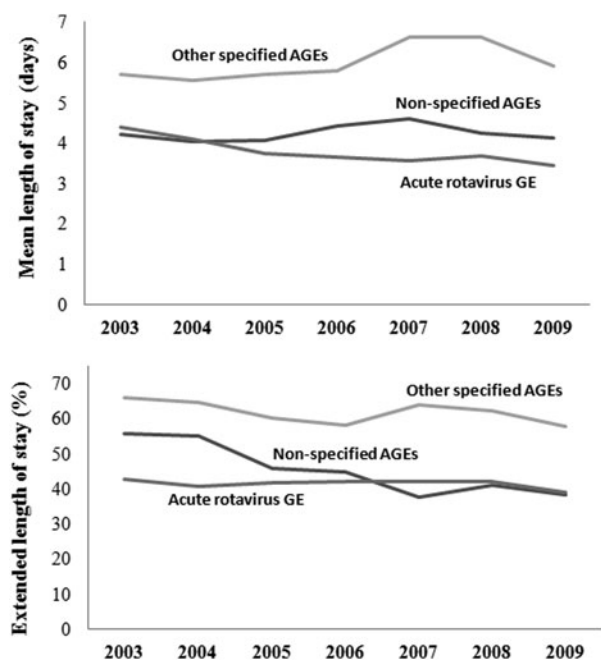


Fig. 2. Distribution of both the LOS in days (graph above) and the percentage of extended LOS (graph below), for all (specific and non-specific) coded AGEs by year. Source: MBDS of CLM, Spain.

Extended LOS for non-specified AGEs decreased significantly by 16% in children <5 year, many cases of which could actually be attributed to rotavirus, as some similarities were observed in their incidence when they were categorized by age groups [4]. This hypothesis concerning an under-codification of rotaviruses was bolstered by the similarities observed in the seasonality of ARGES and non-typified AGEs [4, 31]. In fact, it is a well-known fact that approximately 28% of ARGES are underdiagnosed in the MBDS [8]. In this respect, the LOS trend-line for non-specified AGEs in Figure 2 seems very similar to that of rotaviruses, particularly from 2007 onwards, with the lines representing the percentages of extended LOS for rotaviruses and those for non-specified AGEs overlapping in this period. Additionally, the median LOS for both ARGES and non-specified AGEs between 2003 and 2009 was the same (Table 1).

Diarrhea of undetermined etiology had already been taken into account for analyzing in parallel with rotavirus hospitalizations in Spain [19], but neither the impact in LOS nor the costs that could be attributed to rotaviruses were calculated. We had previously estimated that 54% of the registries coded with a principal diagnosis of AGE are non-typified in children under 5 years of age, so it was worth analyzing their behavior in relation to rotaviruses. Others have

also emphasized that underestimation of ARGES hospitalizations may be also due to the fact that estimations are usually made using only the principal diagnosis [32]; but we have only estimated 17 cases with a primary diagnosis code of non-typified AGE and a specific code of rotavirus in their corresponding SDFs [4]. Anyway, poor classification of non-specified gastroenteritis events (including rotavirus cases in this group) can only lead to a dilution of the potential impact of the rotavirus vaccine both in terms of costs and stays (bias toward null value or non-differential classification bias).

In this study we analyzed the decrease of stays apart from that of costs because in SESCO the price of each DRG is not calculated by the cost attributable to each patient individually, but by multiplying each DRG weight by the 'weight unit' cost (or Hospital Complexity Unit (HCU) cost) owing to the hospitalization 'Homogeneous Functional Group' (HFG) of a department: HCU cost of a department = total cost of the hospitalization HFG of the department / total weight of the hospitalization HFG of the department. The calculation of the total weight of the hospitalization HFG is made independently of the stays as Σ (unit weight of each DRG \times number of hospital discharges with that DRG); as the hospitalization department would maintain, with rare exceptions, a full stay throughout the year for whatever reason of admission. Therefore, according to this management system, the average stay would not influence directly the HCU cost of a department. Although LOS does not directly influence the costs, the LOS decrease would have an impact on social costs by reducing parental absenteeism, while improving the efficiency of the neonatal-pediatric department, allowing other patients to be hospitalized and thus decreasing the waiting lists.

The decrease in LOS for ARGES was only significant in Ciudad Real and Guadalajara provinces. The vaccination coverage of both were the largest and the ones that increased the most during the triennium of vaccination, together with Albacete, although here the decrease in LOS did not become significant (Supplementary Table S4). One reason why it did not happen in Albacete could be a misclassification in exposure variable (data provided by laboratories come from distributed, but not administered vaccines, so we do not know to what extent immunization schedules were administered completely); and on the other hand, that hospital stays depend on the own department and/or intra-hospital bed management and its consequent efficiency.

Table 2. Adjusted analysis of LOS (in days) by age groups for the most common codified community-acquired infectious AGEs requiring hospitalization between the pre (2003–2005)- and post-vaccine (2007–2009) periods in CLM, Spain*

| Hospitalization days (N) | Pre-vaccine period (2003–2005) | | | Post-vaccine period (2007–2009) | | | P-value |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| | All | <5 years | ≥5 years | All | <5 years | ≥5 years | |
| Rotavirus (N) | 3077 | 3034 | 43 | 2368 | 2312 | 56 | |
| Mean ± s.d., range | 4.01 ± 2.64, 0–31 | 4.00 ± 2.64, 0–31 | 3.91 ± 2.70, 1–10 | 3.58 ± 2.16, 0–23 | 3.57 ± 2.03, 0–16 | 4.00 ± 5.68, 1–23 | |
| Age-adjusted β-coef.† (95% CI) | 0.000 | | | −0.43 (−0.68 to −0.17) | | | 0.001 |
| Salmonella spp (N) | 5421 | 1218 | 4203 | 2690 | 545 | 2145 | |
| Mean ± s.d., range | 5.84 ± 4.31, 0–45 | 5.03 ± 2.44, 1–16 | 6.12 ± 4.76, 0–45 | 6.26 ± 8.54, 1–16 | 4.95 ± 2.73, 1–20 | 6.70 ± 9.73, 1–159 | |
| Age-adjusted β-coef.† (95% CI) | 0.000 | | | 0.41 (−0.27, 1.10) | | | 0.233 |
| Campylobacter (N) | 815 | 414 | 401 | 720 | 224 | 496 | |
| Mean ± s.d., range | 5.74 ± 4.38, 0–24 | 4.27 ± 2.59, 0–17 | 8.91 ± 5.63, 0–24 | 5.18 ± 5.25, 0–38 | 3.25 ± 2.00, 0–12 | 7.09 ± 6.61, 1–38 | |
| Age-adjusted β-coef.† (95% CI) | 0.000 | | | −1.35 (−2.39 to −0.30)‡ | | | 0.012 |
| Adenovirus (N) | 112 | 111 | 1 | 186 | 186 | 0 | |
| Mean ± s.d., range | 3.39 ± 2.54, 1–12 | 3.47 ± 2.54, 1–12 | – | 3.21 ± 1.35, 1–7 | 3.21 ± 1.35, 1–7 | – | |
| Age-adjusted β-coef.† (95% CI) | 0.000 | | | −0.262 (−1.075 to 0.551)‡ | | | 0.524 |
| Undefined viral enteritis§ (N) | 715 | 324 | 391 | 699 | 239 | 460 | |
| Mean ± s.d., range | 3.95 ± 4.74, 0–55 | 3.21 ± 2.33, 0–16 | 4.89 ± 6.54, 1–55 | 3.76 ± 3.04, 0–21 | 2.95 ± 1.56, 1–10 | 4.38 ± 3.70, 0–21 | |
| Age-adjusted β-coef.† (95% CI) | 0.000 | | | −0.383 (−1.189 to 0.424)‡ | | | 0.352 |
| Other AGEs¶ (N) | 14 137 | 950 | 13 187 | 16 322 | 950 | 15 372 | |
| Mean ± s.d., range | 4.22 ± 4.62, 0–123 | 3.10 ± 1.94, 0–18 | 4.93 ± 5.58, 0–123 | 4.60 ± 6.90, 0–357 | 3.03 ± 2.48, 0–57 | 5.36 ± 8.22, 0–357 | |
| Age-adjusted β-coef.† (95% CI) | 0.000 | | | 0.254 (0.043–0.466)‡ | | | 0.019 |

* No significant interaction of ‘age group’ (≥5/<5 years) was found in the association between LOS and 3-year period in known AGEs (p-rotavirus = 0.595; p-salmonella = 0.404; p-campylobacter = 0.460; p-adenovirus = non-evaluatable; p-undefined viral enteritis = 0.762); but an interaction was found in the case of unknown AGEs (p-other AGEs=0.025).

† β regression coefficient adjusted by age group (≥5/<5 years), comparing LOS (in days) between post- and pre-vaccine periods.

‡ Age was a confounding factor for the association between LOS and the two 3-year periods: LOS of *Campylobacter* (β-coef. ≥5/<5 = 4.22; 95% CI 3.15–5.28; P<0.0001); LOS of adenovirus (β-coef. ≥5/<5 = non-evaluatable); LOS of other viral enteritis (β-coef. ≥5/<5 = 1.91; 95% CI 0.35–10.54; P = 0.457).

§ Undefined viral enteritis: ICD-9-CM code ‘008.8’

¶ Ninety-eight percent of other AGEs were coded as non-specified (or non-typified) AGEs in the MBDS.

Table 3. Adjusted analysis (by age group) of extended LOS for the most commonly coded community-acquired infectious AGE requiring hospitalization between the pre (2003–2005)- and post-vaccine (2007–2009) periods in CLM, Spain*

| Hospitalization episodes (N) | Pre-vaccine period (2003–2005) | | | Post-vaccine period (2007–2009) | | | P-value (crude/adjusted) |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|
| | All | <5 years | ≥ 5 years | All | <5 years | ≥ 5 years | |
| Rotavirus (N) | 769 | 758 (98.6%) | 11 (1.4%) | 662 | 648 (97.9%) | 14 (2.1%) | <0.0001 |
| 0–3 days | 379 (49.3%) | 372 | 7 | 405 (61.2%) | 394 | 11 | |
| >3 days (extended stay) | 390 (50.7%) | 386 | 4 | 257 (38.8%) | 254 | 3 | |
| Age-adjusted OR† (95% CI) | 1.00 | | | 0.62 (0.50–0.76) | | | |
| Salmonella spp (N) | 929 | 242 (26.1%) | 687 (74.9%) | 430 | 110 (25.6%) | 320 (74.4%) | 0.378 |
| 0–3 days | 251 (18.5%) | 71 | 180 | 126 (9.3%) | 37 | 89 | |
| >3 days (extended stay) | 678 (49.9%) | 171 | 507 | 304 (22.4%) | 73 | 231 | |
| Age-adjusted OR† (95% CI) | 1.00 | | | 0.89 (0.69–1.15) | | | |
| Campylobacter (N) | 142 | 97 (68.3%) | 45 (31.7%) | 139 | 69 (49.6%) | 70 (50.4%) | <0.0001 |
| 0–3 days | 46 (16.4%) | 41 | 5 | 71 (25.27%) | 46 | 25 | |
| >3 days (extended stay) | 96 (34.2%) | 56 | 40 | 68 (24.20%) | 23 | 45 | |
| Age-adjusted OR† (95% CI) | 1.00 | | | 0.32 (0.19–0.55)‡ | | | |
| Adenovirus (N) | 33 | 32 (96.97%) | 1 (3.03%) | 58 | 58 (100%) | 0 | 0.650 |
| 0–3 days | 24 (72.7%) | 23 | 1 | 39 (67.24%) | 39 | 0 | |
| >3 days (extended stay) | 9 (27.3%) | 9 | 0 | 19 (32.76%) | 19 | 0 | |
| Age-adjusted OR† (95% CI) | 1.00 | | | 1.25 (0.48–3.21) | | | |
| Undefined viral enteritis§ (N) | 180 | 101 (56.1%) | 79 (43.9%) | 188 | 81 (43.1%) | 107 (56.9%) | 0.488 |
| 0–3 days | 108 (60%) | 66 | 42 | 117 (62.2%) | 59 | 58 | |
| >3 days (extended stay) | 72 (40%) | 35 | 37 | 71 (37.8%) | 22 | 49 | |
| Age-adjusted OR† (95% CI) | 1.00 | | | 0.86 (0.56–1.32) | | | |
| Other AGEs¶ (N) | 5586 | 2114 (37.8%) | 3472 (62.2%) | 5758 | 1823 (31.7%) | 3935 (68.3%) | 0.603 |
| 0–3 days | 3218 (57.6%) | 1434 | 1784 | 3272 (56.8%) | 1304 | 1968 | |
| >3 days (extended stay) | 2368 (42.4%) | 680 | 1688 | 2486 (43.2%) | 519 | 1967 | |
| Age-adjusted OR† (95% CI) | 1.00 | | | 0.98 (0.91–1.06) | | | |

N, number of hospital admissions (hospital episodes).

* No significant interaction of 'age group' (≥ 5/<5 years) was found in the association between extended LOS and 3-year period in known AGEs (p-rotavirus = 0.772; p-salmonella = 0.684; p-campylobacter = 0.438; p-adenovirus = non-evaluable; p-undefined viral enteritis = 0.403); but an interaction was found in the case of unknown AGEs (p-other AGEs = 0.005).

† OR adjusted by age group (≥ 5/<5 years), comparing extended LOS (>3 days) between post- and pre-vaccine periods.

‡ Age was a confounding factor for the association between extended LOS of *Campylobacter* and the two 3-year periods: OR_{≥ 5/<5} = 4.40; 95% CI 2.42–7.49; P < 0.0001.

§ Undefined viral enteritis: ICD-9-CM code '008.8'.

¶ Ninety-eight percent of other AGEs were coded as non-specified (or non-typified) AGEs in the MBDS.

Table 4. Evaluation of change in mean LOS and costs attributable to hospital admissions caused by rotavirus in CLM, Spain (Sources: MBDS, 2003–2009; Cost Accounting System Gescot[®], Economic Management Control, General Secretary of the Health Service of Castile-La Mancha*)

| Characteristics* | DRGs | Pre-vaccine period (2003–2005) N = 769 | Post-vaccine period (2007–2009) N = 662 | Impact (post–pre change, 95% CI) | P-value |
|---|------------------------------|---|--|-------------------------------------|---------|
| Group I (non-bacterial AGE with complications) | 813, 815 | N = 145 (18.86%) | N = 160 (24.02%) | | |
| Mean stay, s.d. (days) | | 3.99 ± 2.01 | 3.86 ± 2.17 | –0.13 (–0.37 to 0.11) | 0.0624 |
| Readmission rate | | 3 (2.1%) | 0 | –2.1% (–5 to 0.9%) | 0.2143 |
| Mean cost per patient (€) | | 1428.72 ± 134.49 | 2061.77 ± 164.61 | 633.05 (599.24 to 666.86) | <0.0001 |
| Group II (non-bacterial AGE without complications) | 777, 814, 816 | N = 604 (78.41%) | N = 481 (72.51%) | | |
| Mean stay (days) | | 3.81 ± 1.90 (2300/603) | 3.35 ± 1.76 (1608/480) | –0.46 (–0.58 to –0.34) | 0.0009 |
| Readmission rate | | 12 (2.0%) | 4 (0.8%) | –1.2% (–2.7 to 0.4%) | 0.1889 |
| Mean cost per patient (€) | | 1025.78 ± 59.97 | 1346.31 ± 126.32 | 320.53 (218.72 to 422.35) | <0.0001 |
| Group III (higher DRGs weights: requirements of surgical/other procedures and/or neonatal cases)† | 156, 468, 551, 613, 627, 628 | N = 20 (2.73%) | N = 21 (3.47%) | | |
| Mean stay (days) | | 9.95 ± 9.55 | 6.39 ± 5.43 | –3.56 (–5.28 to –1.84) | <0.0001 |
| Readmission rate | | 1 (4.8%) | 0 | –4.8% (–18.4 to 8.9%) | 0.9633 |
| Mean cost per patient (€) | | 4565.81 ± 3776.44 | 2326.98 ± 1409.14 | –2268.83 (–4097.87 to –379.76) | 0.0204 |
| Groups I, II y III | | N = 769 (100%) | N = 662 (100%) | | |
| Mean stay (days) | | 4.01 ± 2.64 | 3.58 ± 2 | –0.43 (–0.67 to –0.19) | 0.0005 |
| Readmission rate | | 16 (2.08%) | 4 (0.60%) | –1.48% (–2.8 to –0.2%) | 0.028 |
| Mean cost per patient (€) | | 2155.30 ± 1620 | 1911.12 ± 507.23 | –243.65 (–365.18 to –123.18) | 0.0001 |

* Groups have been defined according to individual DRG costs (Supplementary Table S3): I (1500–2200€); II (<1500€); III (>2200€).

† Each of these GRDs represented a median cost for the entire study period that was over €2000 per hospital admission.

DRGs are universally recognized tools used to optimize Health Systems [22]. However, to date, we only found two DRG-based studies in Spain, investigating the cost-effectiveness for infectious diseases, both not dealing with vaccines [23, 33]. According to a national study, the introduction of universal vaccination with RotaTeq[®] would not be cost-effective in Spain [34]. Notwithstanding, more research was needed on real cost savings. We only observed a significant cost decrease for more highly weighted DRGs accompanied by a significant decline in LOS of almost four days, despite the number of cases did not decrease (Table 4). On the contrary, the major descent in the number of hospitalizations occurred in group II, with a significant decrease in LOS by half a day, but with an increased cost. Regarding group I, the costs increased, but the mean stay did not change. Therefore, in the vaccination period, the less complicated hospitalizations due to rotavirus (group II) fell by 20% (from 604 to 481), at the cost of only an 11% increase (from 145 to 160) in hospitalizations of ARGEs with complications (group I). If unit mean costs owing to each I, II and III DRG groups had not increased so much in 2007–2009, overall savings we have estimated would have been even greater. It seems that a probable lower efficiency in the context of a greater complexity of the own hospitalization units for rotavirus (pediatrics and neonatology) over the years might have directly expanded the mean costs estimations by DRG in 2007–2009. That is because the increase in costs would have exceeded the increase in complexity. The hypothesis of a higher complexity in 2007–2009 is because the case mix (or casuistic) index (CIX) from pediatric and neonatology units of SESCOAM indicates that the casuistry of the analyzed series in the vaccine period (CIX 0.58) was somewhat higher than that of the pre-vaccine period (CIX 0.37) (Supplementary Table S2). The supposition of a probable lower efficiency is because the performance or (functional) index of both 3-year periods reveals that those units of SESCOAM attended its patients with an average mean stay similar to that of Spain; despite of its complexity was significantly lower than that of the SNHS (Supplementary Table S2).

The selling price of Rotateq[®] for complete immunization to the public in pharmacies at the end of the study period was about €207, while the selling price of the reference laboratory was €133.5. In Spain, there is no option that the cost of vaccines not included in the universal national immunization program will be

partially reimbursed by the Government. That is, the rotavirus vaccination is fully self-financed by consumers, which makes it difficult to acquire for families facing economic difficulties. The selling price of Rotateq[®] for complete immunization to the public in pharmacies at the end of the study period was about €207, while the selling price of the reference laboratory was €133.5. Then, while savings of €26 071 due to the decrease (by 107 cases) in rotavirus hospitalizations during the 2007–2009 period was a consequence of patients self-financing the vaccination at a cost of €22 149(107*207) for them, the vaccination cost for the SNHS would actually be lower, namely €14 285 (107*134). If the actual level of 34% coverage reached in 2007–2009 had been provided by a public immunization program at that lower per unit cost, the vaccine would have been cost-effective because the expense of the vaccination for the SNHS represents €11 786.05 less than the overall savings we have estimated. Furthermore, a national immunization program would let reach a higher coverage and so, get more sustained saving over the time.

Long-term trends in Europe suggest an increase of campylobacteriosis [35, 36]. We discovered a decrease by 28% in children under 5 years of age, and LOS and extended LOS for *Campylobacter* decreased significantly by almost 1½ days and by 68%, respectively. One reason for this decrease could be simultaneous co-infection with rotavirus. Although viruses are the most commonly reported agents of gastrointestinal co-infections accompanying rotavirus [37, 38], *Campylobacter* spp. is the most frequent cause of enteropathogenic concomitant AGE for ARGEs, present in up to 19% of cases [38]. While co-occurrence of rotavirus and *Campylobacter* was coded in 5% of hospitalizations in children under 5 years of age during 2003–2005, this co-infection was not present during 2007–2009. This would contribute to the decrease observed in stays for campylobacteriosis during 2007–2009, as co-infections involve an increased assistance during hospitalization [39]. Although very little is known about the role of interaction between pathogens in causing diarrhea, a recent study has reported that the co-occurrence of rotavirus and *Campylobacter jejuni* only occurs in symptomatic children ($P < 0.0001$) and that *Salmonella* usually does co-occur with norovirus better than with rotavirus [38].

Our study has some limitations. Although MBDS was designed for financial management purposes, certain incremental change in health costs over time is

presumed to be inevitable. Despite we took into consideration the yearly Consumer Price Index, other factors influencing the incremental mean unit costs of DRGs over the years may have contributed to an underestimation of the real savings. The recognition of the health workers' Professional Career status that began in 2006 is a good example, which of course might have entailed an increase in the budget set to health personnel salaries. We also commented above a lower efficiency of pediatric and neonatology units, which means incremental costs exceeding an incremental complexity. Actually, there was an increase in public health expenditure of SESCAM despite the economic crisis that started in Spain in 2008 (Supplementary Fig. S1). There is also the possibility of underestimation in the recruitment of cases from the discharge database. The dependency of our estimations on accuracy coding remains a problem when comparing and interpreting trends in the five provinces of CLM, even though the variable 'provinces' is a field always fulfilled in the MBDS. In this sense, we found some differences in the decrease in LOS and in the incidence rate by provinces [4], despite we found no province-specific differences in vaccine coverage ($P = 0.599$). Finally, it is well known that the true burden of community-acquired rotaviruses is generally misclassified when estimated in hospital databases through ICD-9-CM [8], with a maximum sensitivity of 47% [40]; albeit this underestimation that is supposed to affect equally both periods of comparison would not influence the estimation of changes occurring between them.

The biggest strength is that this research constitutes the first national study published using the DRG system to evaluate cost savings after a period of vaccine implementation. The 2007–2009 study period coincided with the above mentioned economic crisis, therefore some LOS descent findings may be expected to be due to economic constrains, more than the vaccines. But the decrease in rotavirus hospitalization costs gives meaning to the trend to a lower LOS that only became significant for rotavirus and *Campylobacter* (the last, the most frequent cause of enteropathogenic concomitant AGE for ARGes), which would reflect a modest vaccine impact more than health policy changes or an improvement in the AGE management.

In summary, the actual modest decrease in hospital costs after the 3-year period of simultaneous Rotarix[®] and Rotateq[®] availability in Spain was due to cases with higher DRG weights; and the decrease in LOS would represent a faster recovery of such complex

cases or even of more moderate-to-mild cases hospitalized post-introduction. Alongside this, the consequent savings in social costs according to previous studies might have been even fivefold higher than hospital savings; to which we would even have to add a specific saving in social costs derived from a lower parents' absenteeism, as a consequence of the average stay decrease in the vaccination period. Despite a universal rotavirus vaccination program has been discarded in Spain for not being cost-effective overall, the present study provides a first step toward re-evaluating its implementation, regarding its potential high impact on both at-risk children and societal costs.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0950268817000620>

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Rosario Valverde Vaquero and Inés Ruano del Cerro, from the Economic Management Control, General Secretary of the Health Service of Castile-La Mancha in Toledo, who provided disaggregated data on costs by years and hospitals, allowing us to perform exact estimations of costs. The authors have no financial relationships to disclose.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. **PROTECT**. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiology and Infection* 2006; **134**: 908–916.
2. **Saia M, et al.** Hospitalisation for rotavirus gastroenteritis in the paediatric population in the Veneto Region, Italy. *BMC Public Health* 2010; **10**: 636.
3. **Flem E, et al.** Rotavirus gastroenteritis in Norway: analysis of prospective surveillance and hospital registry data. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2009; **41**(10): 753–759.
4. **Redondo O, Cano R, Simón L.** Decline in rotavirus hospitalizations following the first three years of vaccination in Castile-La Mancha, Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; **11**(3): 769–775. doi: 10.1080/21645515.2015.1009339.
5. **Le Saux N, et al.** Substantial morbidity for hospitalized children with community-acquired rotavirus infections: 2005–2007 IMPACT surveillance in Canadian

- hospitals. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; **29**(9): 879–882. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e20c94.
6. **Ogilvie I, et al.** Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2012; **12**: 62. doi: 10.1186/1471-2334-12-62.
 7. **Wildi-Runge S, et al.** A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. *European Journal of Pediatrics* 2009; **168**(11): 1343–1348. doi: 10.1007/s00431-009-0934-z.
 8. **Mast TC, et al.** Burden of childhood rotavirus disease on health systems in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; **29**(2): e19–e25.
 9. **Marsella M, et al.** Epidemiology of rotavirus-associated hospital admissions in the province of Ferrara, Italy. *European Journal of Pediatrics* 2009; **168**(12): 1423–1427. doi: 10.1007/s00431-009-0942-z.
 10. **Giaquinto C, et al.** Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *Journal of Infectious Diseases* 2007; **195**(Suppl. 1): S36–S44.
 11. **Diez-Domingo J, et al.** Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health* 2010; **10**(1): 469. doi: 10.1186/1471-2458-10-469.
 12. **Pockett RD, et al.** A comparison of healthcare resource use for rotavirus and RSV between vulnerable children with co-morbidities and healthy children: a case control study. *Journal of Medical Economics* 2013; **16**(4): 560–565. doi: 10.3111/13696998.2013.774278.
 13. **Rowinsky PA, et al.** Ancillary testing in children with rotavirus gastroenteritis. *Journal of Hospital Medicine* 2009; **4**(7): E36–E40. doi: 10.1002/jhm.487.
 14. **Desai R, et al.** All-cause gastroenteritis and rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000–2009. *Clinical Infectious Diseases* 2012; **55**(4): e28–e34. doi: 10.1093/cid/cis443.
 15. **Kilgore A, et al.** Rotavirus-associated hospitalization and emergency department costs and rotavirus vaccine program impact. *Vaccine* 2013; **31**(38): 4164–4171. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.06.085.
 16. **Paulke-Korinek M, et al.** Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine* 2013; **31**(24): 2686–2691. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.001.
 17. **Zlamy M, et al.** The impact of rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infectious Diseases* 2013; **13**: 112. doi: 10.1186/1471-2334-13-112.
 18. **Karmann A, Jurack A, Lukas D.** Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data. *The European Journal of Health Economics* 2015; **16**(7): 719–731. doi: 10.1007/s10198-014-0624-2.
 19. **Gil-Prieto R, et al.** Impact of non-routine rotavirus vaccination on hospitalizations for diarrhoea and rotavirus infections in Spain. *Vaccine* 2013; **31**(43): 5000–5004. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.109.
 20. **Dudareva-Vizule S, et al.** Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; **8**(10): 1407–1415. doi: 10.4161/hv.21593.
 21. **Redondo-González O.** Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2015; **107**(3): 152–161.
 22. **Rivero A, et al.** *Analysis and Development of the GDRs in the National Health System.* Madrid: Publications Center of Ministry of Health and Consumer Affairs, 1999.
 23. **Gómez J, et al.** Clinical and economic analysis of an internal medicine-infectious disease department at a university general hospital (2005–2006). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2009; **27**(2): 70–74. doi: 10.1016/j.eimc.2008.05.001.
 24. **Palmieri F, et al.** Early discharge of infectious disease patients: an opportunity or extra cost for the Italian Healthcare System? *Le Infezioni in Medicina* 2013; **21**(4): 270–278.
 25. **Kanerva M, Ollgren J, Lyytikäinen O.** Finnish Prevalence Survey Study Group. Benchmarking antibiotic use in Finnish acute care hospitals using patient case-mix adjustment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; **66**(11): 2651–2654. doi: 10.1093/jac/dkr333.
 26. **Kanerva M, Ollgren J, Lyytikäinen O.** Finnish Prevalence Survey Study Group. Interhospital differences and case-mix in a nationwide prevalence survey. *The Journal of Hospital Infection* 2010; **76**(2): 135–138. doi: 10.1016/j.jhin.2010.05.017.
 27. **Serrais J, Mallolas J, Ribas J.** Direct pharmaceutical costs, diagnostic related groups and CD4 cell count in hospitalized HIV-infected patients. *Medicina Clínica (Barc)*. 1997; **109**(10): 361–363.
 28. **Mannocci A, et al.** Epidemiology and direct medical costs of human leishmaniasis in Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2007; **48**(1): 27–36.
 29. **Redondo-González O, Tenías-Burillo JM.** A multifactorial regression analysis of the features of community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain as represented in the minimum basic data set. *Epidemiology and Infection* 2016; **144**(12): 2509–2516. doi: 10.1017/S0950268816000881.
 30. **Bouzón-Alejandro M, et al.** Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study. *BMC Pediatrics* 2011; **11**: 81. doi: 10.1186/1471-2431-11-81.
 31. **Gil A, et al.** Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999–2000. *Vaccine* 2004; **22**: 2221–2225.
 32. **Marocco A, et al.** Hospitalisation associated with Rotavirus gastroenteritis in Italy, 2001–2003, evaluated by means of ICD9-CM diagnostic codes. *Igiene e Sanità Pubblica* 2006; **62**(2): 215–244.
 33. **Arteaga-Rodríguez A, et al.** Changes in the epidemiology of hepatitis A in Spain (2005–2008): trends of acute hepatitis A hospitalizations, comorbidities, and costs associated with the hospitalization. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010; **22**(11): 1284–1289.

34. **Imaz Iglesia I, et al.** *Análisis Coste-Utilidad de la Introducción de la Vacunación Universal frente al Rotavirus en España*. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Ministerio de Ciencia e Investigación - Instituto de Salud Carlos III, 2011.
35. **Schielke A, Rosner BM, Stark K.** Epidemiology of campylobacteriosis in Germany – insights from 10 years of surveillance. *BMC Infectious Diseases* 2014; **14**: 30. doi: 10.1186/1471-2334-14-30.
36. **Maraki S, et al.** Long-term trends in the epidemiology and resistance of childhood bacterial enteropathogens in Crete. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2012; **31**: 1889–1894.
37. **Wolak Z, Wałaszek MZ, Dobroś W.** Incidence of healthcare-associated gastroenteritis in children hospitalized on paediatric ward in provincial hospital in 2007–2013. *Przegląd Epidemiologiczny* 2015; **69**: 33–39.
38. **Valentini D, et al.** Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2013; **32**(7): 909–915. doi: 10.1007/s10096-013-1825-9.
39. **Li LL, et al.** Aetiology of diarrhoeal disease and evaluation of viral-bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case-control study. *Clinical Microbiology and Infection* 2016; **22**(4): 381.e9–381.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.018.
40. **Hsu VP, et al.** Use of active surveillance to validate international classification of diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics* 2005; **115**(1): 78–82.

Supplementary Table 1. Mean weights per DRG* according to Norms (versions) of the Spanish Sanitary Health System published by the Ministry of Health by year of study and their corresponding mean unit costs estimated from all of the hospitals of the Health Service of Castile-La Mancha, Spain. Source: Cost Accounting System Gescot®, Economic Management Control, General Secretary of the Health Service of Castile-La Mancha.

| DRG | Definitions | 2003 | | 2004 | | 2005 | | 2007 | | 2008 | | 2009 | |
|-----|--|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| | | APDRG18 sp.‡ norm | Mean unit cost (€) | APDRG18 sp.‡ norm | Mean unit cost (€) | APDRG18 sp.‡ norm | Mean unit cost (€) | APDRG23 sp.‡ norm | Mean unit cost (€) | APDRG23 sp.‡ norm | Mean unit cost (€) | APDRG23 sp.‡ norm | Mean unit cost (€) |
| 156 | Procedures on stomach, esophagus and duodenum age<18 | 1.4802 | 2570.2 | 1.3596 | 3260.9 | 1.2262 | 3192.8 | 1.5800 | 4026.7 | 0.8456 | 4599.4 | 0.8456 | 4361.7 |
| 468 | Extensive surgical procedure unrelated to principal diagnosis | 2.5604 | 7380.6 | 2.6187 | 7210.4 | 2.6130 | 8483.7 | 2.4888 | 10176.3 | 3.0633 | 10342.6 | 3.0633 | 11023.7 |
| 551 | Esophagitis, gastroenteritis and not complicated ulcer with major complication | 1.1885 | 2977.6 | 1.1890 | 2777.8 | 1.1557 | 2867.2 | 1.0867 | 2698.2 | 1.1389 | 2250.1 | 1.1389 | 2129.1 |
| 613 | Neonate, birthweight 1500-1999 g with minor problems | 2.5519 | 8166.1 | 2.6830 | 9662.5 | 2.3742 | 9658.6 | 2.3710 | 9442.3 | 2.3890 | 10469.5 | 2.3890 | 12765.0 |
| 627 | Neonate, birthweight >2499 g, with major problems | 0.7202 | 2126.8 | 0.7320 | 2587.1 | 0.7343 | 2675.5 | 0.7333 | 2468.0 | 0.7389 | 3123.2 | 0.7389 | 2856.6 |
| 628 | Neonate, birthweight >2499 g, with minor problems | 0.5222 | 1649.8 | 0.5624 | 1764.6 | 0.5579 | 1737.7 | 0.5571 | 1562.0 | 0.5614 | 1977.3 | 0.5614 | 1802.5 |
| 777 | Esophagitis, gastroenteritis and miscellaneous digestive disorders, age<18 without complications | 0.3928 | 1286.1 | 0.4984 | 1262.6 | 0.4302 | 1222.0 | 0.2905 | 1820.3 | 0.2834 | 2188.0 | 0.2834 | 2013.9 |
| 813 | Nonbacterial gastroenteritis and abdominal pain, age >17 with complications | 0.7747 | 1302.9 | 0.6852 | 1351.2 | 0.7034 | 1428.9 | 0.5318 | 1699.8 | 0.5460 | 1923.3 | 0.5460 | 2005.7 |
| 814 | Nonbacterial gastroenteritis and abdominal pain, age >17 without complications | 0.4991 | 770.0 | 0.4750 | 769.9 | 0.4788 | 827.5 | 0.3546 | 884.4 | 0.3817 | 958.0 | 0.3817 | 1118.7 |
| 815 | Nonbacterial gastroenteritis, abdominal pain and age <18 with complications | 0.4464 | 1594.8 | 0.4640 | 1627.4 | 0.4537 | 1576.5 | 0.2905 | 2078.4 | 0.2525 | 2400.2 | 0.2525 | 2017.5 |
| 816 | Nonbacterial gastroenteritis, abdominal pain and age <18 without complications | 0.3297 | 1043.7 | 0.3820 | 1116.3 | 0.3492 | 1093.3 | 0.2060 | 1342.2 | 0.1836 | 1590.0 | 0.1836 | 1477.2 |

DRG: Diagnosis-Related Group. *Mean costs have only been estimated for those GRDs matching a principal diagnosis code 088.61 (rotavirus). ‡Spanish version

Supplementary table 2. Calculation of case-mix index and functional index of pediatric and neonatology units of SESCAM, corresponding to healthcare for rotavirus hospitalizations. Two three-year periods: 2003-05 and 2007-09.

| DRGs | SESCAM 2003-05 | | Spain 2005 | | DRGs | SESCAM 2007-09 | | Spain 2009 | |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Hospital discharges (N) | Sescam Mean stay (days) | Hospital discharges (N) | Spain Mean stay (days) | | Hospital discharges (N) | Sescam Mean stay (days) | Hospital discharges (N) | Spain Mean stay (days) |
| 156 | 1 | 10.00 | 700 | 6.77 | 551 | 9 | 7.22 | 9484 | 10.5 |
| 468 | 1 | 31.00 | 7549 | 17.2 | 627 | 3 | 11 | 10309 | 6.4 |
| 551 | 7 | 4.29 | 6541 | 10.84 | 628 | 9 | 4.89 | 10467 | 4.7 |
| 613 | 3 | 26.00 | 574 | 23.39 | 777 | 1 | 3 | 6941 | 3.40 |
| 627 | 1 | 12.00 | 8646 | 7.25 | 813 | 1 | 2 | 9548 | 6.30 |
| 628 | 7 | 5.71 | 9683 | 5.83 | 815 | 159 | 3.86 | 3327 | 3.4 |
| 814 | 1 | 8.00 | 18616 | 4.81 | 816 | 480 | 3.35 | 17333 | 2.8 |
| 815 | 145 | 3.99 | 3947 | 3.65 | 662 | | | 67409 | 5.36* |
| 816 | 603 | 3.81 | 21638 | 3.05 | | | | | |
| | 769 | | 77894 | 9.20* | | | | | |

| | 2003-05 | 2007-09 |
|--------------------------------------|-------------|-------------|
| Performance-adjusted mean stay (Pms) | 3.37 | 3.10 |
| Casuistry-adjusted mean stay (Cms) | 8.86 | 5.10 |
| CI=Pms/Average mean stay of Spain* | 0.37 | 0.58 |
| FI=Cms/Average mean stay of Spain* | 0.96 | 0.95 |

The case mix (or casuistic) index (CI) indicates that the casuistry of the analyzed series in both pre- and vaccine periods from SESCAM (the Health System of Castile-La Mancha) was less complex than that of the National Health System in the same periods.

The performance or (functional) index (FI) of both three-year periods reveals that the SESCAM institution attended its patients with an average mean stay similar to that of Spain; despite of its complexity was significantly lower.

Source: Statistical Portal of the National Health System. Data Bank. Registration of discharges from general hospitals owing to the National Health System. Minimum Basic Data Set. State Norm.

Access: 06/09/2015.

Supplementary table 3. Mean DRGs unit costs by three-year period, from the hospitals of the Health Service of Castile-la Mancha, Spain. Source: Cost Accounting System Gescot®, Economic Management Control, General Secretary of the Health Service of Castile-La Mancha.

| Group definitions according to DRG costs | DRGs matching a principal diagnosis code 008.61 in the MBDS of the HSCM from 2003 to 2009 | | 2003-2005 | | 2007-2009 | |
|---|---|--|----------------|--------|----------------------------|-----------------|
| | N | Mean unit cost*(€) per DRG | Total cost*(€) | N | Mean unit cost*(€) per DRG | Total cost* (€) |
| Group I (Non bacterial AGE with complications) | 813 | Nonbacterial gastroenteritis and abdominal pain, age >17 with complications | 1 | - | 1699.8 | 1699.8 |
| | 815 | Nonbacterial gastroenteritis, abdominal pain and age <18 with complications | 145 | 1599.6 | 231942 | 344298,6 |
| | 813 and 815 | | 145 | | 231942 | 345998.4 |
| Group II (Non bacterial AGE without complications) | 777 | Esophagitis, gastroenteritis and miscellaneous digestive disorders, age<18 without complications | 1 | - | 2188.0 | 2188.0 |
| | 814 | Nonbacterial gastroenteritis and abdominal pain, age >17 without complications | 1 | 770.0 | - | 770.0 |
| | 816 | Nonbacterial gastroenteritis, abdominal pain and age <18 without complications | 603 | 1084.4 | 653893.2 | 705504 |
| | 77, 814 and 816 | | 604 | | 654663.2 | 707692 |
| Group III (higher DRGs weights: requirements of surgical/other procedures and/or neonatal cases) | 156 | Procedures on stomach, esophagus and duodenum age<18 | 1 | 3260.9 | 3260.9 | - |
| | 468 | Extensive surgical procedure unrelated to principal diagnosis | 1 | 7210.4 | 7210.4 | - |
| | 551 | Esophagitis, gastroenteritis and not complicated ulcer with major complication | 7 | 2874.2 | 20119,4 | 22267,8 |
| | 613 | Neonate, birth weight 1500-1999 g with minor problems | 3 | 8166.1 | 24498,3 | - |
| | 627 | Neonate, birth weight>2499 g, with major problems | 1 | 2675.5 | 2675.5 | 8386,8 |
| | 628 | Neonate, birth weight>2499 g, with minor problems | 7 | 1717.4 | 12021.8 | 16025,4 |
| | 156, 468, 551, 613, 627 and 628 | | 20 | | 69786.3 | 46680 |

DRG: Diagnosis-Related Group. HSCM: Health Service of Castile-La Mancha.

*Mean costs per DRG and total costs have only been estimated for those GRDs matching a principal diagnosis code 088.61 (rotavirus).

Groups have been defined according to individual DRG costs: I (1500-2200 €); II (<1500 €); III (>2200 €).

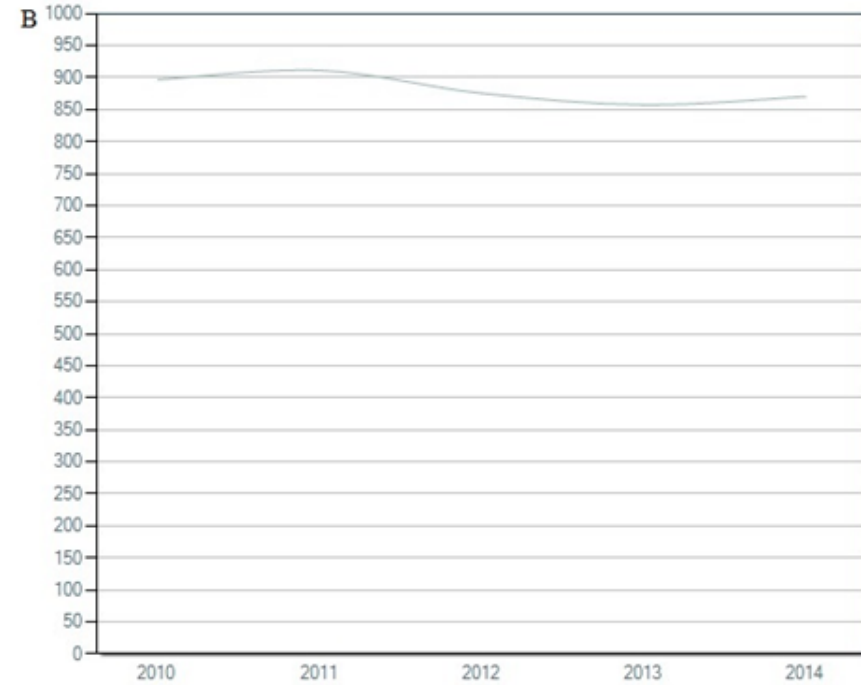
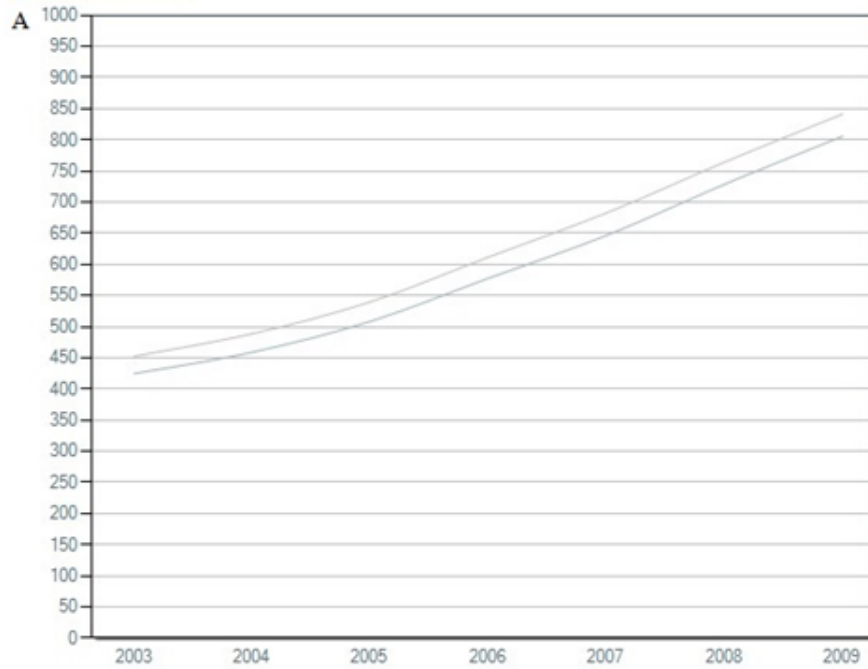
Supplementary table 4. Population and rotavirus vaccine coverage in CLM disaggregated by provinces during the study vaccine period.

| Provinces of CLM | 2007 | | 2008 | | 2009 | |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | Population ^a | Vaccine Coverage ^b (%) | Population ^a | Vaccine coverage ^b (%) | Population ^a | Vaccine coverage ^b (%) |
| Albacete | 164,771 | 22 | 166,909 | 47 | 169,716 | 56 |
| Ciudad Real | 71,005 | 14 | 72,208 | 39 | 74,014 | 48 |
| Cuenca | 52,980 | 11 | 54,600 | 29 | 55,866 | 26 |
| Guadalajara | 77,925 | 17 | 81,221 | 44 | 83,039 | 45 |
| Toledo | 78,618 | 19 | 80,810 | 36 | 82,291 | 38 |
| Total CLM | 445,299 | 18 | 455,748 | 39 | 464,926 | 44 |
| Spain | 45,236,004 | 17.4 | 45,983,169 | 34.7 | 46,367,550 | 37.9 |

CLM: Castile-La Mancha

^aCensus estimates of the Spanish National Institute of Statistics

^bThey correspond to the estimates of the laboratories Glasgow-Smith and Sanofi Pasteur MSD, S.A, calculated from the vaccines distributed throughout the 2007-2009 time period.



Supplementary figure 1.

1A.- Castile-La Mancha Health Service (SESCAM) expenses (red line above) versus Spanish National Health System Expenses (blue line below). Monetary units: euros per inhabitant.

1B.- Castile-La Mancha Health Service (SESCAM) expenses. Monetary units: euros per inhabitant.

Source: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España.

<http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx>

2003-2009 data: Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado (ESCRI).

2010-2014 data: Sistema de Información de Atención Especializada (SIAE).

5º) REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL CMBD PARA ESTIMAR LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL

“Validity and reliability of administrative coded data for the identification of hospital-acquired infections: a systematic-review with meta-analysis and meta-regression analysis”

Health Services Research 2017

JCR Impact Factor: 2.865. Category: Health, Policy & Services (9/75), quartile Q1

Diseño: Revisión sistemática con metaanálisis y meta-regresión.

Se estimó la capacidad discriminativa de los DAC para identificar globalmente cualquier tipo de infección nosocomial; y específicamente, cada tipo/subtipo de infección nosocomial, mediante metaanálisis. Se analizó la capacidad diagnóstica de los DAC mediante un un modelo de meta-regresión de efectos aleatorios utilizando la OR diagnóstica (ORD) como medida de la capacidad discriminativa; en el que se consideró simultáneamente la calidad metodológica (bajo vs alto riesgo de sesgo), el país donde se realizó el estudio (EE.UU. vs. No-EE.UU.), el sistema de codificación CIE utilizado (CIE-10 vs. CIE-9-MC), el formato de codificación empleado (codificación algorítmica versus un solo código), el estándar de referencia (CDC frente a otros criterios estandarizados) y la consideración o no del código "Presente en la admisión" (POA) en los diferentes estudios.

Esta revisión sistemática fue registrada en PROSPERO, el Registro Internacional Prospectivo para Revisiones Sistemáticas (<http://www.crd.york.ac.uk/>), con el número CRD42015023933. Se realizó conforme a la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), guía para mejorar la integridad de las publicaciones de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios con respecto al riesgo de sesgo y su aplicabilidad, se utilizó el *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) Statement*.

Validity and Reliability of Administrative Coded Data for the Identification of Hospital-Acquired Infections: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis

Olga Redondo-González , José María Tenías , Ángel Arias ,
and Alfredo J. Lucendo 

Objective. To conduct an updated assessment of the validity and reliability of administrative coded data (ACD) in identifying hospital-acquired infections (HAIs).

Methods. We systematically searched three libraries for studies on ACD detecting HAIs compared to manual chart review. Meta-analyses were conducted for prosthetic and nonprosthetic surgical site infections (SSIs), *Clostridium difficile* infections (CDIs), ventilator-associated pneumonias/events (VAPs/VAEs) and non-VAPs/VAEs, catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs), and central venous catheter-related bloodstream infections (CLABSIs). A random-effects meta-regression model was constructed.

Results. Of 1,906 references found, we retrieved 38 documents, of which 33 provided *meta-analyzable data* ($N = 567,826$ patients). ACD identified HAI incidence with high specificity (≥ 93 percent), prosthetic SSIs with high sensitivity (95 percent), and both CDIs and nonprosthetic SSIs with moderate sensitivity (65 percent). ACD exhibited substantial agreement with traditional surveillance methods for CDI ($\kappa = 0.70$) and provided strong diagnostic odds ratios (DORs) for the identification of CDIs (DOR = 772.07) and SSIs (DOR = 78.20). ACD performance in identifying nosocomial pneumonia depended on the ICD coding system (DOR_{ICD-10/ICD-9-CM} = 0.05; $p = .036$). Algorithmic coding improved ACD's sensitivity for SSIs up to 22 percent. Overall, high heterogeneity was observed, without significant publication bias.

Conclusions. Administrative coded data may not be sufficiently accurate or reliable for the majority of HAIs. Still, subgrouping and algorithmic coding as tools for improving ACD validity deserve further investigation, specifically for prosthetic SSIs. Analyzing a potential lower discriminative ability of ICD-10 coding system is also a pending issue.

Key Words. Hospital infections, International Classification of Diseases, surveillance, systematic review, meta-analysis

At the beginning of this century, the WHO Regional Office for Europe (WHO EURO) gave key recommendations for designing an international collaboration strategy to identify a reliable and effective surveillance model for “hospital-acquired” infections (HAIs). In particular, the recommendations promoted research on adjustment tools and standardized surveillance methods (Pittet et al. 2005).

“Hospital-acquired” infections represent the most frequent adverse event during care delivery and result in prolonged hospital stays, increased resistance to antimicrobials, additional costs for health systems and societies, and unnecessary deaths. As an example, the mortality rate for central venous catheter-related bloodstream infections (CR-BSIs) is as high as 25 percent. Approximately 10 percent of patients admitted to hospital acquire at least one infection during their hospital stay (Burke 2003; Allegranzi et al. 2011; Ling, Apisarnthanarak, and Madriaga 2015). Urinary tract infection (UTI) is the most common, accounting for up to 40 percent of all HAIs. It is noteworthy that up to 25 percent of hospitalized patients receive urinary catheters during their hospital stay, and over 80 percent of UTIs are associated with catheters (CAUTIs; Saint et al. 2008). Surgical site infections (SSIs) are the second most common HAI, leading to complications in 2–5 percent of inpatient surgical procedures. Finally, *Clostridium difficile* infection (CDI) is the most common cause of nosocomial infectious diarrhea (Schmiedeskamp et al. 2009). Despite their relevance, the real burden of HAIs remains unknown due to the complexity of the various surveillance systems and the lack of uniform criteria from country to country.

Most infection prevention programs in hospitals use objective definitions established by the Centers for Disease Control and Prevention’s

Address correspondence to Olga Redondo-González, M.D., M.P.H., Research Support Unit, Hospital General La Mancha Centro, Avda. Constitución n° 3, 13600 Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Spain; e-mail: oredgon@gmail.es. José María Tenías, M.D., Ph.D., is with the Preventive Medicine Unit, Pare Jofré Hospital, Valencia, Spain. Ángel Arias, B.Sc., M.Sc., is with the Research Support Unit, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real, Spain, and Centro de Investigación Biomédica En Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. Alfredo J. Lucendo, M.D., Ph.D., F.E.B.G.H., is with the Centro de Investigación Biomédica En Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain, and Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, Ciudad Real, Spain.

(CDC's) National Nosocomial Infection Surveillance system (now the National Healthcare Safety Network or NHSN; CDC's National Healthcare Safety Network [NHSN], 2016). Still, although the NHSN disposes outlined criteria for identifying HAIs, both the methods and the data sources used for surveillance vary substantially among institutions. Additionally, conventional surveillance requires time-intensive medical record review by trained infection preventionists and is subject to interobserver variability (Klompas and Yokoe 2009). Electronic health data systems have been proposed as an automated alternative to improve the efficiency and accuracy of the surveillance process. Specifically, there is a growing interest in the evaluation of administrative coded data (ACD) as a tool for diagnosing HAIs (Jhung and Banerjee 2009). ACD were designed to be gathered from hospital discharge data (HDD) and are internationally recognized as they were created with the standardized coding format of the International Classification of Diseases (ICD). Notwithstanding, the precision and accuracy of ACD are affected by the subjectivity of the coding process and the variability of distinct coding versions (Jhung and Banerjee 2009; Moher et al. 2009; Schmiedeskamp et al. 2009; Cevasco et al. 2011).

The validity of ACD in estimating certain HAIs has been assessed in two previous systematic reviews conducted until March 2013 (Goto et al. 2014; Van Mourik et al. 2015). Nevertheless, the degree of agreement with respect to traditional surveillance remains unknown, and disparities in the accuracy of ACD in identifying subgroups of HAIs deserve further analysis, with special attention to the independent attributable influence of factors such as the reference standard used, the methodological quality of the study, coding formats and systems employed, and the country in which the study was conducted. An estimate of the heterogeneity found in this type of research must also be made. According to Booth et al. (Booth, Sutton, and Papaioannou 2012), a systematic review should be enhanced under the coverage of the following criteria: more participants than all previously included studies combined or larger than the previous; stimulation of both uptake and research by policy initiatives; a time gap for volatile topic areas since completion of the previous review; and appearance of new conceptual thinking/theory to supply an alternative framework.

By meeting the criteria set by Booth et al., the aim of this study was to conduct an updated systematic review with meta-analysis and meta-regression analysis on both the validity and reliability of ACD in identifying HAIs, with a particular emphasis on the subgroup analysis.

METHODS

This systematic review has been registered in the PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), with registration number CRD42015023933, and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines (Urrútia and Bonfill 2010).

Data Sources and Study Selection

A systematic literature search was performed independently by three researchers (OR-G, AA, and JMT) in three major bibliographic databases (PubMed, EMBASE, and Scopus) for the period up to March 31, 2015. The search was not restricted with regard to language of publication.

Comprehensive search criteria were used to identify articles dealing with both HAIs and ACD in children and adults. In addition, we consulted the thesauri for MEDLINE (MESH) and EMBASE (EMTREE). The search strategy was as follows: (“Cross Infection” OR “Infection Control” OR “hospital infection” OR “intra-hospital infection” OR “nosocomial infection” OR “nosocomial” OR “hospital-acquired infections” OR “healthcare-associated infections” OR “healthcare associated infections”) AND (“Medical Records” OR “Administrative code data” OR “administrative coding data” OR “specific administrative codes” OR “ICD-9-CM administrative data” OR “ICD-10 administrative data” OR “coded-based algorithms” OR “coding-based algorithms” OR “coding based algorithms” OR “mbds” OR “Minimum Basic Data Set” OR “international classification of diseases” OR “Surveillance System Data” OR “billing codes” OR “billing data” OR “payment data”) AND (“Validation Studies” OR “Validity” OR “accuracy” OR “Validation” OR “predictive values” OR “diagnostic performance” OR “Sensitivity and Specificity” OR “reproducibility of results” OR “reliability” OR “diagnostic concordance” OR “Kappa index” OR “agreement” OR “interrater reliability” OR “interrater agreement” OR “Cohen’s Kappa”). For the Scopus database, only free-text searches with truncations were carried out. We also checked the reference lists from all retrieved articles in order to identify and examine additional relevant studies.

In the first stage, four reviewers (OR-G, AA, JMT, and AJL) independently screened the database search of all the articles retrieved for titles and abstracts by peer review. Afterward, the two epidemiologists, OR-G and JMT,

reviewed the preliminary selection, again independently. If any of the four reviewers felt that a title or abstract met the study eligibility criteria, the full text of the study was retrieved.

Inclusion Criteria

1. Original research papers conducted in humans of any age.
2. Reports explicitly or implicitly on true positives, true negatives, false positives, and false negatives of ACD in detecting any type of HAI. Code-based algorithms were also considered.
3. Refers to electronic medical records (EMR; administrative data) exclusively using administrative coded data (ICD-9-CM or ICD-10 administrative coding systems).
4. Provides the list of code(s) for the detection of HAIs, or failing that, a bibliographic reference to the codes used.
5. Provides a comparison with the current gold standard based on manual chart review by trained personnel, which constitutes the traditional surveillance method, using either CDC or other standardized criteria (manual chart review and/or microbiological data in case of MRSA or *Clostridium difficile* infection).

Exclusion Criteria

1. Long-stay institutions other than hospitals (e.g., nursing homes).
2. Evaluations of surveillance systems that do not use ACD.
3. Does not exclusively assess ACD, but also microbiological (except for CDI and MRSA), pharmacological, or radiological data or any other complementary diagnostic dataset.
4. Review articles, clinical guidelines, books, and consensus documents.
5. Letters or editorials not providing original data.
6. Studies providing duplicated information.

Quality Assessment

We used the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) statement (Whiting et al. 2011) to evaluate the methodological and reporting quality of all the retrieved studies with respect to risk of bias and applicability concerns. Four researchers (OR-G, AA, JMT, and AJL)

independently gave each eligible study a rating of high, low, or unclear risk of bias. Studies were considered to have a low risk of bias if each of the bias items (patient selection, index test, reference test, flow, and timing) could be categorized as low risk; studies were classified as having a high risk of bias if even one of these items was valued as “unclear” or “high risk.”

Data Extraction

Four researchers (OR-G, AA, JMT, and AJL) independently extracted the following data from each eligible study using a standardized data extraction sheet: last name of the first author; publication year; sample size; type of study population (child vs. adult); type of nosocomial infection; specific ICD-9 or ICD-10 codes; identified reference standard (CDC criteria vs. Other standardized criteria); number of true positives, true negatives, false positives, and false negatives; methodological design; study period; and all items for quality assessment, whenever possible. After cross-checking the results, discrepancies between reviewers were resolved through discussion. The authors were contacted by e-mail when additional information was needed.

The reviewers OR-G and JMT reorganized the extracted data by HAI type and made subgroups for SSIs (prosthetic vs. nonprosthetic SSIs) and nosocomial pneumonia (ventilator-associated pneumonia/event [VAP/VAE] vs. nosocomial pneumonias not caused by a ventilator [Non-VAP/VAE]). Recognizing the recent transition of criteria in NHSN surveillance, we reviewed VAE studies in addition to VAP ones, though only considering VAP in VAE criteria.

Statistical Analysis

The standard methods recommended for the diagnostic accuracy of meta-analyses were used (Jones et al. 2010). The following measures of test accuracy and concordance were calculated: pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LHR), negative LHR, diagnostic odds ratio (DOR), and κ coefficients (reliability) of all included studies, including 95 percent confidence intervals (CI). Sensitivity, specificity, and κ values were meta-analyzed by HAI type, as long as data on a specific HAI type were provided by at least three different studies. The threshold effect is caused by differences of sensitivity and specificity. To detect cutoff threshold effects, the relationship between sensitivity and specificity was evaluated for all meta-analyzable studies by the Spearman correlation coefficient.

Heterogeneity between studies was assessed by means of the chi-square test (Cochran Q statistic) and quantified with the I^2 statistic. The various heterogeneity levels were as follows: 25–49 percent (low), 50–74 percent (moderate), and ≥ 75 percent (high; Higgins et al. 2003). When a significant Q test indicated heterogeneity among studies ($p < .05$ or $I^2 > 50$ percent), the random-effect model (Der Simonian–Laird method) was conducted for the meta-analysis to calculate the pooled sensitivity, specificity, and other related indexes. Funnel plots were designed to check for the existence of publication bias in articles on the sensitivity and specificity of ACD in identifying HAIs; we also used the Begg and Mazumdar correlation rank test (Begg and Mazumdar 1994) and the Egger (Egger et al. 1997) and Harbord tests (Harbord, Egger, and Sterne 2006) to further assess publication bias.

We estimated the discriminative capacity of ACDs to identify each type of meta-analyzable HAI by simultaneously considering the methodological quality (low vs. high risk of bias), the country where the study was conducted (USA vs. Non-USA), the type of ICD coding system used (ICD-10 vs. ICD-9-CM), the coding format employed (algorithmic coding vs. a single code), the reference standard (CDC vs. other standardized criteria), and the consideration or not by the different studies of the absence of the “Present on admission” (POA) code. To this end, a random-effects meta-regression model was constructed with the DOR as a measure of global discriminative capacity of ACD, since DOR represents the ratio of positive and negative likelihood ratios.

All statistical analyses were carried out with *StatsDirect* statistical software version 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Cheshire, UK) and the freeware software *MetaDiSc* 1.4 for Windows (XI Cochrane Colloquium, Barcelona, Spain; Zamora et al. 2006). In every test, a two-sided p -value of $< .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

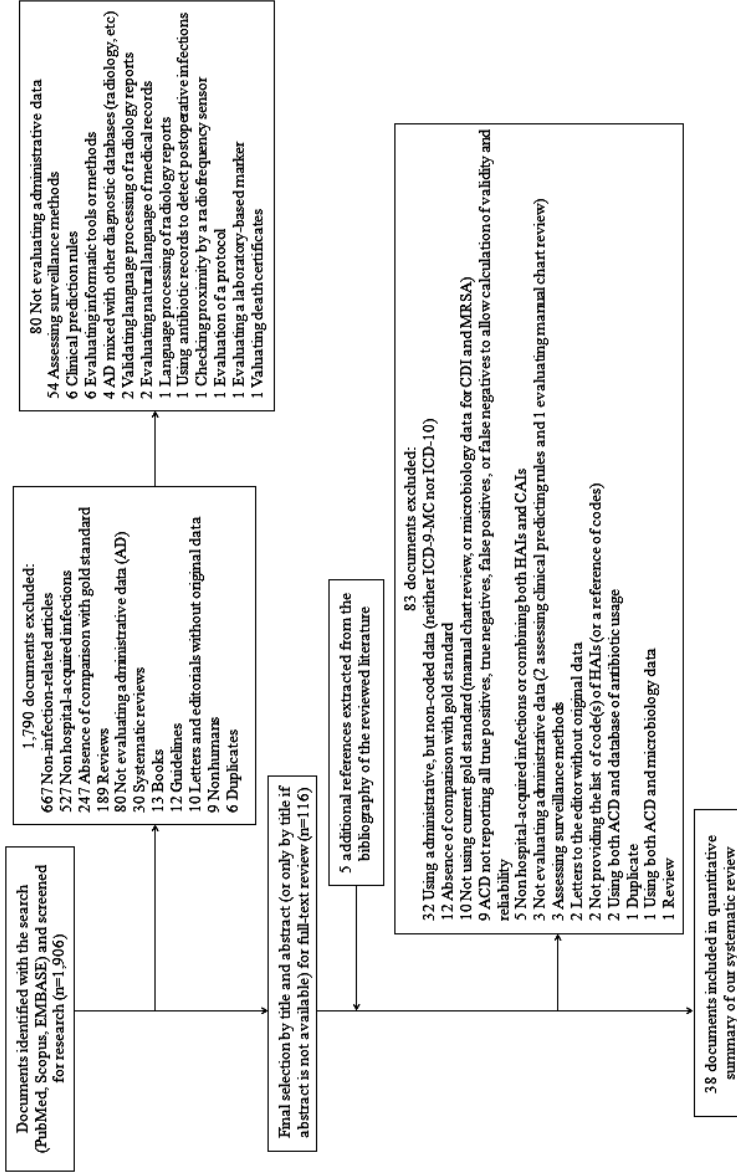
Our search strategy yielded 1,906 documents; 1,790 references were excluded after examining the title and abstract because they did not fulfill the inclusion criteria. The full texts of the remaining 116 documents were retrieved for detailed evaluation; of these, 83 were excluded either because they did not fully meet the inclusion criteria or they met at least one of the exclusion criteria. Five additional references were found after tracking the reference lists of

the reviewed literature; these were added to the selected documents. In the end, 38 documents were included in our systematic review (Figure 1). As the number of HAI types assessed in each individual document ranged from one to five, the 38 papers accounted for a total of 53 “*HAI-related included studies.*” *Meta-analyzable results* were provided by 33 of the 38 selected documents, overall providing data from 45 source evaluations across different HAIs that were then included in quantitative summaries (Table 1; Landis and Koch 1977; Hirschhorn, Currier, and Platt 1993; Baker et al. 1995; Hebden 2000; Cadwallader et al. 2001; Romano, Schembri, and Rainwater 2002; Curtis et al. 2004; Dubberke et al. 2006; Scheurer et al. 2007; Azaouagh and Stausberg 2008; Stausberg and Azaouagh 2008; Stevenson et al. 2008; Chang et al. 2008; Bolon et al. 2009; Schmiedeskamp et al. 2009; Zhan et al. 2009; Olsen and Fraser 2010; Schaefer et al. 2010; Verelst et al. 2010; Gerbier et al. 2011; Hollenbeak et al. 2011; Inacio et al. 2011; Schweizer et al. 2011; Shaklee et al. 2011; Chan et al. 2011; Gerbier-Colomban et al. 2012; Jones et al. 2012; Welker and Bertumen 2012; Yokoe et al. 2012; Calderwood et al. 2012; Knepper et al. 2013; Patrick et al. 2013; Van Mourik et al. 2013; Cass et al. 2013; Gardner et al. 2014; Grammatico-Guillon et al. 2014; Leclère et al. 2014; Redondo-González 2015; Pakyz et al. 2015). Inter-reviewer reliability for data extraction ranged from 0.64 to 0.78, indicating substantial agreement on the manuscripts selected for full reading.

The main characteristics of all the included studies, along with the validity and reliability estimators classified by HAI type, are summarized in Table 1. Overall, the 38 documents retrieved provided data from 1,071,935 reported cases of any kind of HAI, with study populations ranging from 130 to 466,819 subjects. When only meta-analyzable studies were considered, data from 567,826 patients (with study sizes ranging from 130 to 317,033 subjects) were retrieved. Table S1 shows contingency tables with the raw data of the included studies.

The pooled sensitivity and specificity of all the included studies were 0.46 (95 percent CI = 0.46–0.47; $I^2 = 98.7$) and 0.99 (95 percent CI = 0.99–0.99; $I^2 = 99.8$ percent), respectively (Figure S1, Table 2). The pooled sensitivity and specificity of the meta-analyzable studies were 0.65 (95 percent CI = 0.64–0.67; $I^2 = 97.4$ percent) and 0.98 (95 percent CI = 0.98–0.98; $I^2 = 99.8$ percent), respectively (Figure S2, Table 2). The pooled κ coefficients for all studies included were 0.35 (95 percent CI = 0.35–0.35; $I^2 = 99.9$ percent) and for meta-analyzable studies was 0.34 (95 percent CI = 0.33–0.34; $I^2 = 99.8$ percent; Table 2). The correlation found for all

Figure 1: Flow Chart



Note. ACD, administrative coded data; CAI, community-acquired infections; CDI, *Clostridium difficile* infection; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Table 1: Characteristics, Validity, and Reliability of All Included Studies

| HAI | First Author, Year | Country | SS (N) | Study Design | Sensitivity | Specificity | LHR+ | LHR- | DOR | Kappa |
|-----------------|----------------------------|-----------|--------|----------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| Prosth. SSI | Curtis M. 2004 | Australia | 380 | Retrospective cohort | 0.60 (0.39-0.79) | 0.99 (0.97-1.00) | 53.25 (19.09-148.51) | 0.41 (0.25-0.65) | 131.63 (86.98-468.45) | 0.66 (0.56-0.76) |
| | Bolon MK. 2009 | USA | 2,128 | Retrospective cohort | 0.89 (0.75-0.96) | 0.98 (0.98-0.99) | 48.61 (34.87-67.77) | 0.12 (0.05-0.26) | 419.97 (156.87-1,124.3) | 0.64 (0.60-0.68) |
| | Bolon MK. 2009 | USA | 4,194 | Retrospective cohort | 0.81 (0.70-0.88) | 0.99 (0.98-0.99) | 65.00 (48.44-87.22) | 0.20 (0.13-0.31) | 329.53 (175.87-617.47) | 0.64 (0.61-0.67) |
| | Inacio MCS. 2011 | USA | 42,173 | Retrospective cohort | 0.97 (0.95-0.98) | 0.92 (0.91-0.92) | 11.71 (11.29-12.14) | 0.04 (0.02-0.06) | 322.33 (192.42-539.94) | 0.19 (0.18-0.20) |
| Non-Prosth. SSI | Calderwood MS. 2012 | USA | 576 | Retrospective cohort | 1.00 (0.29-1.00) | 0.93 (0.91-0.95) | 12.72 (7.89-20.49) | 0.13 (0.01-1.80) | 94.72 (4.81-1,866.3) | 0.12 (0.08-0.16) |
| | Calderwood MS. 2012 | USA | 724 | Retrospective cohort | 1.00 (0.40-1.00) | 0.96 (0.94-0.97) | 21.28 (13.51-33.50) | 0.10 (0.01-1.45) | 203.75 (10.73-3,870.3) | 0.20 (0.16-0.24) |
| | Grammatico-Guillon L. 2014 | France | 1,010 | Case-control | 0.98 (0.96-0.99) | 0.71 (0.67-0.74) | 3.35 (2.97-3.77) | 0.03 (0.01-0.06) | 133.54 (58.56-304.49) | 0.60 (0.54-0.66) |
| | Hirschhorn LR. 1993 | USA | 2,197 | Retrospective cohort | 0.65 (0.58-0.72) | 0.98 (0.97-0.98) | 26.95 (20.03-36.26) | 0.36 (0.30-0.43) | 75.30 (50.29-112.73) | 0.66 (0.62-0.70) |
| Non-Prosth. SSI | Baker C. 1995 | USA | 145 | Retrospective | 0.89 (0.52-1.00) | 0.88 (0.81-0.93) | 7.11 (4.31-11.74) | 0.13 (0.02-0.81) | 56.00 (6.59-476.00) | 0.42 (0.28-0.56) |
| | Hehden J. 2000 | USA | 423 | Cross-sectional | 1.00 (0.75-1.00) | 0.98 (0.96-0.99) | 46.63 (23.79-91.38) | 0.04 (0.01-0.56) | 1,278.5 (70.12-2,3312.4) | 0.76 (0.67-0.85) |
| | Cadwalader HL. 2001 | Australia | 510 | Retrospective cohort | 0.81 (0.58-0.95) | 0.99 (0.98-1.00) | 79.17 (32.31-194.03) | 0.19 (0.08-0.47) | 411.40 (101.36-1,669.8) | 0.78 (0.69-0.87) |
| | Romano PS. 2002 | USA | 991 | Cross-sectional | 0.63 (0.24-0.91) | 0.99 (0.99-1.00) | 307.19 (69.39-1,356.1) | 0.38 (0.15-0.92) | 817.50 (111.37-6,000.5) | 0.66 (0.60-0.72) |
| Non-Prosth. SSI | Stevenson KB. 2008 | USA | 3,882 | Retrospective cohort | 0.65 (0.57-0.73) | 0.90 (0.89-0.91) | 6.72 (5.76-7.84) | 0.39 (0.31-0.48) | 17.48 (12.20-25.05) | 0.27 (0.24-0.30) |
| | Olsen MA. 2010 | USA | 1,200 | Nested case-control | 0.88 (0.77-0.94) | 0.99 (0.99-1.00) | 124.25 (61.91-249.38) | 0.13 (0.07-0.24) | 987.00 (357.31-2,726.4) | 0.87 (0.81-0.93) |
| | Verelst S. 2010 | Belgium | 763 | Retrospective cohort | 0.79 (0.70-0.86) | 0.95 (0.93-0.96) | 15.65 (11.07-22.12) | 0.22 (0.15-0.32) | 71.07 (39.88-126.64) | 0.71 (0.64-0.78) |
| Non-Prosth. SSI | Gerbier S. 2011 | France | 446 | Cross-sectional | 0.79 (0.63-0.90) | 0.66 (0.61-0.70) | 2.30 (1.86-2.84) | 0.32 (0.17-0.60) | 7.18 (3.21-16.08) | 0.17 (0.11-0.24) |

Continued

Table 1. *Continued*

| <i>HAI</i> | <i>First Author, Year</i> | <i>Country</i> | <i>SS (N)</i> | <i>Study Design</i> | <i>Sensitivity</i> | <i>Specificity</i> | <i>LHR+</i> | <i>LHR-</i> | <i>DOR</i> | <i>Kappa</i> |
|---------------------|---------------------------|----------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| | Hollenbeak CS, 2011 | USA | 1,066 | Retrospective cohort | 0.20 (0.13-0.30) | 0.96 (0.94-0.97) | 4.57 (2.78-7.51) | 0.84 (0.75-0.93) | 5.47 (3.04-9.86) | 0.19 (0.13-0.25) |
| | Calderwood MS, 2012 | USA | 366 | Retrospective cohort | 1.00 (0.79-1.00) | 0.89 (0.85-0.92) | 8.85 (6.49-12.06) | 0.03 (0.01-0.51) | 267.86 (15.75-4,554.2) | 0.42 (0.34-0.50) |
| | Griebier-Colomban S, 2012 | France | 446 | Retrospective cohort | 0.79 (0.63-0.90) | 0.66 (0.61-0.70) | 2.30 (1.86-2.84) | 0.32 (0.17-0.60) | 7.18 (3.21-16.08) | 0.17 (0.11-0.23) |
| | Yokoe DS, 2012 | USA | 3,332 | Retrospective | 0.72 (0.67-0.77) | 0.81 (0.80-0.83) | 3.85 (3.49-4.26) | 0.34 (0.29-0.41) | 11.21 (8.71-14.42) | 0.34 (0.31-0.37) |
| | Knepper BC, 2013 | USA | 2,449 | Cross-sectional | 0.66 (0.54-0.77) | 0.96 (0.95-0.96) | 15.15 (11.76-19.52) | 0.35 (0.25-0.49) | 42.84 (24.98-73.47) | 0.39 (0.35-0.43) |
| | Leclère B, 2014 | France | 4,400 | Cross-sectional | 0.25 (0.17-0.34) | 0.98 (0.98-0.98) | 12.47 (8.50-18.28) | 0.77 (0.69-0.85) | 16.28 (10.10-26.27) | 0.23 (0.20-0.26) |
| CDI | Dubberke ER, 2006 | USA | 3,630 | Retrospective cohort | 0.76 (0.73-0.80) | 0.92 (0.91-0.93) | 9.49 (8.35-10.80) | 0.26 (0.22-0.29) | 37.04 (29.64-46.29) | 0.65 (0.62-0.68) |
| | Scheurer DB, 2007 | USA | 3,003 | Retrospective cohort | 0.71 (0.65-0.75) | 0.99 (0.98-0.99) | 53.92 (38.52-75.49) | 0.30 (0.25-0.35) | 181.05 (120.27-272.54) | 0.76 (0.72-0.80) |
| | Schmiedeskamp M, 2009 | USA | 23,920 | Retrospective cohort | 0.97 (0.89-1.00) | 1.00 (1.00-1.00) | 265.36 (214.13-328.91) | 0.03 (0.01-0.13) | 8,196.9 (1,972.5-34,063.1) | 0.57 (0.56-0.58) |
| | Chan M, 2011 | Singapore | 2,212 | Cross-sectional | 0.50 (0.43-0.56) | 1.00 (0.99-1.00) | 120.59 (59.77-243.32) | 0.51 (0.45-0.57) | 238.41 (114.38-496.97) | 0.62 (0.58-0.66) |
| | Shaklee J, 2011 | USA | 27,122 | Retrospective cohort | 0.81 (0.72-0.88) | 1.00 (1.00-1.00) | 703.51 (489.07-1,012.0) | 0.19 (0.13-0.28) | 3,647.3 (2,017.5-6,593.9) | 0.77 (0.76-0.78) |
| | Jones G, 2012 | France | 31,7033 | Retrospective cohort | 0.36 (0.32-0.40) | 1.00 (1.00-1.00) | 1,909.2 (1,448.9-2,515.7) | 0.64 (0.61-0.68) | 2,964.1 (2,189.9-4,012.0) | 0.49 (0.45-0.53) |
| | Welker JA, 2012 | USA | 23,495 | Retrospective cohort | 0.87 (0.83-0.90) | 1.00 (0.99-1.00) | 179.48 (148.61-216.77) | 0.13 (0.10-0.17) | 1,371.7 (966.23-1,947.4) | 0.80 (0.79-0.81) |
| | Pakyz AL, 2015 | USA | 353 | Retrospective cohort | 0.68 (0.60-0.75) | 0.93 (0.89-0.96) | 10.19 (6.06-17.12) | 0.35 (0.27-0.44) | 29.37 (15.39-56.03) | 0.63 (0.55-0.72) |
| Non-VA | Romano PS, 2002 | USA | 991 | Retrospective cohort | 1.00 (0.03-1.00) | 1.00 (0.99-1.00) | 212.36 (56.91-792.39) | 0.25 (0.02-2.77) | 846.43 (29.16-24,571.0) | 0.40 (0.35-0.45) |
| Nos. Pneu.—VA Event | Azouagh A, 2008 | Germany | 130 | Retrospective cohort | 0.43 (0.24-0.63) | 0.99 (0.95-1.00) | 43.714 (5.94-321.94) | 0.58 (0.42-0.80) | 75.750 (9.21-622.97) | 0.52 (0.33-0.71) |

Continued

Table 1. *Continued*

| <i>HAI</i> | <i>First Author, Year</i> | <i>Country</i> | <i>SS (N)</i> | <i>Study Design</i> | <i>Sensitivity</i> | <i>Specificity</i> | <i>LHR+</i> | <i>LHR-</i> | <i>DOR</i> | <i>Kappa</i> |
|-------------|---------------------------|----------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|--------------------|
| VAP/ VAE | Slausberg J. 2008 | Germany | 23,356 | Retrospective cohort | 0.43 (0.37-0.49) | 1.00 (1.00-1.00) | 125.03 (96.88-161.37) | 0.57 (0.52-0.63) | 218.06 (159.01-299.03) | 0.50 (0.49-0.51) |
| | Gerbier S. 2011 | France | 1,499 | Cross-sectional | 0.40 (0.33-0.48) | 0.92 (0.90-0.93) | 4.75 (3.65-6.13) | 0.65 (0.57-0.74) | 725 (5.00-10.49) | 0.30 (0.25-0.35) |
| | Stevenson KB. 2008 | USA | 193 | Retrospective cohort | 0.58 (0.37-0.78) | 0.84 (0.78-0.89) | 3.65 (2.25-5.92) | 0.50 (0.31-0.80) | 736 (2.96-18.29) | 0.32 (0.19-0.45) |
| | Verheij S. 2010 | Belgium | 763 | Cross-sectional | 0.72 (0.53-0.87) | 0.92 (0.90-0.94) | 9.16 (6.563-12.80) | 0.30 (0.17-0.54) | 30.60 (12.98-72.11) | 0.35 (0.29-0.41) |
| | Cass AL. 2013 | USA | 6,104 | Retrospective cohort | 0.61 (0.41-0.78) | 0.93 (0.93-0.94) | 9.00 (6.58-12.30) | 0.42 (0.27-0.67) | 21.36 (9.94-45.90) | 0.07 (0.06-0.08) |
| | Romano PS. 2002 | USA | 991 | Retrospective cohort | 0.50 (0.32-0.68) | 0.99 (0.99-1.00) | 95.70 (37.51-244.16) | 0.50 (0.36-0.70) | 190.40 (62.97-575.70) | 0.60 (0.45-0.75) |
| CAUTI | Zhan C. 2009 | USA | 17,059 | Retrospective cohort | 0.68 (0.64-0.72) | 0.91 (0.91-0.92) | 7.76 (7.195-8.36) | 0.35 (0.31-0.39) | 22.44 (18.59-27.08) | 0.28 (0.27-0.29) |
| | Gerbier S. 2011 | France | 1,499 | Cross-sectional | 0.00 (0.00-0.03) | 1.00 (0.99-1.00) | 0.83 (0.05-14.56) | 1.00 (0.99-1.01) | 0.82 (0.05-14.72) | -0.01 (-0.03;0.01) |
| | Cass AL. 2013 | USA | 6,283 | Retrospective cohort | 0.70 (0.50-0.86) | 0.95 (0.94-0.95) | 13.84 (10.60-18.08) | 0.31 (0.18-0.56) | 44.34 (19.27-102.08) | 0.10 (0.09-0.11) |
| | Gardner A. 2014 | Australia | 1,109 | Retrospective cohort | 0.60 (0.26-0.88) | 0.93 (0.91-0.94) | 8.24 (4.76-14.26) | 0.43 (0.20-0.92) | 19.11 (5.28-69.09) | 0.11 (0.08-0.14) |
| | Stevenson KB. 2008 | USA | 1,599 | Retrospective cohort | 0.48 (0.40-0.56) | 0.66 (0.63-0.68) | 1.41 (1.19-1.67) | 0.79 (0.68-0.91) | 1.79 (1.31-2.45) | 0.07 (0.03-0.11) |
| | Cass AL. 2013 | USA | 28,761 | Retrospective cohort | 0.62 (0.51-0.72) | 0.99 (0.99-0.99) | 63.01 (51.59-76.96) | 0.39 (0.30-0.50) | 162.23 (104.65-251.50) | 0.26 (0.25-0.27) |
| CLABSI | Patrick SW. 2013 | USA | 2,920 | Retrospective cohort | 0.07 (0.01-0.18) | 1.00 (0.99-1.00) | 27.37 (7.31-102.47) | 0.94 (0.87-1.01) | 29.26 (7.31-117.03) | 0.10 (0.07-0.13) |
| | Schaefer MK. 2010* | USA | 22,172 | Retrospective cohort | 0.59 (0.54-0.64) | 1.00 (1.00-1.00) | 753.07 (464.98-1,219.6) | 0.41 (0.37-0.46) | 1,826.8 (1,091.2-3,058.2) | 0.72 (0.70-0.73) |
| MRSA | | USA | 46,0819 | | 0.24 (0.23-0.25) | 0.99 (0.99-0.99) | 35.47 (33.48-37.58) | 0.77 (0.75-0.78) | 46.36 (43.23-49.72) | 0.26 (0.25-0.27) |

Continued

Table 1. Continued

| HA I | First Author, Year | Country | SS (N) | Study Design | Sensitivity | Specificity | LHR+ | LHR- | DOR | Kappa |
|------------|---------------------------|---------|--------|------------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| NARGE | Schweizer ML, 2011* | Spain | 9,602 | Cross-sectional cohort | 0.67 (0.52-0.80) | 1.00 (1.00-1.00) | 201.05 (135.17-299.05) | 0.35 (0.22-0.49) | 613.66 (307.60-1,224.23) | 0.58 (0.46-0.70) |
| Nos. Bact. | Redondo-Gonzalez O, 2015* | France | 1,498 | Cross-sectional | 0.59 (0.44-0.73) | 0.84 (0.82-0.86) | 3.76 (2.90-4.88) | 0.48 (0.34-0.68) | 7.77 (4.32-13.97) | 0.14 (0.04-0.24) |
| NOI | Gerbier S, 2011* | France | 902 | Cross-sectional | 0.43 (0.24-0.63) | 0.85 (0.83-0.88) | 2.95 (1.87-4.66) | 0.67 (0.48-0.93) | 4.41 (2.04-9.54) | 0.10 (-0.04;0.23) |
| NIA | Chang DC, 2008* | USA | 1,736 | Cross-sectional | 0.84 (0.60-0.97) | 0.97 (0.96-0.98) | 30.12 (21.44-42.33) | 0.16 (0.06-0.46) | 185.44 (52.28-657.76) | 0.37 (0.21-0.54) |
| DRM | Van Mourik MSM, 2013* | Nethed. | 617 | Cross-sectional | 0.32 (0.23-0.42) | 0.89 (0.86-0.91) | 2.87 (1.96-4.18) | 0.77 (0.66-0.89) | 3.74 (2.25-6.21) | 0.22 (0.09-0.34) |
| PO Sepsis | Verdet S, 2010* | Belgium | 763 | Cross-sectional | 0.69 (0.50-0.84) | 0.95 (0.93-0.96) | 13.58 (9.18-20.09) | 0.35 (0.20-0.55) | 41.26 (18.22-93.45) | 0.45 (0.30-0.61) |

*Non-meta-analyzable studies.

CAUTI, catheter-associated urinary tract infection; CDI, *Clostridium difficile* infection; CLABSI, central line-associated bloodstream infection; DOR, diagnostic odds ratio; DRM, drain-related meningitis; HAI, hospital-associated infections; LHR, likelihood ratio; MRS A, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NARGE, nosocomial acute rotavirus gastroenteritis; Nos. Bact., nosocomial bacteremia; Nos. Pneu., nosocomial pneumonia; NIA, nosocomial invasive aspergillosis; Netherl., Netherlands; NOI, nosocomial obstetric infection; PO Sepsis, postoperative sepsis; Prosth., SSI, prosthetic surgical site infection; SS, sample size; VA, ventilator-associated; VAE, ventilator-associated event; VAP, ventilator-associated pneumonia.

meta-analyzable studies was weak (Spearman correlation coefficient = -0.241 ; $p = .111$).

The pooled likelihood ratios and overall DOR are summarized in Table 2. An analysis of the validity and reliability of each type of HAI is detailed below, along with their corresponding LHRs and DORs. Table S2 gives the list of the managed codes and reference standard type used in every study included.

Surgical Site Infections

Overall, 19 documents evaluating 22 SSIs ($N = 73,801$ patients) were analyzed. The number of diagnostic codes used varied greatly between studies, ranging from 1 to 104, with only four studies employing ICD-10 codes. One study assessed the single diagnostic code 996.62 (“Infectious and inflammatory reaction due to devices, implants and vascular grafts”; Yokoe et al. 2012) and three studies assessed the single diagnostic code 998.59 (“Other postoperative infection”; Hebden 2000; Hollenbeak et al. 2011; Knepper et al. 2013). The pooled sensitivity, specificity, and κ coefficients among the 19 studies were 0.79 (95 percent CI = 0.77–0.80), 0.92 (95 percent CI = 0.92–0.92), and 0.25 (95 percent CI = 0.24–0.25), respectively. The pooled positive LHR, negative LHR, and DOR were 15.20 (95 percent CI = 10.11–22.86), 0.21 (95 percent CI = 0.13–0.34), and 78.20 (95 percent CI = 40.41–151.33), respectively.

The pooled sensitivity of the four studies assessing a single diagnostic code was 0.62 (95 percent CI = 0.58–0.67); the pooled specificity was 0.89 (95 percent CI = 0.89–0.91), and the pooled DOR was 21.11 (95 percent CI = 7.34–60.77). The pooled sensitivity of the remaining SSIs identified by algorithmic ACD surveillance (combination of codes) resulted in 0.82 (95 percent CI = 0.80–0.84), whereas the pooled specificity was 0.93 (95 percent CI = 0.93–0.93) and the pooled DOR was 100.43 (95 percent CI = 48.52–207.91). Significant differences were observed between the pooled sensitivity and specificity of SSIs identified by a single ICD code and SSIs identified with algorithmic coding ($p < .0001$).

The subgroup analysis included 5 documents assessing seven prosthetic SSIs ($N = 51,185$ patients) and 15 documents assessing nonprosthetic SSIs ($N = 22,616$ patients). A significant difference was observed between the pooled sensitivities of prosthetic and nonprosthetic SSIs, with values of 0.95 (95 percent CI = 0.93–0.96) and 0.65 (95 percent CI = 0.62–0.67),

respectively ($p < .0001$). Nevertheless, no significant differences were found for the pooled specificities or pooled κ coefficients of these subgroups ($p = .746$, and $p = .738$; respectively; Table 2, Figures 2 and 3a).

Clostridium Difficile Infection

Eight documents evaluating CDIs ($N = 400,768$ patients) were analyzed. A single diagnostic code, either ICD-9-CM 008.45 ($N = 7$) or ICD-10 A04.7 ($N = 1$), was applied in all of them. The pooled sensitivity, specificity, and κ coefficient values of these studies were 0.65 (95 percent CI = 0.63–0.67), 1.00 (95 percent CI = 1.00–1.00), and 0.70 (95 percent CI = 0.69–0.70), respectively (Table 2, Figures 2 and 3a). The pooled positive LHR, negative LHR, and DOR were 119.20 (95 percent CI = 22.99–618.22), 0.26 (95 percent CI = 0.16–0.42), and 512.58 (95 percent CI = 90.44–2,905.0), respectively.

Nosocomial Pneumonia

Seven documents evaluating nosocomial pneumonia ($N = 33,036$ patients) were analyzed. All of the studies on VAP/VAE employed ICD-9-CM codes while 75 percent of those dealing with non-VAP/VAE used ICD-10 codes. The pooled sensitivity, specificity, and κ coefficient of these studies were 0.45 (95 percent CI = 0.41–0.49), 0.98 (95 percent CI = 0.98–0.98), and 0.28 (95 percent CI = 0.27–0.29), respectively. Pooled positive LHR, negative LHR, and DOR were 19.19 (95 percent CI = 5.61–65.58), 0.56 (95 percent CI = 0.48–0.64), and 38.94 (95 percent CI = 7.64–198.58), respectively.

The subgroup analysis included four documents evaluating non-VAP/VAE ($N = 25,976$ patients) and three documents assessing VAP/VAE ($N = 7,060$ patients). No significant differences were observed between the pooled sensitivity, pooled specificity, and pooled κ coefficient of non-VAP/VAE cases with respect to VAP/VAE: $p = .393$; $p = .186$, and $p = .082$, respectively (Table 2, Figures 2 and 3b).

Catheter-Associated Urinary Tract Infections

Five documents evaluating CAUTIs ($N = 26,941$ patients) were analyzed. The pooled sensitivity, specificity, and κ coefficient of these studies were 0.56 (95 percent CI = 0.52–0.60), 0.93 (95 percent CI = 0.93–0.93), and 0.16 (95 percent CI = 0.15–0.17), respectively. The pooled positive LHR, negative

Table 2: Meta-Analysis Results of Meta-Analyzable HAIs by Groups and All Included (Meta-Analyzable and Non-Meta-Analyzable) HAIs

| Groups of HAAs | Total Sample Size (N) | Pooled Sensitivity (CI 95%) | Pooled Specificity (CI 95%) | Pooled LHR+ (CI 95%) | Pooled LHR- (CI 95%) | Pooled DOR (CI 95%) | Pooled κ (CI 95%) |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Prosth. SSI | 51,185 | 0.95 (0.93–0.96) | 0.93 (0.92–0.93) | 20.54 (7.81–54.03) | 0.10 (0.04–0.29) | 263.66 (183.68–378.48) | 0.22 (0.21–0.22) |
| Non-Prosth. SSI | 22,616 | 0.65 (0.62–0.67) | 0.93 (0.92–0.93) | 13.13 (8.21–21.00) | 0.32 (0.22–0.46) | 45.98 (23.87–88.55) | 0.39 (0.38–0.40) |
| All SSI | 73,801 | 0.79 (0.77–0.80) | 0.92 (0.92–0.92) | 15.20 (10.11–22.86) | 0.21 (0.13–0.34) | 78.20 (40.41–151.33) | 0.25 (0.24–0.25) |
| CDI | 400,768 | 0.65 (0.63–0.67) | 1.00 (1.00–1.00) | 119.20 (22.99–618.22) | 0.26 (0.16–0.42) | 512.58 (90.44–2,905.0) | 0.70 (0.69–0.70) |
| Non-VA Nos. Pneu-VA | 25,976 | 0.42 (0.38–0.47) | 0.99 (0.99–0.99) | 47.28 (4.27–523.73) | 0.60 (0.55–0.65) | 84.65 (5.72–1,253.9) | 0.48 (0.47–0.50) |
| Event | | | | | | | |
| VAP/VAE | 7,060 | 0.64 (0.53–0.75) | 0.93 (0.92–0.94) | 6.89 (3.99–11.89) | 0.41 (0.31–0.55) | 17.20 (7.69–38.49) | 0.11 (0.10–0.12) |
| All Nosocomial Pneumonia | 33,036 | 0.45 (0.41–0.49) | 0.98 (0.98–0.98) | 19.19 (5.61–65.58) | 0.56 (0.48–0.64) | 38.94 (7.64–198.58) | 0.28 (0.27–0.29) |
| CAUTI | 26,941 | 0.56 (0.52–0.60) | 0.93 (0.93–0.93) | 12.94 (7.15–23.43) | 0.47 (0.01–49.85) | 30.69 (11.80–79.78) | 0.16 (0.15–0.17) |
| CLABSI | 33,280 | 0.46 (0.40–0.52) | 0.98 (0.97–0.98) | 13.30 (0.42–425.63) | 0.67 (0.37–1.19) | 20.27 (0.50–823.55) | 0.23 (0.23–0.24) |
| All meta-analyzable studies | 567,826 | 0.65 (0.64–0.67) | 0.98 (0.98–0.98) | 22.53 (15.50–32.74) | 0.28 (0.16–0.48) | 82.92 (44.40–154.88) | 0.34 (0.33–0.34) |
| All included studies | 1,071,935 | 0.46 (0.46–0.47) | 0.99 (0.99–0.99) | 22.52 (16.07–31.55) | 0.34 (0.28–0.41) | 75.77 (47.06–122.00) | 0.35 (0.35–0.35) |

Mohering RW 2013 (CLABSI). Stamm AM 2012 (CLABSI, CAUTI, AND VAP) and Drees M 2010 (VAP) were not included because these studies only showed sensitivity. When these studies were added to meta-analyze sensitivity by meta-analyzable groups, pooled sensitivities changed down in some cases: VAP/VAE 51.3 (43.2–59.3), CLABSI 22.3 (19.9–24.8), and CAUTI 54.3 (50.7–57.9). CAUTI, catheter-associated urinary tract infection; CDI, *Clostridium difficile* infection; CLABSI, central line-associated bloodstream infection; DOR, diagnostic odds ratio; HAI, Hospital-associated infections; LHR, likelihood ratio; Nos. Pneu, nosocomial pneumonia; Prosth. SSI, prosthetic surgical site infection; VA, ventilator-associated; VAE, ventilator-associated event; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Figure 2: Forest Plots of Sensibility and Specificity by Groups of All Meta-Analyzable Studies

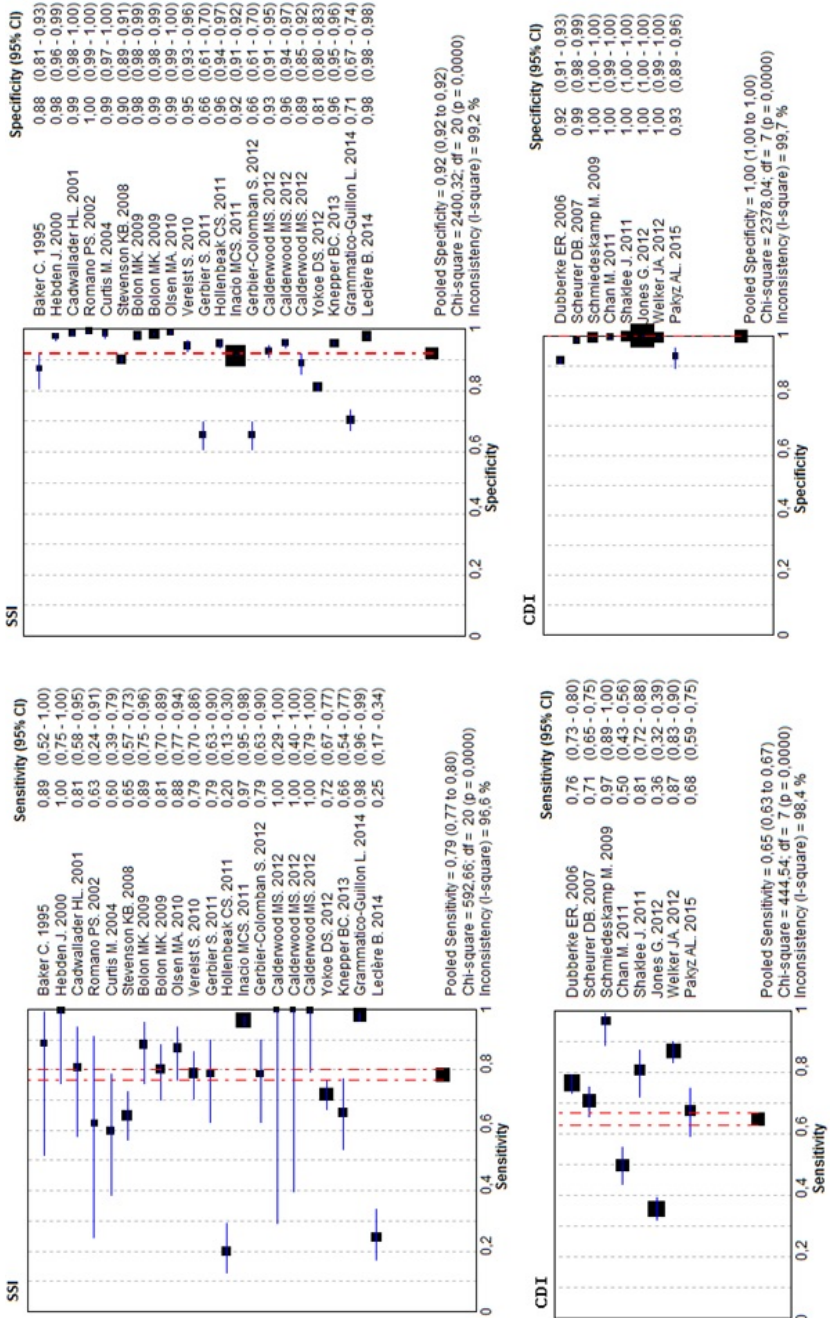


Figure 2: Continued

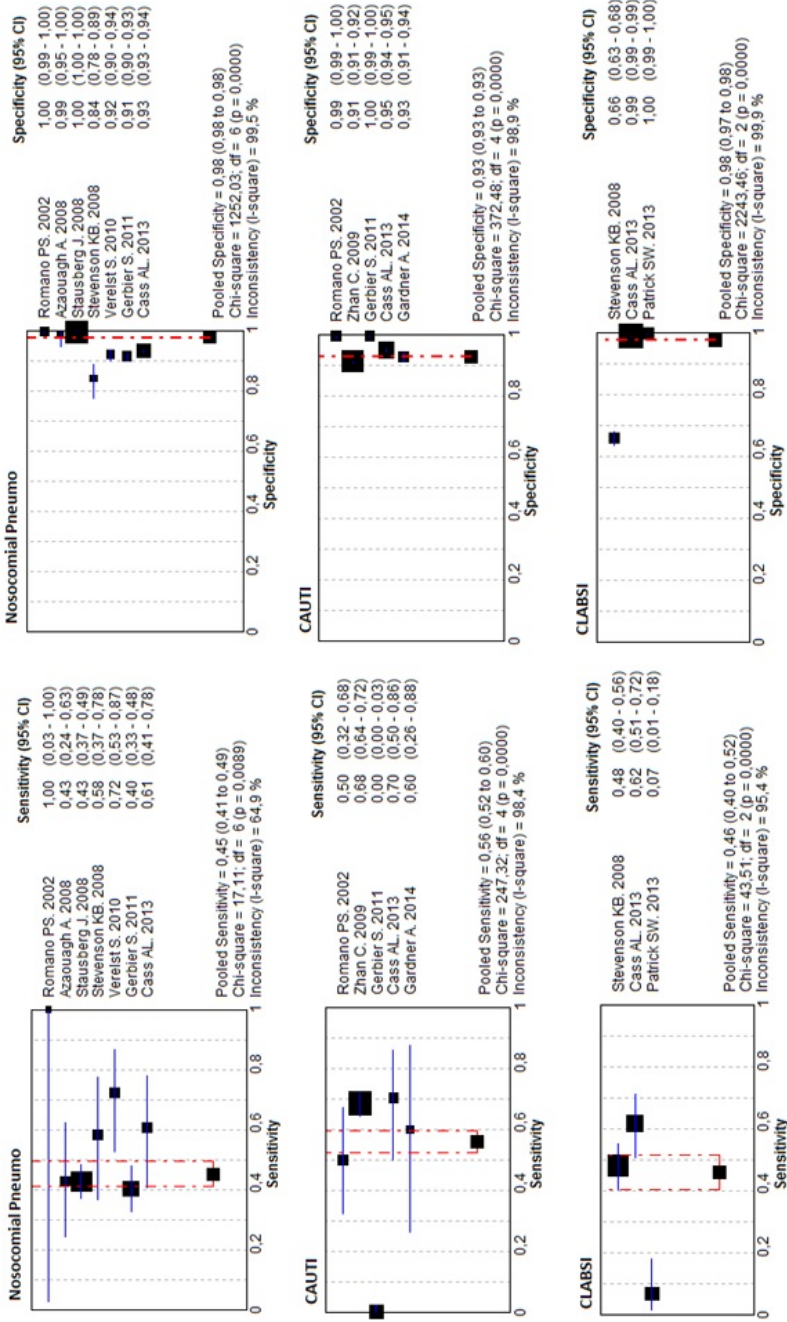


Figure 3: Forest Plots of κ Coefficients by Groups of Meta-Analyzable Studies: (a) SSI, CDI, and CLABSI. (b) Nosocomial Pneumonia and CAUTI

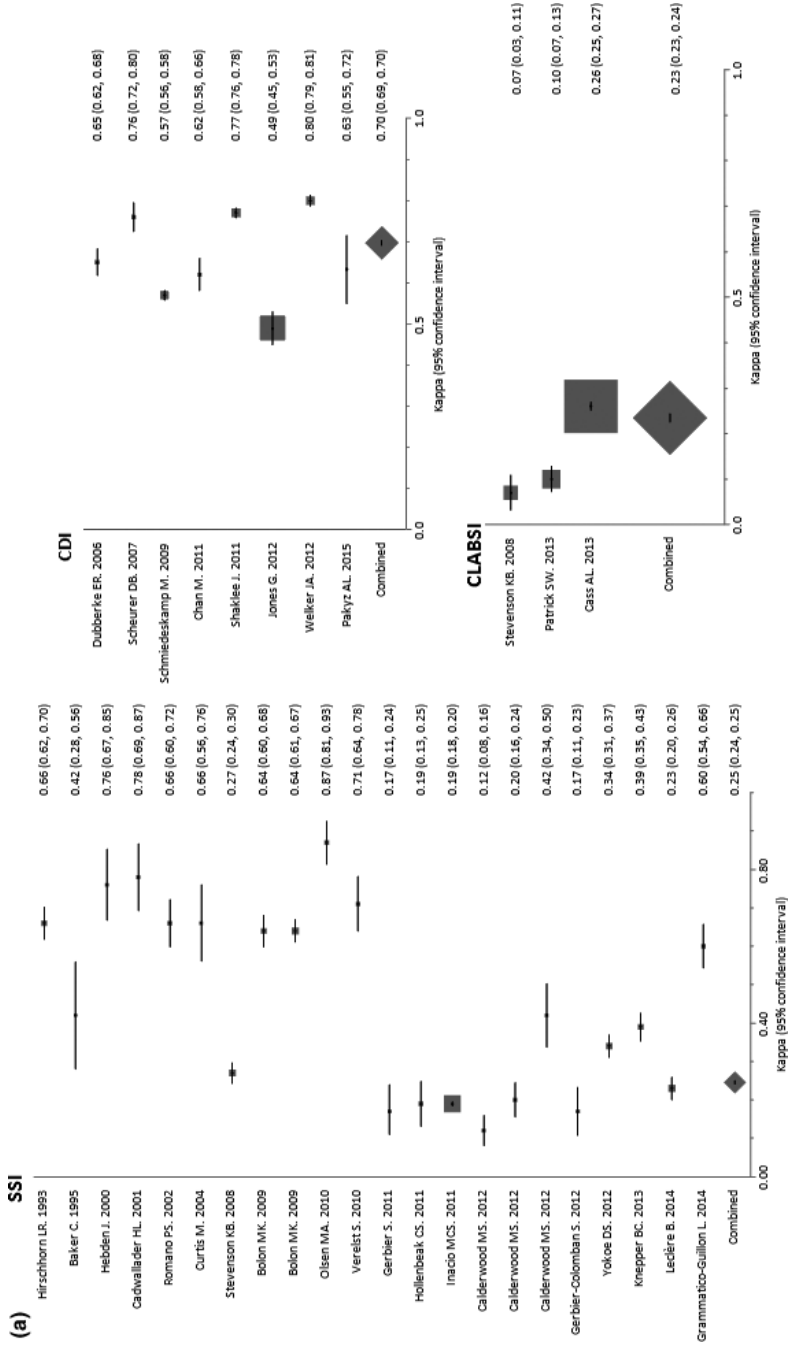
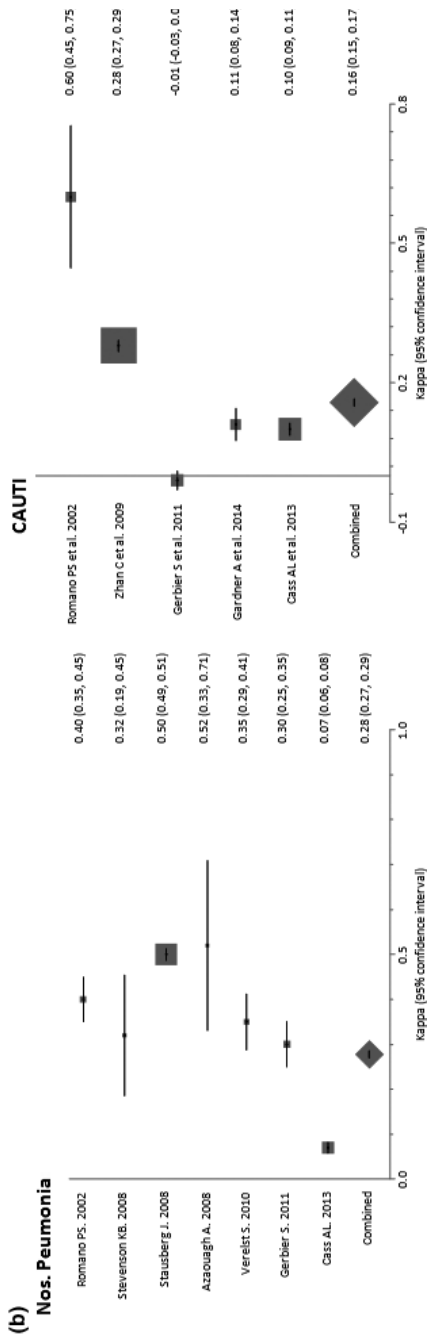


Figure 3: Continued



LHR, and DOR were 12.94 (95 percent CI = 7.15–23.43), 0.47 (95 percent CI = 0.01–49.85), and 30.69 (95 percent CI = 11.80–79.78), respectively (Table 2, Figures 2 and 3b).

Central Line-Associated Bloodstream Infections

Three documents evaluating CLABSIs ($N = 33,280$ patients) were analyzed. No study used specific code for CLABSI (999.32), which was introduced to ICD-9-CM in October 2011. One study applied a procedure code (38.93) with whatever bloodstream infection code (Stevenson et al. 2008). The pooled sensitivity, specificity, and κ coefficient of these studies were 0.46 (95 percent CI = 0.40–0.52), 0.98 (95 percent CI = 0.97–0.98), and 0.23 (95 percent CI = 0.23–0.24), respectively. The pooled positive LHR, negative LHR, and DOR were 13.30 (95 percent CI = 0.42–425.63), 0.67 (95 percent CI = 0.37–1.19), and 20.27 (95 percent CI = 0.50–823.55), respectively (Table 2, Figures 2 and 3a).

The pooled sensitivity of two studies each assessing a single diagnostic code [38.93 “Venous catheterization, not elsewhere classified” (Stevenson et al. 2008) and 999.31 “Other and unspecified infection due to central venous catheter” (Patrick et al. 2013)] was 0.40 (95 percent CI 0.33–0.46), the pooled specificity was 0.89 (95 percent CI = 0.88–0.90), and the pooled DOR was 6.66 (95 percent CI = 0.42–105.5). The sensitivity, specificity, and DOR of the only CLABSI study to use algorithmic coding were 0.62 (95 percent CI = 0.51–0.72), 0.99 (95 percent CI = 0.99–0.99), and 162.23 (95 percent CI = 104.65–251.50), respectively.

Quality Assessment

Table 3 summarizes the overall study quality as assessed with the aid of the QUADAS-2 checklist. Thirty-four papers were retrospective cohort studies, fifteen were cross-sectional, two were retrospective, one was a nested case-control, and another was a case-control study. Most of the studies were categorized as low quality due to their risk of bias as well as applicability concerns.

Meta-Regression Analysis

Finally, both an overall analysis and analysis of subgroups categorized according to methodological quality, country of origin, type of ICD coding system,

Table 3: Summary of Quality Assessment of Diagnostic Accuracy of All Included Studies

| HAI | First Author, Year | Risk of Bias | | | | Applicability Concerns | | | |
|-----------------|----------------------------|-------------------|-------------|--------------------|-----------------|------------------------|-------------|--------------------|--|
| | | Patient Selection | Index Tests | Reference Standard | Flow and Timing | Patient Selection | Index Tests | Reference Standard | |
| Prosth. SSI | Curtis M. 2004 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Bolon MK. 2009 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Bolon MK. 2009 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Inacio MCS. 2011 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Calderwood MS. 2012 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Calderwood MS. 2012 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Grammatico-Guillon L. 2014 | Unclear | Low | Unclear | Low | Low | Low | Unclear | |
| | Hirschhorn LR. 1993 | Low | Low | Low | Unclear | Low | Low | Low | |
| | Baker C. 1995 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Hebden J. 2000 | Unclear | Low | Unclear | Unclear | Low | Low | Unclear | |
| | Cadwallader HL. 2001 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Romano PS. 2002 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Stevenson KB. 2008 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Olsen MA. 2010 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| Non-Prosth. SSI | Vèrelst S. 2010 | Low | Unclear | Unclear | Unclear | Low | Unclear | Unclear | |
| | Gerbier S. 2011 | Low | Low | Unclear | Low | Low | Low | Unclear | |
| | Hollenbeak CS. 2011 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Calderwood MS. 2012 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Gerbier-Colomban S. 2012 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Yokoe DS. 2012 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Knepper BC. 2013 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Leclère B. 2014 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Dubberke ER. 2006 | Unclear | Low | Low | Unclear | Unclear | Low | Low | |
| | Scheurer DB. 2007 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |

Continued

Table 3. Continued

| HAI | First Author, Year | Risk of Bias | | | | Applicability Concerns | | | |
|-----------------|---------------------------|-------------------|-------------|--------------------|-----------------|------------------------|-------------|--------------------|--|
| | | Patient Selection | Index Tests | Reference Standard | Flow and Timing | Patient Selection | Index Tests | Reference Standard | |
| | Schmiedeskamp M. 2009 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Chan M. 2011 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Shaklee J. 2011 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Jones G. 2012 | Low | Low | Unclear | Unclear | Low | Low | Unclear | |
| | Welker JA. 2012 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Pakyz AL. 2015 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| Non-VA Nos. | Romano PS. 2002 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| Pneu.- VA Event | Azaouagh A. 2008 | Low | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Stausberg J. 2008 | High | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Gerbier S. 2011 | Low | Low | Unclear | Low | Low | Low | Unclear | |
| VAP/VAE | Stevenson KB. 2008 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Verelst S. 2010 | Low | Unclear | Unclear | Unclear | Low | Low | Unclear | |
| | Cass AL. 2013 | Low | High | Low | Low | Low | High | Low | |
| CAUTI | Romano PS. 2002 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Zhan C. 2009 | Low | Low | Unclear | Low | Low | Low | Unclear | |
| | Gerbier S. 2011 | Low | Low | Unclear | Low | Low | Low | Unclear | |
| | Cass AL. 2013 | Low | High | Low | Low | Low | High | Low | |
| | Gardner A. 2014 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| CLABSI | Stevenson KB. 2008 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| | Cass AL. 2013 | Low | High | Low | Low | Low | High | Low | |
| | Patrick SW. 2013 | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |
| MRSA | Schaefer MK. 2010* | Low | Low | Low | Low | Unclear | Low | Low | |
| | Schweizer ML. 2011* | Unclear | Low | Low | Unclear | Unclear | Low | Low | |
| NARGE | Redondo-Gonzalez O. 2015* | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | |

Continued

Table 3. Continued

| HAI | First Author, Year | Risk of Bias | | | Applicability Concerns | | |
|------------|-----------------------|-------------------|-------------|--------------------|------------------------|-------------------|-------------|
| | | Patient Selection | Index Tests | Reference Standard | Flow and Timing | Patient Selection | Index Tests |
| Nos. Bact. | Gerbier S, 2011* | Low | Low | Unclear | Low | Low | Unclear |
| NOI | Gerbier S, 2011* | Low | Low | Unclear | Low | Low | Unclear |
| NIA | Chang DC, 2008* | Low | Unclear | Unclear | Low | Low | Low |
| DRM | Van Mourik MSM, 2013* | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| PO Sepsis | Verelst S, 2010* | Low | Unclear | Unclear | Unclear | Low | Unclear |

*Non-meta-analyzable studies.

CAUTI, catheter-associated urinary tract infection; CDI, *Clostridium difficile* infection; CLABSI, central line-associated bloodstream infection; DRM, drain-related meningitis; HAI, Hospital-associated infections; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NARGE, nosocomial acute rotavirus gastroenteritis; NIA, nosocomial invasive aspergillosis; NOI, nosocomial obstetric infection; Nos. Bact., nosocomial bacteremia; Nos. Pneu., nosocomial pneumonia; PO Sepsis, postoperative sepsis; Prosth. SSI, prosthetic surgical site infection; VA, ventilator-associated; VAE, ventilator-associated event; VAP, ventilator-associated pneumonia.

coding format, type of reference standard used, and the consideration or not of a negative POA code were carried out. No differences in the discriminative ability of ACD for the different types of HAIs were observed with regard to methodological quality, country of origin, coding format, type of reference standard used, or POA code. As for the coding system employed, studies using ICD-10 showed a significantly lower discriminative ability of ACD in identifying nosocomial pneumonias compared with studies that used ICD-9 ($DOR_{ICD-10/ICD-9-CM} = 0.05$; 95 percent CI = 0.00–0.62; $p = .0364$).

Publication Bias

The funnel plots for sensitivity, specificity, and DOR by HAI group revealed no obvious asymmetry (Figures S3 and S4). The Begg-Mazumdar, Egger, and Harbord tests likewise indicated no evidence of publication bias ($p > .05$ in all three cases).

DISCUSSION

The present systematic review and meta-analysis of 33 diagnostic studies comprising 567,890 patients found that ACD identifies any given HAI with high specificity (≥ 0.93) and prosthetic SSIs with high sensitivity (95 percent CI = 0.93–0.96). In contrast, both CDI and nonprosthetic SSIs were detected with the same moderate sensitivity (95 percent CI = 0.63–0.67 and 0.62–0.67), while nosocomial pneumonia, CAUTI, and CLABSI were detected with low sensitivity (< 0.60). According to Landis and Koch criteria (Landis and Koch 1977), ACD-based surveillance showed a substantial agreement with traditional surveillance for CDI ($\kappa > 0.60$); a discreet concordance for SSI, nosocomial pneumonia, and CLABSI ($\kappa_S = 0.21$ –0.40); and an insignificant agreement for CAUTI ($\kappa < 0.21$).

The Spearman correlation coefficient of sensitivity and 1-specificity was weak and not significant, suggesting the absence of threshold effect; in which case separate pooling of sensitivity and specificity is promoted, as we did (Reitsma et al. 2005). This assertion is reinforced by Simel and Bossuyt (2009), who suggest univariate meta-analysis for studies showing “good” likelihood ratios like ours. Better than predictive values, we evaluated the yield of LHR and DOR (positive LHR/negative LHR) results to assess ACD-based surveillance in each type of HAI. As pointed out by Glas et al., the DOR is closely linked to existing indicators of diagnostic performance, it facilitates formal

meta-analysis of studies on diagnostic test performance, and it is derived from logistic models, which allow for the inclusion of additional variables to correct for heterogeneity. DOR combines the strengths of sensitivity and specificity, as prevalence independent indicators, with the advantage of accuracy as a single indicator, characteristics that are also highly convenient in systematic reviews and meta-analyses (Glas et al. 2003). Anyway, raw data of all included studies for estimating any indicator of diagnostic performance are available in Table S1. In our study, ACD provided strong diagnostic evidence for identifying SSIs (DOR 40.41–151.33) and CDIs (DOR 15.39–56.03), moderate-to-strong evidence for nosocomial pneumonias (DOR 7.64–198.58) and CAUTIs (DOR 11.80–79.78), and poor evidence in the case of CLABSI (DOR 0.50–823.55). In the subgroup analyses, ACD performance in identifying nosocomial pneumonia was found to be significantly worse when ICD-10 codes were used. Moreover, CDC criteria seemed to be a stricter reference for checking ACD performance in identifying SSIs compared to other standardized criteria, but still fell just short of significance ($p = .0728$). With respect to the coding format, while Goto affirmed that ACD employing algorithmic coding can only serve as a supplemental surveillance component, van Mourik went further, highlighting the need of improvement and validation for existing algorithms identifying HAIs (Goto et al. 2014; Van Mourik et al. 2015). We did also find significant improvements in the accuracy of retrospective surveillance of HAIs associated with certain processes (SSIs or CLABSI) when assessing algorithmic coding with respect to single codes. Although the performance of a single code in the case of SSIs did not differ from that of algorithmic coding ($p = .0728$), significant differences were found between sensitivities ($p < .0001$). In fact, the improvements in sensitivity and specificity for SSIs when using algorithmic coding reached a relevance of 22 and 4 percent, respectively. This observation would not be valid for CDI, as its diagnosis depends on a single code.

Although ACD from hospital discharge records were originally conceived as management tools, they now constitute a hopeful way to optimize surveillance, albeit not exempt from drawbacks. Previous comparisons of the accuracy of ACD with that of NNIS/NHSN methodology as the reference standard have yielded a wide range of results, depending on the infections identified and the codes used to indicate them. An overall sensitivity of 61 percent and a PPV of only 20 percent have been described (Sherman et al. 2006), with the lowest values being reported for CLABSI (Stone et al. 2007). Compared to traditional prospective surveillance, inconsistent documentation of an infection or the status of such infection upon admission may introduce

additional inaccuracy. But even prospective surveillance is not error-free; indeed, it may miss genuine infections. In some cases, patients may develop an infection and be discharged in the period between surveillance visits, as infection control preventionists are not able to visit every patient on a daily basis. In general, the published literature reports an overestimation or false-positive misclassification of HAIs with retrospective electronic surveillance as compared with prospective manual surveillance (Klompas and Yokoe 2009; Moher et al. 2009). Specifically, ACD has been proved to detect less than one-fifth of all HAI types, even though some studies assert that more than three-fourths of the cases labeled as HAIs by ACD were most likely false positives (Julian et al. 2006; Stevenson et al. 2008; Drees et al. 2010; Stamm and Bettacchi 2012). It is well known that 30 percent of the false positives produced by retrospective surveillance are actually cases that have been coded incorrectly (Cevasco et al. 2011). The two previous systematic reviews carried out prior to ours revealed an overall high specificity, but moderate-to-low sensitivity in identifying HAIs (Goto et al. 2014; Van Mourik et al. 2015). Similarly, our research has estimated a maximum 2 percent probability of ACD identifying a false HAI, but a maximum 36 percent probability for failing to diagnose a true HAI. As for SSIs, antimicrobial and/or diagnosis code-based screening criteria have been demonstrated to be more sensitive than routine surveillance, detecting many cases missed by this method (Yokoe et al. 2012).

A relevant drawback of codes in identifying HAIs is that they are assigned independently from the moment at which the infectious event begins; it is thus hard to ascertain whether the infection was already present at the time of admission or whether it developed over the course of hospitalization (Schmiedeskamp et al. 2009). In this regard, the introduction of a “Present on admission” (POA) flag has seemed to generate a better predictive ability (Bahl et al. 2008). However, both overall and making subgroups in the specific case of CDI and CAUTIs according to POA code (Table S2), we have not found differences between studies considering a negative POA code versus those not considering such code ($p = .1$ for CAUTIs and $p = .615$ for CDIs). Anyway, coding itself is slow and labor intensive, with expected ascertainment bias, as the results of automated ACD are influenced by local coding practices.

Just as Goto and van Mourik had pointed out, the moderate-to-low sensitivity we observed for all HAIs reinforces the hypothesis that ACD-based surveillance methods miss a relevant number of HAIs (Goto et al. 2014; Van Mourik et al. 2015). However, we have now found an exception for ACD displaying a high sensitivity in identifying prosthetic implants in SSIs. Generally,

improvements in accuracy were noted when a specific device or technique was involved in HAIs associated with procedures. In fact, Van Mourik et al. (2015) had already concluded that the identification of device-associated infections by ACD is the most challenging finding. In this line, our results revealed a 35 percent probability that ACD would not identify a true, nonprosthetic SSI, but only a 5 percent probability that ACD would fail to diagnose a prosthetic SSI. There is, however, a probable reason why differences in the accuracy of ACD-aided diagnosis of VAP/VAE compared to that of non-VAP/VAE did not reach statistical significance, namely the scant number of published studies dealing with nosocomial pneumonias. Further research is necessary to clarify this point.

With respect to other non-meta-analyzable infections, it is remarkable the substantial improvement in accuracy and concordance of the V09 code (“Infection by drug-resistant microorganisms”) for MRSA diagnosis when it is combined with *Staphylococcus aureus* infection codes, reaching a maximum sensitivity of 64 percent and a κ index about 0.72 (Table 1). Such values are similar to those of both nosocomial rotavirus acute gastroenteritis and CDI summarized above, suggesting a probable good accuracy of ACD in identifying specific nosocomial pathogens.

The transition from ICD-9-CM to ICD-10 has recently arisen as a matter of concern for global health care systems. Despite ICD-10 providing a more detailed description of clinical situations, researchers have not identified significant improvements in the quality of ICD-10 data over that of ICD-9-CM (Quan et al. 2008; Topaz, Shafran-Topaz, and Bowles 2013). In this context, Quan et al. (2008) found that the validity of ICD-9-CM and ICD-10 data in recording 32 clinical conditions was generally similar, although the validity differed between coding versions for some events, none of which were an infectious condition. Similarly, we found no differences in the ability of ICD-9-CM and ICD-10 data to record HAIs, except for nosocomial pneumonias. Otherwise, while non-meta-analyzable analyzed studies employing the ICD-10 system display a sensibility under 0.60, those managing the ICD-9-CM system globally exceed 60 percent sensitivity. It is important to note, however, that while the existing evidence is limited, it is expected that the validity and generalizability of ICD-10 data will improve as coders gain experience with this new system.

One of the key questions when we consider CDI diagnosis is the choice of microbiologic diagnosis methods, which can greatly affect the reference standard. In this sense, we extracted all diagnostic methods used for CDI studies. No PCR was used for diagnosing *C. difficile* in any case, which might have

increased the prevalence of positive result greatly, making sensitivity of ACD decrease. However, we tested a stratified analysis of documents referring to EIA methods versus culture tests with or without other combinations; and no statistical differences were found ($p = .910$); thus, we decided not to show these data disaggregated. The main disadvantage of detecting toxins by EIA methods is their relative lack of sensitivity with values that are in the range of 40–60 percent when compared to toxigenic culture, which has high sensitivity (Alcalá Hernández et al. 2015). But remarkably, the lowest sensitivity and κ coefficient (0.49; 95 percent CI 0.45–0.53) are for Jones G. 2012, which has a double combination of culture-based microbiologic techniques.

This study has several limitations. To begin with, coding inaccuracies are an important element that in and of themselves limit the value of ACD, as pointed out above. Furthermore, ACD cannot unequivocally determine the hospital-acquired condition of an infection, although it would seem logical that infections coded as a secondary diagnosis are most likely nosocomial (Iezzoni 2013). Even the onset of a HAI cannot be specifically clarified, as ICD codes can be assigned at any time during hospitalization. As mentioned before, HAIs can be present at the time of admission or can develop after an antimicrobial treatment or during hospitalization. Apart from that, definitions from the CDC's guidelines can vary and are used differently across countries, hospitals, and clinicians. It has been suggested that there are areas of residual subjectivity in discerning and applying the standard infection criteria from the NHSN definitions (Hebden 2012). Both previous systematic reviews conducted by Van Mourik and by Goto on the accuracy of ACD found that about 79 percent of the selected studies accomplishing the included criteria were from the United States Subgroups limited to U.S. studies for SSI and CDI in the Goto study showed that pooled sensitivity increased with minimal decrease on pooled specificity (Goto et al. 2014). We hypothesize that this finding might be due to the fact that surveillance practices tend to be more aggressive in countries with a health care system having more important implications in pay-for-performance. To all of that must be added that ICD codes are not specific enough to differentiate between the CDC definitions of laboratory-confirmed HAIs (Schmiedeskamp et al. 2009). Finally, all studies rely on the completeness and accuracy of their own chart review process where subjectivity is itself implicit. In this sense, traditional surveillance also has its limitations, as previously discussed. A consequence of all this variability due to the diversity of criteria or the coding processes, among others, is the heterogeneity in all estimates of validity and reliability (all $I^2 \geq 95.4$), with

the exception of the pooled sensitivity of nosocomial pneumonias ($I^2 = 64.9$ percent).

The main strength of our study is that it is the first one to simultaneously evaluate the accuracy and reliability of ACD in identifying HAIs; specifically, it is the first to explore subgroups of the same type of HAI and to adjust the findings by the type of ICD coding system, coding format, or reference standard criteria used. Additionally, we found no evidence of publication bias, neither graphically nor statistically, which strengthens the pooled quality of our results. Following the criteria of Booth et al. (Booth, Sutton, and Papaioannou 2012), we have appraised and reanalyzed both existing studies evaluated in two previous systematic reviews (Goto et al. 2014; Van Mourik et al. 2015) and the new covering 2 years after, through a thorough research that includes more participants than all previously included studies combined. We have contributed not only to formal, but also to methodological and statistical assessment of both heterogeneity and publication bias. New and different from the two previous reviews, this research received a protocol registration in Prospero, had no limits to language, and the search covered a more updated period of time until March 31, 2015 (Goto and van Mourik's studies accomplished their search until March 2013). Due to the complexity of the review process and unlike the other two, in our review we involved four reviewers who conducted a peer review, all of them with extensive experience and vast publications on systematic reviews and meta-analysis. Also new with our research, two epidemiologists checked independently the preliminary selection in a subsequent two-step review just to reinforce the quality of the search. In addition, we have conducted supplementary analysis looking at specific subgroups and certain study characteristics. We have also provided supplementary qualitative and quantitative material to enhance the interpretation of the review. We have unpicked, isolated, and proposed subgroups of HAIs as prosthetic SSIs for their potential implementation. We have enhanced the scope and extent of qualitative discussions of review limitations, implications for practice, and implications for further research; and also, we have re-examined the applicability of findings.

As requirements for continuous HAI reporting expand in scope and become more widely needed for hospital comparisons and reimbursement purposes, the labor-intensive nature of manual review by trained preventionists becomes an increasing problem. In the last two decades, automated ACD surveillance has been brought to the fore as a way to improve objectivity more rapidly and efficiently. However, we have provided evidence that ACD only displays discrete to poor reliability with manual surveillance in identifying

HAI, except a good ability for CDI. Our findings reinforce the assessment that ACD are not sufficiently accurate for the surveillance of the majority of HAIs; furthermore, the high sensitivity found in the case of prosthetic SSIs arises as an encouraging result that deserves further evaluation. Its validation might contribute to enhance surveillance of the prosthetic joint infection, one of the leading causes of arthroplasty failure. Our results also suggest that sub-grouping of HAIs and improving algorithmic coding might further optimize the ACD validity in identifying HAIs, specifically and again in the case of SSIs. Finally, albeit we have found no overall differences between ICD-9-CM and ICD-10 in recording HAIs, the potential lower discriminative ability of ICD-10 system remains an issue, especially for nosocomial pneumonias and other HAIs that could not be meta-analyzed.

FUNDING

This research was not funded.

ACKNOWLEDGMENTS

Joint Acknowledgment/Disclosure Statement: We would like to thank María del Carmen San Andrés Redondo for her contribution in translating available literature written in German.

Disclosures: None.

Disclaimer: None.

REFERENCES

- Alcalá Hernández, L., M. Martín Arriaza, A. Mena Ribas, and J. Niubó Bosh. 2015. "Procedures in Clinical Microbiology," edited by E. Cercenado Mansilla, R. Cantón Moreno. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) [accessed on December 23, 2016]. Available at <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia53.pdf>
- Allegranzi, B., S. BagheriNejad, C. Combescure, W. Graafmans, H. Attar, L. Donaldson, and D. Pittet. 2011. "Burden of Endemic Health-Care-Associated Infection in Developing Countries: Systematic Review and Meta-Analysis." *Lancet* 377 (9761): 228–41.

- Azaouagh, A., and J. Stausberg. 2008. "Frequency of Hospital-Acquired Pneumonia - Comparison between Electronic and Paper-Based Patient Records." *Pneumologie* 62 (5): 273–8.
- Bahl, V., M. A. Thompson, T.-Y. Kau, H. M. Hu, and D. A. Campbell Jr. 2008. "Do the AHRQ Patient Safety Indicators Flag Conditions That Are Present at the Time of Hospital Admission?" *Medical Care* 46 (5): 516–22.
- Baker, C., J. Luce, C. Chenoweth, and C. Friedman. 1995. "Comparison of Case Finding Methodologies for Endometritis after Cesarean Section." *American Journal of Infection Control* 23 (1): 27–33.
- Begg, C. B., and M. Mazumdar. 1994. "Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias." *Biometrics* 50 (4): 1088–101.
- Bolon, M. K., D. Hooper, K. B. Stevenson, M. Greenbaum, M. A. Olsen, L. Herwaldt, G. A. Noskin, V. J. Fraser, M. Climo, Y. Khan, J. Vostok, and D. S. Yokoe. 2009. "Improved Surveillance for Surgical Site Infections after Orthopedic Implantation Procedures: Extending Applications for Automated Data." *Clinical Infectious Diseases* 48 (9): 1223–9.
- Booth, A., A. Sutton, and D. Papaioannou. 2012. *Systematic Approaches to a Successful Literature Review*, 2d Edition, edited by M. Steele. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Burke, J. P. 2003. "Infection Control — A Problem for Patient Safety." *The New England Journal of Medicine* 348 (7): 651–6.
- Cadwallader, H. L., M. Toohey, S. Linton, A. Dyson, and T. V. Riley. 2001. "A Comparison of Two Methods for Identifying Surgical Site Infections Following Orthopaedic Surgery." *Journal of Hospital Infection* 48 (4): 261–6.
- Calderwood, M. S., A. Ma, Y. M. Khan, M. A. Olsen, D. W. Bratzler, D. S. Yokoe, D. C. Hooper, K. Stevenson, V. J. Fraser, R. Platt, and S. S. Huang. 2012. "Use of Medicare Diagnosis and Procedure Codes to Improve Detection of Surgical Site Infections Following Hip Arthroplasty, Knee Arthroplasty, and Vascular Surgery." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 33 (1): 40–9.
- Cass, A. L., J. W. Kelly, J. C. Probst, C. L. Addy, and R. E. McKeown. 2013. "Identification of Device-Associated Infections Utilizing Administrative Data." *American Journal of Infection Control* 41 (12): 1195–9.
- CDC's National Healthcare Safety Network (NHSN). 2016. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [accessed on August 25, 2016]. Available at http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf
- Cevasco, M., A. M. Borzecki, D. A. McClusky, Q. Chen, M. H. Shin, K. M. F. Itani, and A. K. Rosen. 2011. "Positive Predictive Value of the AHRQ Patient Safety Indicator 'Postoperative Wound Dehiscence.'" *Journal of the American College of Surgeons* 212 (6): 962–7.
- Chan, M., P. L. Lim, A. Chow, M. K. Win, and T. M. Barkha. 2011. "Surveillance for Clostridium Difficile Infection: ICD-9 Coding Has Poor Sensitivity Compared to Laboratory Diagnosis in Hospital Patients, Singapore." *PLoS ONE* 6 (1): e15603.
- Chang, D. C., L. A. Burwell, G. M. Lyon, P. G. Pappas, T. M. Chiller, K. A. Wanner, S. K. Fridkin, and B. J. Park. 2008. "Comparison of the Use of

- Administrative Data and an Active System for Surveillance of Invasive Aspergillosis.” *Infection Control and Hospital Epidemiology* 29 (1): 25–30.
- Curtis, M., N. Graves, F. Birrell, S. Walker, B. Henderson, M. Shaw, and M. Whitby. 2004. “A Comparison of Competing Methods for the Detection of Surgical-Site Infections in Patients Undergoing Total Arthroplasty of the Knee, Partial and Total Arthroplasty of Hip and Femoral or Similar Vascular Bypass.” *The Journal of Hospital Infection* 57 (3): 189–93.
- Drees, M., S. Hausman, A. Rogers, L. Freeman, and K. Wroten. 2010. “Underestimating the Impact of Ventilator-Associated Pneumonia by Use of Surveillance Data.” *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31 (6): 650–2.
- Dubberke, E. R., K. A. Reske, L. C. McDonald, and V. J. Fraser. 2006. “ICD-9 Codes and Surveillance for Clostridium Difficile-Associated Disease.” *Emerging Infectious Diseases* 12 (10): 1576–9.
- Egger, M., G. Davey Smith, M. Schneider, and C. Minder. 1997. “Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test.” *British Medical Journal* 315 (7109): 629–34.
- Gardner, A., B. Mitchell, W. Beckingham, and O. Fasugba. 2014. “A Point Prevalence Cross-Sectional Study of Healthcare-Associated Urinary Tract Infections in Six Australian Hospitals.” *British Medical Journal Open* 4 (7): e005099.
- Gerbier, S., S. Bouzbid, E. Pradat, J. Baulieux, A. Lepape, M. Berland, J. Fabry, and M.-H. Metzger. 2011. “Use of the French Medico-Administrative Database (PMSI) to Detect Nosocomial Infections in the University Hospital of Lyon.” *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 59 (1): 3–14.
- Gerbier-Colomban, S., M. Bourjault, J.-C. Cêtre, J. Baulieux, and M.-H. Metzger. 2012. “Evaluation Study of Different Strategies for Detecting Surgical Site Infections Using the Hospital Information System at Lyon University Hospital, France.” *Annals of Surgery* 255 (5): 896–900.
- Glas, A. S., J. G. Lijmer, M. H. Prins, G. J. Bonsel, and P. M. Bossuyt. 2003. “The Diagnostic Odds Ratio: A Single Indicator of Test Performance.” *Journal of Clinical Epidemiology* 56 (11): 1129–35.
- Goto, M., M. E. Ohl, M. L. Schweizer, and E. N. Perencevich. 2014. “Accuracy of Administrative Code Data for the Surveillance of Healthcare-Associated Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Clinical Infectious Diseases* 58 (5): 688–96.
- Grammatico-Guillon, L., S. Baron, C. Gaborit, E. Rusch, and P. Astagneau. 2014. “Quality Assessment of Hospital Discharge Database for Routine Surveillance of Hip and Knee Arthroplasty-Related Infections.” *Infection Control and Hospital Epidemiology* 35 (6): 646–51.
- Harbord, R. M., M. Egger, and J. A. C. Sterne. 2006. “A Modified Test for Small-Study Effects in Meta-Analyses of Controlled Trials with Binary Endpoints.” *Statistics in Medicine* 25 (20): 3443–57.
- Hebden, J. 2000. “Use of ICD-9-CM Coding as a Case-Finding Method for Sternal Wound Infections after CABG Procedures.” *American Journal of Infection Control* 28 (2): 202–3.

- Hebden, J. N. 2012. "Rationale for Accuracy and Consistency in Applying Standardized Definitions for Surveillance of Health Care-Associated Infections." *American Journal of Infection Control* 40 (5 suppl): S29–31.
- Higgins, J. P. T., S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman. 2003. "Measuring Inconsistency in Meta-Analyses." *British Medical Journal* 327 (7414): 557–60.
- Hirschhorn, L. R., J. S. Currier, and R. Platt. 1993. "Electronic Surveillance of Antibiotic Exposure and Coded Discharge Diagnoses as Indicators of Postoperative Infection and Other Quality Assurance Measures." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 14 (1): 21–8.
- Hollenbeak, C. S., M. M. Boltz, L. E. Nikkel, E. Schaefer, G. Ortenzi, and P. W. Dillon. 2011. "Electronic Measures of Surgical Site Infection: Implications for Estimating Risks and Costs." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 32 (8): 784–90.
- Iezzoni, L. I. 2013. "Reasons for Risk Adjustment." In *Risk Adjustment for Measuring Health Care Outcomes*, 4th Edition, edited by L. I. Iezzoni, pp. 139–162. Chicago, IL: Health Administration Press.
- Inacio, M. C. S., E. W. Paxton, Y. Chen, J. Harris, E. Eck, S. Barnes, R. S. Namba, and C. F. Ake. 2011. "Leveraging Electronic Medical Records for Surveillance of Surgical Site Infection in a Total Joint Replacement Population." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 32 (4): 351–9.
- Jhung, M. A., and S. N. Banerjee. 2009. "Administrative Coding Data and Health Care Associated Infections." *Clinical Infectious Diseases* 49 (6): 949–55.
- Jones, C. M., H. Ashrafian, P. Skapinakis, S. Arora, A. Darzi, K. Dimopoulos, and T. Athanasiou. 2010. "Diagnostic Accuracy Meta-Analysis: A Review of the Basic Principles of Interpretation and Application." *International Journal of Cardiology* 140: 138–44.
- Jones, G., N. Taright, P. Y. Boelle, J. Marty, V. Lalande, C. Eckert, and F. Barbut. 2012. "Accuracy of ICD-10 Codes for Surveillance of Clostridium Difficile Infections, France." *Emerging Infectious Diseases* 18 (6): 979–81.
- Julian, K. G., A. M. Brumbach, M. K. Chicora, C. Houlihan, A. M. Riddle, T. Umberger, and C. J. Whitener. 2006. "First Year of Mandatory Reporting of Healthcare-Associated Infections, Pennsylvania: An Infection Control-Chart Abstractor Collaboration." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 27 (9): 926–30.
- Klompas, M., and D. S. Yokoe. 2009. "Automated Surveillance of Health Care Associated Infections." *Clinical Infectious Diseases* 48 (9): 1268–75.
- Knepper, B. C., H. Young, T. C. Jenkins, and C. S. Price. 2013. "Time-Saving Impact of an Algorithm to Identify Potential Surgical Site Infections." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 34 (10): 1094–8.
- Landis, J. R., and G. G. Koch. 1977. "The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data." *Biometrics* 33 (1): 159–74.
- Leclère, B., C. Lasserre, C. Bourigault, M.-E. Juvin, M.-P. Chaillet, N. Mauduit, J. Cailion, M. Hanf, D. Lepelletier, and SSI Study Group. 2014. "Matching Bacteriological and Medico-Administrative Databases Is Efficient for a Computer-Enhanced Surveillance of Surgical Site Infections: Retrospective Analysis of

- 4,400 Surgical Procedures in a French University Hospital.” *Infection Control and Hospital Epidemiology* 35 (11): 1330–5.
- Ling, M. L., A. Apisarnthanarak, and G. Madriaga. 2015. “The Burden of Healthcare Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis.” *Clinical Infectious Diseases* 60 (11): 1690–9.
- Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman, and PRISMA Group. 2009. “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.” *British Medical Journal* 339: b2535.
- Olsen, M. A., and V. J. Fraser. 2010. “Use of Diagnosis Codes and/or Wound Culture Results for Surveillance of Surgical Site Infection after Mastectomy and Breast Reconstruction.” *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31 (5): 544–7.
- Pakyz, A. L., J. A. Patterson, C. Motzkus-Feagans, S. F. Hohmann, M. B. Edmond, and K. L. Lapane. 2015. “Performance of the Present-on-Admission Indicator for Clostridium Difficile Infection.” *Infection Control and Hospital Epidemiology* 36 (7): 838–40.
- Patrick, S. W., M. M. Davis, A. B. Sedman, J. A. Meddings, S. Hieber, G. M. Lee, T. L. Stillwell, C. E. Chenoweth, C. Espinosa, and R. E. Schumacher. 2013. “Accuracy of Hospital Administrative Data in Reporting Central Line-Associated Bloodstream Infections in Newborns.” *Pediatrics* 131 (suppl): S75–80.
- Pittet, D., B. Allegranzi, H. Sax, L. Bertinato, E. Concia, B. Cookson, J. Fabry, H. Richet, P. Philip, R. C. Spencer, B. W. Ganter, and S. Lazzari. 2005. “Considerations for a WHO European Strategy on Health-Care-Associated Infection, Surveillance, and Control.” *The Lancet Infectious Diseases* 5 (4): 242–50.
- Quan, H., B. Li, L. D. Saunders, G. A. Parsons, C. I. Nilsson, A. Alibhai, W. A. Ghali, and IMECCHI Investigators. 2008. “Assessing Validity of ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data in Recording Clinical Conditions in a Unique Dually Coded Database.” *Health Services Research* 43 (4): 1424–41.
- Redondo-González, O. 2015. “Validity and Reliability of the Minimum Basic Data set in Estimating Nosocomial Acute Gastroenteritis Caused by Rotavirus.” *Revista española de Enfermedades digestivas* 107 (3): 152–61.
- Reitsma, J. B., A. S. Glas, A. W. S. Rutjes, R. J. Scholten, P. M. Bossuyt, P. M. Bossuyt, and A. H. Zwinderman. 2005. “Bivariate Analysis of Sensitivity and Specificity Produces Informative Summary Measures in Diagnostic Reviews.” *Journal of Clinical Epidemiology* 58 (10): 982–90.
- Romano, P. S., M. E. Schembri, and J. A. Rainwater. 2002. “Can Administrative Data be Used to Ascertain Clinically Significant Postoperative Complications?” *American Journal of Medical Quality* 17 (4): 145–54.
- Saint, S., C. P. Kowalski, S. R. Kaufman, T. P. Hofer, C. A. Kauffman, R. N. Olmsted, J. Forman, J. Banaszak-Holl, L. Damschroder, and S. L. Krein. 2008. “Preventing Hospital-Acquired Urinary Tract Infection in the United States: A National Study.” *Clinical Infectious Diseases* 46 (2): 243–50.
- Schaefer, M. K., K. Ellingson, C. Conover, A. E. Genisca, D. Currie, T. Esposito, L. Panttila, P. Ruestow, K. Martin, D. Cronin, M. Costello, S. Sokalski, S. Fridkin, and A. Srinivasan. 2010. “Evaluation of International Classification of Diseases,

- Ninth Revision, Clinical Modification Codes for Reporting Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections at a Hospital in Illinois." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31 (5): 463–8.
- Scheurer, D. B., L. S. Hicks, E. F. Cook, and J. L. Schnipper. 2007. "Accuracy of ICD 9 Coding for Clostridium Difficile Infections: A Retrospective Cohort." *Epidemiology and Infection* 135 (6): 1010–3.
- Schmiedeskamp, M., S. Harpe, R. Polk, M. Oinonen, and A. Pakyz. 2009. "Use of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes and Medication Use Data to Identify Nosocomial Clostridium Difficile Infection." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 30 (11): 1070–6.
- Schweizer, M. L., M. R. Eber, R. Laxminarayan, J. P. Furuno, K. J. Popovich, B. Hota, M. A. Rubin, and E. N. Perencevich. 2011. "Validity of ICD-9-CM Coding for Identifying Incident Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Infections: Is MRSA Infection Coded as a Chronic Disease?" *Infection Control and Hospital Epidemiology* 32 (2): 148–54.
- Shaklee, J., D. M. Zerr, A. Elward, J. Newland, K. Leckerman, L. Asti, R. Guth, J. Bass, R. Selvarangan, S. Coffin, and T. Zaoutis. 2011. "Improving Surveillance for Pediatric Clostridium Difficile Infection: Derivation and Validation of an Accurate Case-Finding Tool." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 30 (3): e38–40.
- Sherman, E. R., K. H. Heydon, K. H. St John, E. Teszner, S. L. Rettig, S. K. Alexander, T. Z. Zaoutis, and S. E. Coffin. 2006. "Administrative Data Fail to Accurately Identify Cases of Healthcare-Associated Infection." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 27 (4): 332–7.
- Simel, D. L., and P. M. M. Bossuyt. 2009. "Differences between Univariate and Bivariate Models for Summarizing Diagnostic Accuracy May Not Be Large." *Journal of Clinical Epidemiology* 62 (12): 1292–300.
- Stamm, A. M., and C. J. Bettacchi. 2012. "A Comparison of 3 Metrics to Identify Health Care-Associated Infections." *American Journal of Infection Control* 40 (8): 688–91.
- Stausberg, J., and A. Azaouagh. 2008. "Frequency of Hospital-Acquired Pneumonia in Electronic and Paper-Based Patient Record." *Studies in Health Technology and Informatics* 136: 479–83.
- Stevenson, K. B., Y. Khan, J. Dickman, T. Gillenwater, P. Kulich, C. Myers, D. Taylor, J. Santangelo, J. Lundy, D. Jarjoura, X. Li, J. Shook, and J. E. Mangino. 2008. "Administrative Coding Data, Compared with CDC/NHSN Criteria, Are Poor Indicators of Health Care-Associated Infections." *American Journal of Infection Control* 36 (3): 155–64.
- Stone, P. W., T. C. Horan, H.-C. Shih, C. Mooney-Kane, and E. Larson. 2007. "Comparisons of Health Care-Associated Infections Identification Using Two Mechanisms for Public Reporting." *American Journal of Infection Control* 35 (3): 145–9.
- Topaz, M., L. Shafraan-Topaz, and K. H. Bowles. 2013. "ICD-9 to ICD-10: Evolution, Revolution, and Current Debates in the United States." *Perspectives in Health Information Management* 10: 1d.
- Urrútia, G., and X. Bonfill. 2010. "PRISMA Declaration: A Proposal to Improve the Publication of Systematic Reviews and Meta-Analyses." *Medicina Clínica* 135 (11): 507–11.

- Van Mourik, M. S. M., A. Troelstra, K. G. M. Moons, and M. J. M. Bonten. 2013. "Accuracy of Hospital Discharge Coding Data for the Surveillance of Drain-Related Meningitis." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 34 (4): 433–6.
- Van Mourik, M. S. M., P. J. van Duijn, K. G. M. Moons, M. J. M. Bonten, and G. M. Lee. 2015. "Accuracy of Administrative Data for Surveillance of Healthcare-Associated Infections: A Systematic Review." *British Medical Journal Open* 5 (8): e008424.
- Verelst, S., J. Jacques, K. Van den Heede, P. Gillet, P. Kolh, A. Vleugels, and W. Sermeus. 2010. "Validation of Hospital Administrative Dataset for Adverse Event Screening." *Quality & Safety in Health Care* 19 (5): e25.
- Welker, J. A., and J. B. Bertumen. 2012. "Toxin Assay is More Reliable Than ICD-9 Data and Less Time-Consuming Than Chart Review for Public Reporting of Clostridium Difficile Hospital Case Rates." *Journal of Hospital Medicine* 7 (3): 170–5.
- Whiting, P. F., A. W. S. Rutjes, M. E. Westwood, S. Mallett, J. J. Deeks, J. B. Reitsma, M. M. G. Leeflang, J. A. C. Sterne, P. M. M. Bossuyt, and QUADAS-2 Group. 2011. "QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies." *Annals of Internal Medicine* 155 (8): 529–36.
- Yokoe, D. S., Y. Khan, M. A. Olsen, D. C. Hooper, M. Greenbaum, J. Vostok, J. Lankiewicz, V. J. Fraser, and K. B. Stevenson. 2012. "Enhanced Surgical Site Infection Surveillance Following Hysterectomy, Vascular, and Colorectal Surgery." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 33 (8): 768–73.
- Zamora, J., V. Abraira, A. Muriel, K. Khan, and A. Coomarasamy. 2006. "Meta-DiSc: A Software for Meta-Analysis of Test Accuracy Data." *BMC Medical Research Methodology* 6: 31.
- Zhan, C., A. Elixhauser, C. L. Richards, Y. Wang, W. B. Baine, M. Pineau, N. Verzier, R. Kliman, and D. Hunt. 2009. "Identification of Hospital-Acquired Catheter-Associated Urinary Tract Infections from Medicare Claims: Sensitivity and Positive Predictive Value." *Medical Care* 47 (3): 364–9.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the supporting information tab for this article:

Appendix SA1: Author Matrix.

Figure S1. Forest Plots of Sensibility and Specificity for All Included Studies.

Figure S2. Forest Plots of Sensibility and Specificity for All Meta-Analizable Studies.

Figure S3. Begg Funnel Plots of Studies Evaluating Publication Bias of Articles on the Sensitivity and Specificity of Administrative Coded Data in Evaluating Hospital-Acquired Infections.

Figure S4. Begg Funnel Plots of Studies Evaluating Publication Bias of Articles on the Diagnosis Odds Ratio of Administrative Coded Data in Evaluating Hospital-Acquired Infections.

Table S1. Contingency Tables Including True and False Positives and Negatives of All Included Studies.

Table S2. ICD-9-CM and ICD-10 Codes of All Included Studies.

Supplementary Table 1. Contingency Tables including true and false positives and negatives of all Included Studies
HAI: Hospital-Associated Infections; Nos.: nosocomial.

| HAI | First Author. Year | TP | FP | FN | TN |
|--|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Prosthetic Surgical Site Infection | Curtis M. 2004 | 15 | 4 | 10 | 351 |
| | Bolon MK. 2009 | 39 | 38 | 5 | 2046 |
| | Bolon MK. 2009 | 62 | 51 | 15 | 4066 |
| | Inacio MCS. 2011 | 435 | 3444 | 15 | 38279 |
| | Calderwood MS. 2012 | 3 | 39 | 0 | 534 |
| | Calderwood MS. 2012 | 4 | 30 | 0 | 690 |
| | Grammatico-Guillon L. 2014 | 333 | 197 | 6 | 474 |
| Non-Prosthetic Surgical Site Infection | Hirschhorn LR. 1993 | 136 | 48 | 73 | 1940 |
| | Baker C. 1995 | 8 | 17 | 1 | 119 |
| | Hebden J. 2000 | 13 | 8 | 0 | 402 |
| | Cadwallader HL. 2001 | 17 | 5 | 4 | 484 |
| | Romano PS. 2002 | 5 | 2 | 3 | 981 |
| | Stevenson KB. 2008 | 94 | 363 | 50 | 3375 |
| | Olsen MA. 2010 | 56 | 8 | 8 | 1128 |
| | Verelst S. 2010 | 87 | 33 | 23 | 620 |
| | Gerbier S. 2011 | 30 | 140 | 8 | 268 |
| | Hollenbeak CS. 2011 | 19 | 43 | 75 | 929 |
| | Calderwood MS. 2012 | 16 | 38 | 0 | 312 |
| | Gerbier-Colomban S. 2012 | 30 | 140 | 8 | 268 |
| | Yokoe DS. 2012 | 250 | 558 | 97 | 2427 |
| | Knepper BC. 2013 | 45 | 104 | 23 | 2277 |
| Leclère B. 2014 | 28 | 86 | 84 | 4202 | |
| CDI | Dubberke ER. 2006 | 506 | 239 | 156 | 2729 |
| | Scheurer DB. 2007 | 233 | 35 | 97 | 2638 |
| | Schmiedeskamp M. 2009 | 60 | 87 | 2 | 23771 |
| | Chan M. 2011 | 133 | 8 | 135 | 1936 |
| | Shaklee J. 2011 | 88 | 31 | 21 | 26982 |
| | Jones G. 2012 | 225 | 59 | 407 | 316342 |
| | Welker JA. 2012 | 334 | 112 | 50 | 22999 |
| | Pakyz AL. 2015 | 96 | 14 | 46 | 197 |
| Non Ventilator-Associated Nosocomial Pneumonia or Event | Romano PS. 2002 | 1 | 3 | 0 | 987 |
| | Stausberg J. 2008 | 132 | 79 | 176 | 22969 |
| | Azaouagh A. 2008 | 12 | 1 | 16 | 101 |
| | Gerbier S. 2011 | 64 | 114 | 95 | 1226 |
| VentilatorAssociated Pneumonia or Ventilator-Associated Event | Stevenson KB. 2008 | 14 | 27 | 10 | 142 |
| | Verelst S. 2010 | 21 | 58 | 8 | 676 |
| | Cass AL. 2013 | 17 | 410 | 11 | 5666 |
| Catheter-Associated Urinary Tract Infection | Romano PS. 2002 | 17 | 5 | 17 | 952 |
| | Zhan C. 2009 | 376 | 1458 | 173 | 15052 |
| | Gerbier S. 2011 | 0 | 6 | 127 | 1366 |
| | Cass AL. 2013 | 19 | 318 | 8 | 5938 |
| | Gardner A. 2014 | 6 | 80 | 4 | 1019 |
| Central Line-Associated Bloodstream Infection | Stevenson KB. 2008 | 85 | 484 | 92 | 938 |
| | Cass AL. 2013 | 56 | 280 | 35 | 28390 |
| | Patrick SW. 2013 | 3 | 7 | 42 | 2867 |
| Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus | Schaefer MK. 2010* | 237 | 17 | 166 | 21752 |
| | Schweizer ML. 2011* | 1386 | 3120 | 4388 | 457925 |
| Nos. Acute Rotavirus Gastroenteritis | Redondo-González O. 2015* | 33 | 32 | 16 | 9521 |
| Nos. Bacteriemia | Gerbier S. 2011* | 29 | 228 | 20 | 1221 |
| Nos. Obstetric Infection | Gerbier S. 2011* | 12 | 127 | 16 | 747 |
| Nos. Invasive Aspergillosis | Chang DC. 2008* | 16 | 48 | 3 | 1669 |
| Drain-Related Meningitis | Van Mourik MSM. 2013* | 31 | 58 | 66 | 462 |
| Postoperative Sepsis | Verelst S. 2010* | 22 | 37 | 10 | 694 |

*Non-meta-analyzable studies.

Supplementary Table 2. ICD-9-CM and ICD-10 codes of all Included Studies

| HAI | First Author. Year | Coding System | ACD | Comments | Gold standard** |
|--------------------------|---------------------------|--|---|---|-----------------|
| Prosth. SSI | Curtis M. 2004 | ICD-10 | T81.41 | And codes from Cadwallader HL. 2001 | OSC |
| | Bolon MK. 2009 | ICD-9-CM | (81.51 or 81.52) and (998.5. 998.51 or 998.59) or 996.66 | | OSC |
| | Bolon MK. 2009 | ICD-9-CM | 81.54 and (998.5. 998.51 or 998.59) or 996.66 | | OSC |
| | Inacio MCS. 2011 | ICD-9-CM | 999.3. 996.67. 996.66. 996.60. 996.6. 730.99. 730.98. 730.96. 730.95. 730.90. 730.29. 730.26. 730.25. 730.20. 730.09. 730.06. 730.05. 730.00. 711.99. 711.96. 711.95. 711.90. 711.69. 711.66. 711.65. 711.60. 711.09. 711.06. 711.05. 711.00. 711.0. 711. 680.5. 680.6. 680.9. 682.5. 682.6. 682.9. 686.9 | Combined with ICD-9CM procedure codes for total hip arthroplasty and total knee arthroplasty | CDC |
| | Calderwood MS. 2012 | ICD-9-CM | 996.66. 998.5. 998.51. 998.59 | Combined with CPT and ICD-9-CM procedure codes for hip surgery | CDC |
| | Calderwood MS. 2012 | | 996.66. 998.5. 998.51. 998.59 | Combined with CPT and ICD-9-CM procedure codes for knee surgery | CDC |
| | Grammatico-Guillon L.2014 | ICD-10 | T845. T846. T847. Z76800. T813. T814. T818. T848. T849. Z470. T840–T844. M000–M002. M008–M013. M016. M018. M130. M1315. M1316. M138. M1395. M1396. M860–M866. M868. M869. M900. M902 sepsis (A. B. R) and abscesses (L). | Plus or minus FCCMA (French Common Classification of Medical Act) specific surgical procedure codes for debridement prosthesis removal exchange or implant revision | OSC |
| Non-Prosth. SSI | Hirschhorn LR. 1993 | ICD-9-CM | 670.0. 670.2. 670.4. 590. 595.9. 614.3. 614.4. 646.6. 647.8. 647.9. 673.3. 674.34. 675. 686.9. 998.5. DRG370. DRG371. | Absence of 654.2. excluding 658.4 or 659.21. No infection perioperatively (ICD-9-CM. Currier JS. unpublished data) | CDC |
| | Baker C. 1995 | ICD-9-CM | 670.0. 670.02. 670.04. 646.6. 658.41. 674.32 | | OSC |
| | Hebden J. 2000 | ICD-9-CM | 998.59 | | OSC |
| | Cadwallader HL. 2001 | ICD-9-CM | 996.66. 998.51. 998.59 | And E878.1 (surgical operation with implant of artificial internal device) | CDC |
| | Romano PS. 2002 | ICD-9-CM | 996.62. 998.51. 998.59. 999.31. 999.39 | And the ICD-9-CM discectomy code | OSC |
| | Stevenson KB. 2008 | ICD-9-CM | Any located infections (994.2. 996.61. 996.62. 996.63. 996.66. 996.67. 996.71. 996.72. 998.0. 998.31. 998.32. 998.51. 998.59. 998.6. 999.83. 999.3. 320.81. 320.82. 320.89. 320.0. 320.1. 320.2. 320.3. 320.7. 320.9. 321.0. 321.1. 321.2. 321.3. 321.4. 321.8. 322.0. 322.1. 322.2. 322.9. 324.0. 324.1. 324.9. 420.90. 420.91. 420.99. 421.9. 422.90. 422.91. 513.1. 519.2. 682.1. 682.2. 682.3. 682.4. 682.6. 682.7. 682.9. 728.0. 730.00. 730.01. 730.02. 730.03. 730.04. 730.05. 730.06. 730.07. 730.08. 730.09. 730.20. 730.21. 730.22. 730.23. 730.24. 730.25. 730.26. 730.27. 730.28. 730.29. 730.30. 730.31. 730.32. 730.33. 730.34. 730.35. 730.36. 730.37. 730.38. 730.39. 730.90. 730.91. 730.92. 730.93. 730.94. 730.95. 730.96. 730.97. 730.98. 730.99. 890.0. 890.1. 890.2. 891.0. 891.0. 891.1. 891.2. 894.0. 894.1. 894.2) | And whatever ICD-9-CM codes for surgical procedures (CABG, peripheral vascular surgeries, colorectal surgeries, head and neck surgeries. Hysterectomy, spinal surgeries, craniotomy, ventricular shunt, and knee and hip surgeries) | CDC |
| | Olsen MA. 2010 | ICD-9-CM | 996.69. 998.51. 998.59. 611.0. 682.2. 682.3 | And procedure ICD-9-CM codes for mastectomy and breast reconstructive operations | OSC |
| | Verelst S. 2010 | ICD-9-CM | 998.51. 998.59 | In any secondary diagnosis field, combined with Belgian Hospital Discharge Dataset. Negative POA code | OSC |
| | Gerbier S. 2011 | ICD-10 | Annexes 1 and 2 from Gerbier S. 2011 | | OSC |
| | Hollenbeak CS. 2011 | ICD-9-MC | 998.59 | | CDC |
| Calderwood MS. 2012 | ICD-9-MC | 996.62. 998.5. 998.51. 998.59 | Combined with CPT and ICD-9-CM procedure codes for vascular surgery | CDC | |
| Gerbier-Colomban S. 2012 | ICD-10 | Z09.0. Z09.4. Z09.7. Z09.8. Z09.9. Z48.0. Z48.8. Z48.9. T81.3. T81.8. T88.8. | | | |

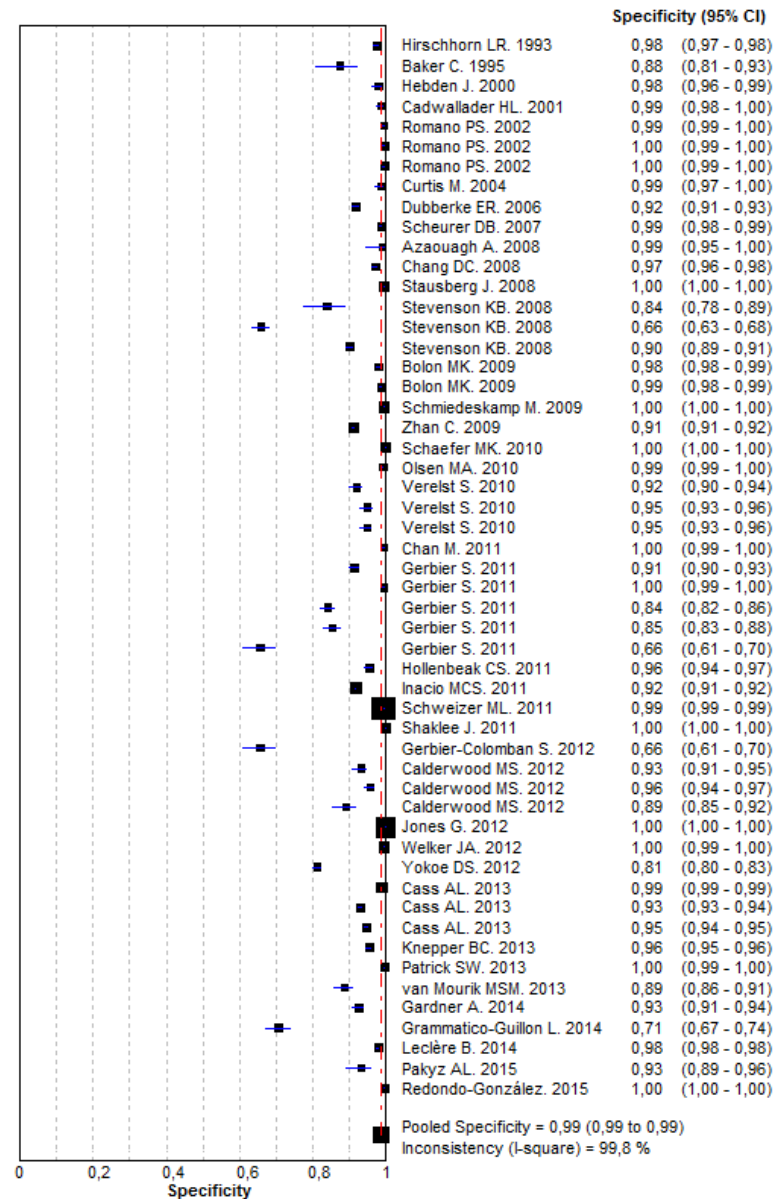
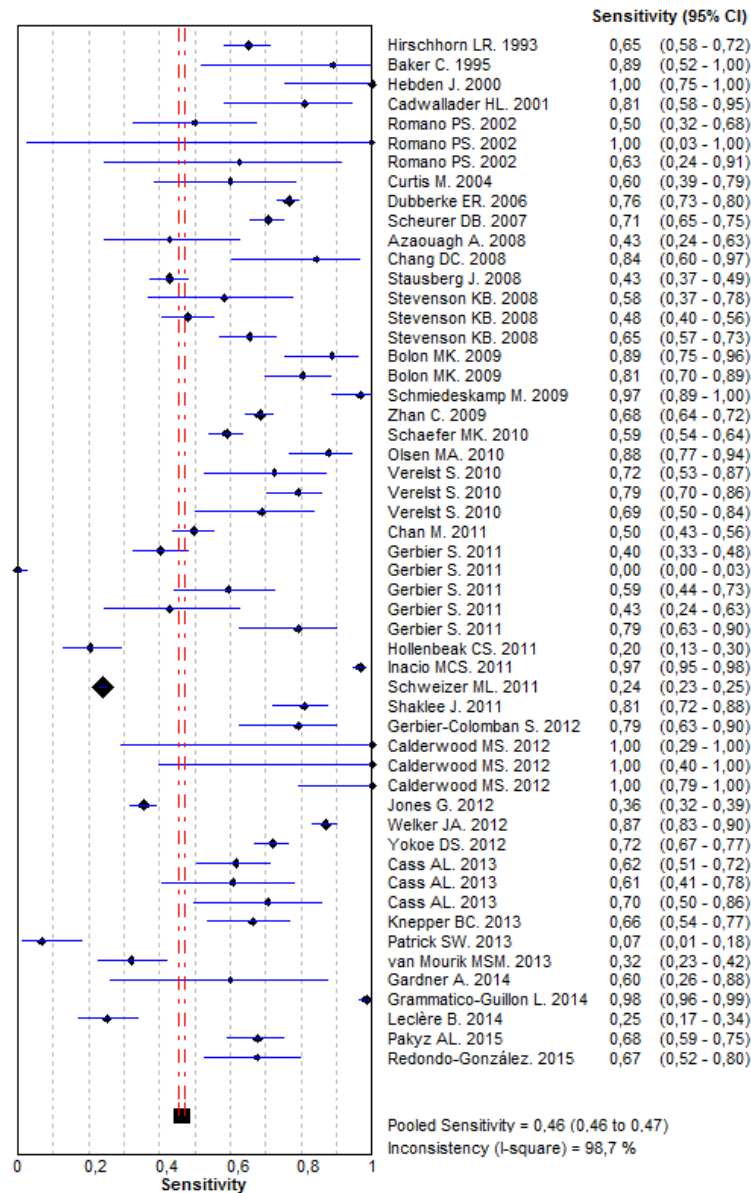
| | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------|---|---|-----|
| | | | T88.9. K31.6. K60.3. K60.4. K60.5. K63.2. K82.3. K83.3. N36.0. N82.3. R50. R50.0. R50.1. R50.9. A40. A40.0. A40.1. A40.2. A40.3. A40.8. A409. A41. A41.0. A41.1. A41.2. A41.3. A41.4. A41.5. A41.8. A41.9 | | |
| | Yokoe DS. 2012 | ICD-9-MC | 996.62 | | CDC |
| | Knepper BC. 2013 | ICD-9-CM | 998.59 | | CDC |
| | Leclère B. 2014 | ICD-10 | T81.4. O86.0. T81.4. T85.7. T81.4. T83.5. T81.4. T81.38. T82.7. T82.6. T81.4. K65.0. K65.8. K65.9. T81.4. T81.38. T84.5. T84.7 | | CDC |
| CDI | Dubberke ER. 2006 | ICD9-CM | 008.45 | | OSC |
| | Scheurer DB. 2007 | ICD9-CM | 008.45 | | CDC |
| | Schmiedeskamp M. 2009 | ICD9-CM | 008.45 | In any secondary diagnosis field | CDC |
| | Chan M. 2011 | ICD9-CM | 008.45 | | OSC |
| | Shaklee J. 2011 | ICD9-CM | 008.45 | | OSC |
| | Jones G. 2012 | ICD-10 | A04.7 | | CDC |
| | Welker JA. 2012 | ICD9-CM | 008.45 | | OSC |
| | Pakyz AL. 2015 | ICD9-CM | 008.45 | Negative POA code | CDC |
| Non-VA Nos. | Romano PS. 2002 | ICD-9-CM | 480.x-487.0. 507.0. 510.0x. 513.x | Combined with ICD-9CM discectomy code | OSC |
| | Azaouagh A. 2008 | ICD-10 | Table 1 from Azaouagh A. 2008 | ICD-10-GM 2005 | CDC |
| Pneu.-VA Event | Stausberg J. 2008 | ICD-10 | GM code for pneumonia | Not as principal diagnosis | CDC |
| | Gerbier S. 2011 | ICD-10 | Annexes 1 and 3 from Gerbier S. 2011 | | OSC |
| VAP/VAE | Stevenson KB. 2008 | ICD-9-CM | 480.0. 480.1. 480.2. 480.3. 480.8. 480.9. 481. 482.0. 482.1. 482.2. 482.30. 482.31. 482.32. 480.39. 482.40. 482.41. 482.82. 482.83. 482.84. 482.89. 482.9. 483.0. 483.1. 483.8. 485. 486. 487.0. 482.49. 482.81 | And whatever codes for any mechanical ventilation procedure. Negative POA code | CDC |
| | Verelst S. 2010 | ICD-9-CM | | In any secondary diagnosis field and a Belgian nomenclature code for artificial ventilation (211046). Negative POA code | OSC |
| | Cass AL. 2013 | ICD-9-CM | 480-488 | | CDC |
| CAUTI | Romano PS. 2002 | ICD-9-CM | 480.0. 480.1. 480.2. 480.3. 480.8. 480.9. 481. 482.0. 482.1. 482.2. 482.30. 482.31. 482.32. 482.39. 482.40. 482.41. 482.49. 482.81. 482.82. 482.83. 482.84. 482.89. 482.9. 483.0. 483.1. 483.8. 485. 486. 487.0. 997.31 | Negative POA code | |
| | Zhan C. 2009 | ICD-9-CM | 590.1x. 590.2. 590.8x. 590.9. 595.0. 595.9. 599.0. 996.64 | Combined with ICD-9CM discectomy code | OSC |
| | Gerbier S. 2011 | ICD-10 | Annexes 1 and 3 from Gerbier S. 2011 | Combined with any ICD-9CM procedure codes. | |
| | Cass AL. 2013 | ICD-9-CM | 996.64. 112.2. 590.10. 590.11. 590.2. 590.80. 590.81. 590.9. 595.0. 595.1. 595.2. 595.3. 595.4. 595.81.595.89. 595.9. 597.0. 597.80. 599.0. 996.64. 997.5 | Negative POA code | CDC |
| | Gardner A. 2014 | ICD-10 | Codes for infection and CM codes for procedures (not explicitly mentioned). | Reference: Independent Hospital Pricing Authority (IHPA); Australian Refined Diagnosis Related Groups (Version 6.0); Australian Government. 2008. | CDC |
| | Stevenson KB. 2008 | ICD-9-CM | 38.93 | And whatever bloodstream infection code. Negative POA code | CDC |
| | Cass AL. 2013 | ICD-9-CM | 038.0. 038.10. 038.11. 038.19. 038.2. 038.3. 038.40. 038.41. 038.42. 038.43. 038.44. 038.49. 038.8. 038.9. 790.7. 995.90. 995.91. 995.92. 999.31 | Negative POA code | CDC |
| CLABSI | Patrick SW. 2013 | ICD-9-CM | 999.31 | Negative POA code | CDC |
| | Schaefer MK. 2010* | ICD-9-CM | V09.0 | Combined with SA infection codes (038.11. 041.10 or 482.41) | CDC |

| | | | | | |
|-------------------|---------------------------|----------|---|---|-----|
| | Schweizer ML. 2011* | ICD-9-CM | V09 | | CDC |
| | | | 008.61 | In any secondary diagnosis filed with a principal diagnosis field other than 558.9, 787.03, or 787.91 | OSC |
| NARGE | Redondo-González O. 2015* | ICD-9-CM | | | |
| Nos. Bact. | Gerbier S. 2011* | ICD-10 | Annexes 1 and 3 from Gerbier S. 2011 | | OSC |
| NOI | Gerbier S. 2011* | ICD-10 | Annexes 1 and 4 from Gerbier S. 2011 | | OSC |
| NIA | Chang DC. 2008* | ICD-9-CM | 117.3, 117.9, 484.6, 484.7 | | OSC |
| | | | 320.00-320.9, 322.00-322.9, 324.00-324.9, 996.60, 996.70, 997.00, 998.50- | | CDC |
| DRM | Van Mourik MSM. 2013* | ICD-10 | 998.59, 999.30-999.39 | | |
| | | ICD-9-CM | | In any secondary diagnosis field. Negative POA code | OSC |
| PO Sepsis | Verelst S. 2010* | | 785.52 or 998.2 | | |

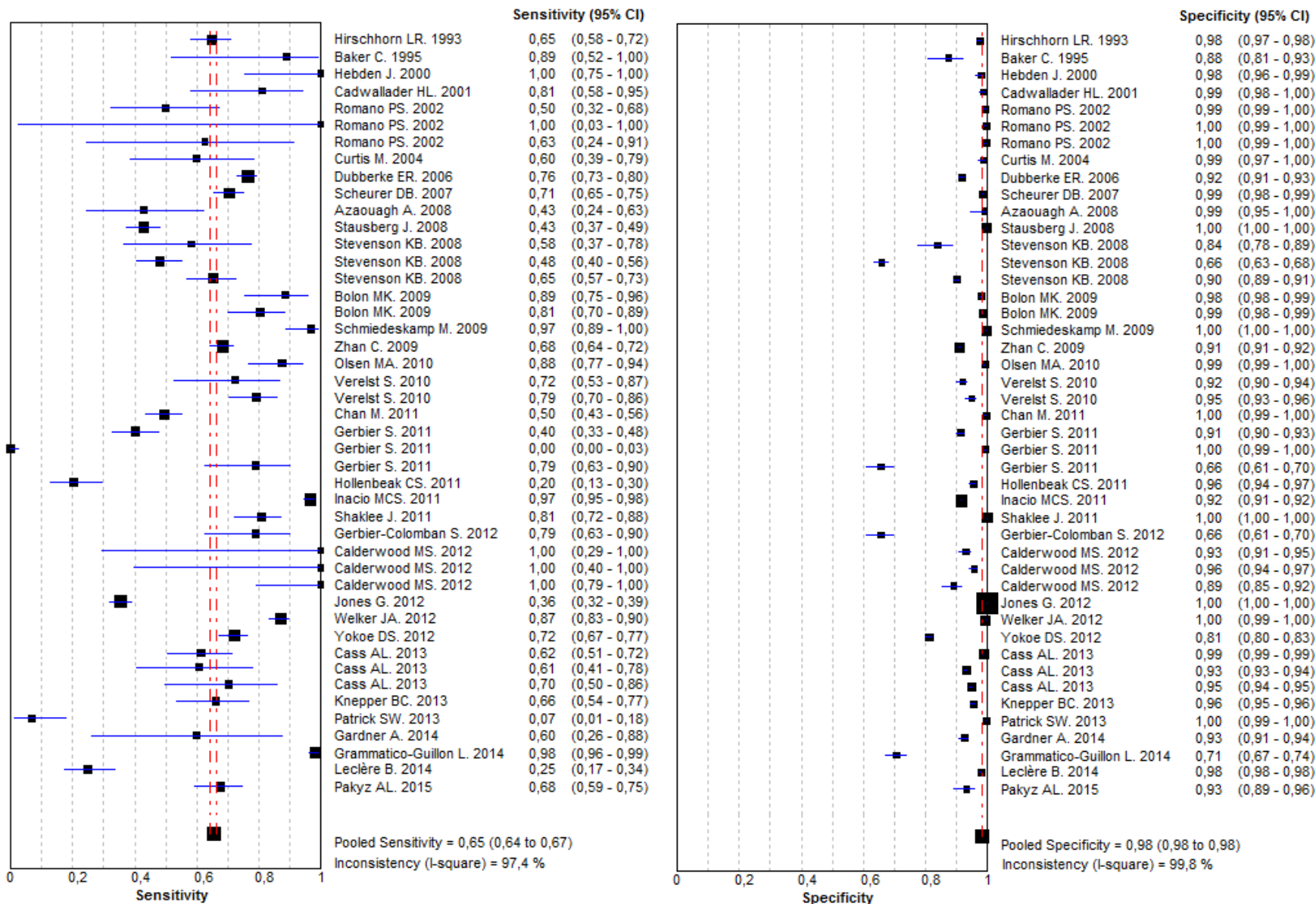
HAI: Hospital-Associated Infections; SS: Sample Size; LHR: Likelihood-Ratio; DOR: Diagnostic Odds Ratio; Prosth. SSI: Prosthetic Surgical Site Infection; CDI: Clostridium Difficile Infection; Nos. Pneu.: Nosocomial Pneumonia; VA: Ventilator-Associated; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia; VAE: Ventilator-Associated Event; CAUTI: Catheter-Associated Urinary Tract Infection; CLABSI: Central Line-Associated Bloodstream Infection; MRSA: Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus; NARGE: Nosocomial Acute Rotavirus Gastroenteritis; Nos. Bact.: Nosocomial Bacteriemia; NOI: Nosocomial Obstetric Infection; NIA: Nosocomial Invasive Aspergillosis; DRM: Drain-Related Meningitis; Netherl.: Netherlands; PO Sepsis: Postoperative Sepsis; CPT: Current Procedural Terminology; CM: Clinical Modification; GM: German Modification. OSC: Other standardized criteria.

*Non-meta-analyzable studies.

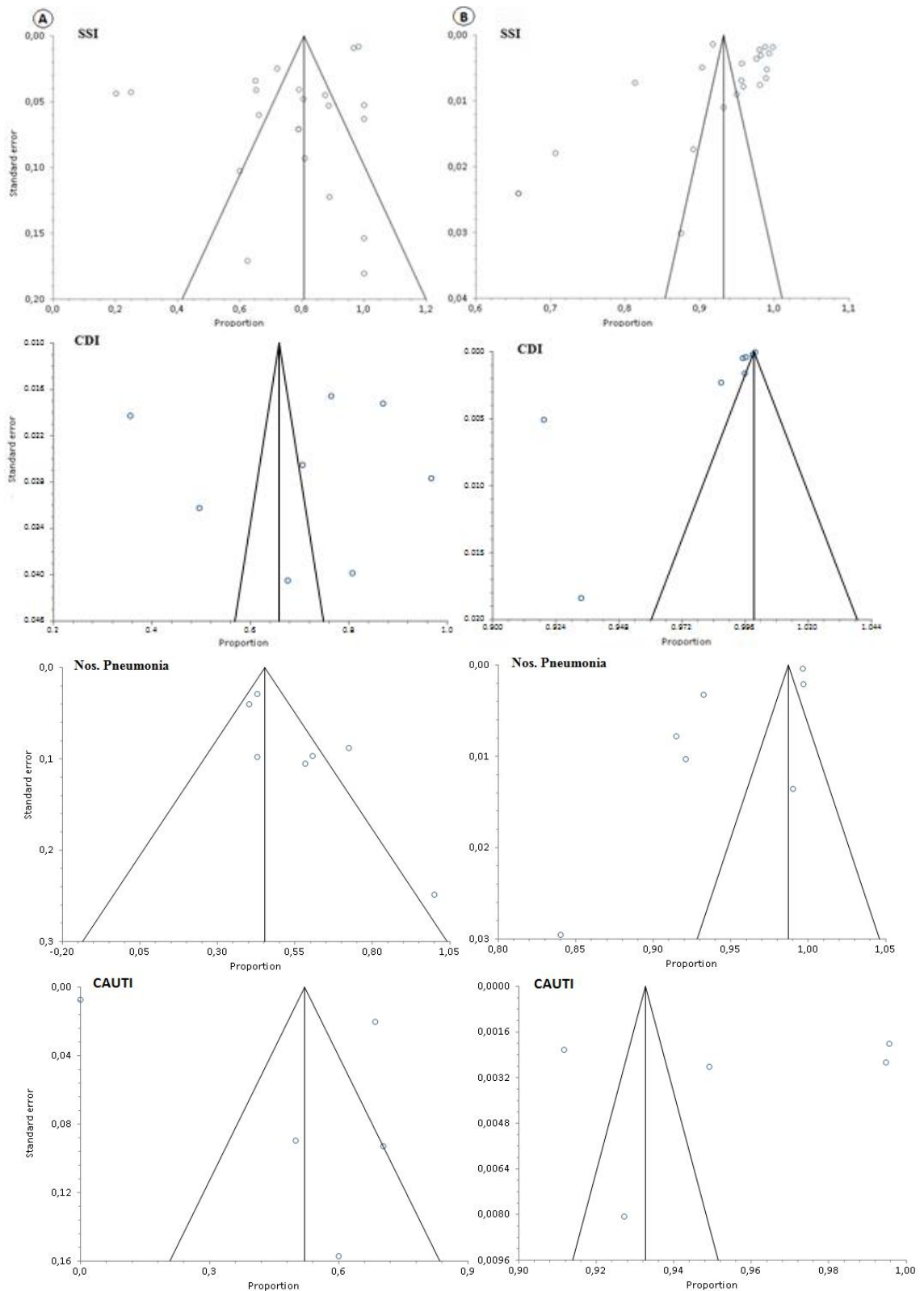
** Gold-standard based on manual chart review by trained personnel, which constitutes the traditional surveillance method, using either CDC or other standardized criteria (Manual chart review and/or microbiological data in case of MRSA or Clostridium Difficile infection).



Supplementary figure_1. Forest plots of sensibility and specificity for all included studies

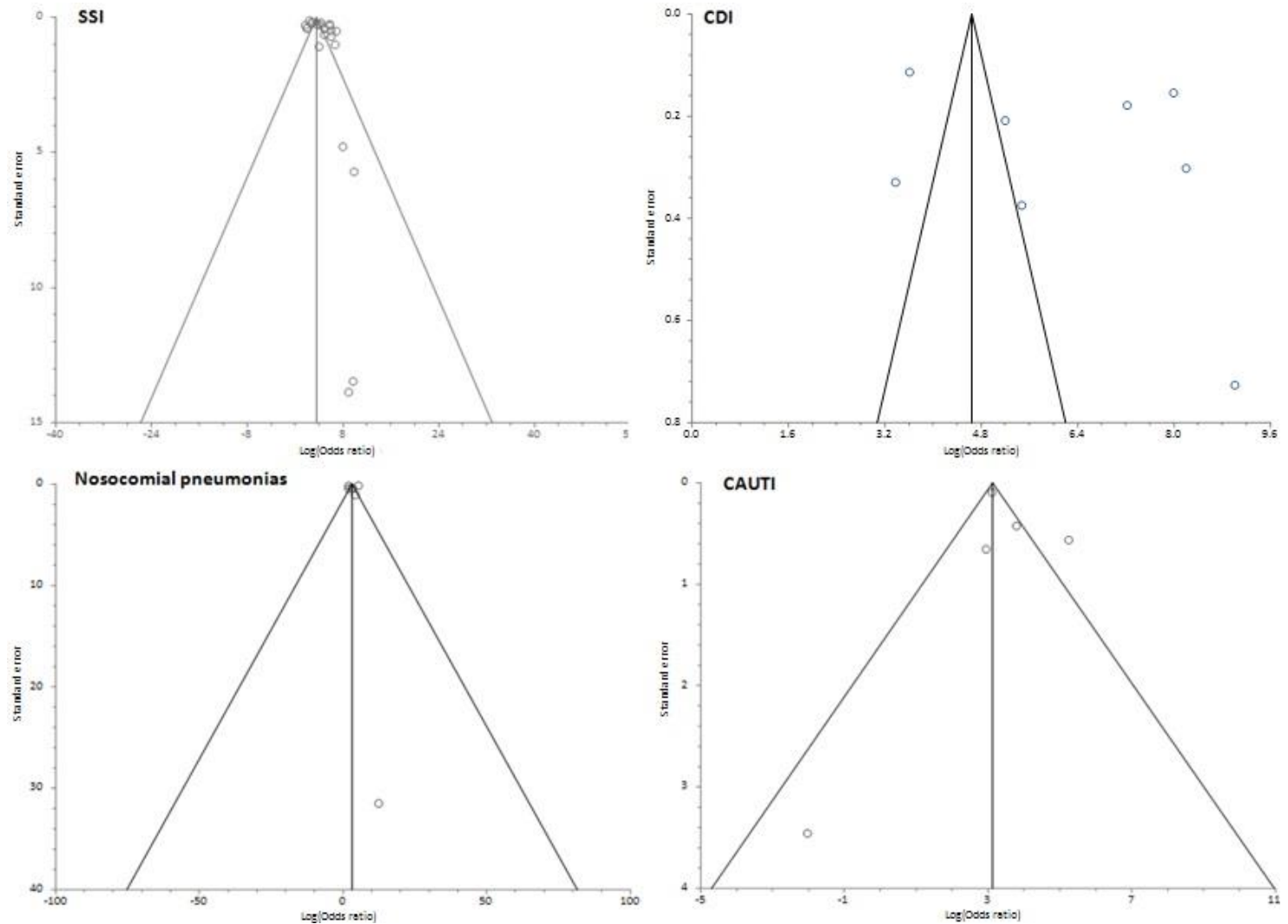


Supplementary figure_2. Forest plots of sensibility and specificity for all meta-analyzable studies



Supplementary figure_3. Begg funnel plots of studies evaluating publication bias of articles on the sensitivity and specificity of ACD in evaluating hospital-acquired infections.

Statistically significant publication bias was not demonstrated by Begg-Mazumdar, Egger or Harbord tests for SSI, CDI, and Nosocomial Pneumonias, but it was found for CAUTI. A:Sensitivity; B: Specificity.



Supplementary figure_4. Begg funnel plots of studies evaluating publication bias of articles on the diagnosis odds ratio of administrative coded data in evaluating hospital-acquired infections. Statistically significant publication bias was not demonstrated by Begg-Mazumdar, Egger, or Harbord tests for SSI, CDI, Nosocomial Pneumonias and CAUTI.

DISCUSIÓN

1. Descenso de la tasa de incidencia de ingresos por GEAR adquirida en la comunidad y cambios en la estacionalidad

Nuestros resultados muestran que en los 3 años siguientes al inicio de la comercialización de Rotarix® y RotaTeq® en España, la codificación de las altas hospitalarias para cualquier GEA en general, y RV en particular, disminuyó en una cuarta parte en la comunidad autónoma de Castilla-La Mancha.

En el presente trabajo hemos documentado una amplia variabilidad en la tasa de hospitalización por RV en los niños menores de 5 años (144,27-395,53 por 10⁵) entre las diferentes provincias de Castilla-La Mancha; pero en general, cifras inferiores a las descritas para España en su conjunto entre 2003-2008 (105,31-462,11 por 10⁵) (401). De hecho, la prevalencia de hospitalizaciones por RV en comparación con la del total de hospitalizaciones para las GEA tipificadas o no en los niños menores de 5 años, fue algo menor que las cifras nacionales de prevalencia (26,9% frente a 28,4%). En Europa, el RV representa entre el 14% y el 54% de todas las admisiones por GEA en dicho grupo (126,131,379). Esta variabilidad constituye una limitación cuando se establecen comparaciones y es fundamentalmente debida a diferencias en el diseño de los estudios, los métodos de codificación, el acceso a la atención sanitaria y tipo de sistema sanitario, el manejo de la enfermedad, las fuentes de datos, la cobertura y representatividad de los sistemas de vigilancia, así como dependiente de los años y áreas geográficas incluidas. Además, el RV posee una diversidad genética significativa que puede causar cambios en su antigenicidad y capacidad patogénica (402). Según diferentes estudios, esta variabilidad observada estaría influenciada en buena medida por la introducción de las nuevas vacunas (403), dando lugar a diferentes resultados a lo largo del tiempo de comercialización en diferentes zonas geográficas (160,188,404,405).

La tendencia descrita en Castilla-La Mancha se asemeja a la observada para España en su conjunto (46,155,268,406). Con excepción de las brechas acontecidas en 2001 y 2006, la tasa de incidencia anual de hospitalización por RV en España aumentó progresivamente desde principios de este siglo, pasando de 103,9 por 10⁵ en 1999 a 182 por 10⁵ en 2005 (364). Excepto en el periodo entre 2005 y 2006, en el que la tasa mediana de incidencia en niños menores de 5 años en Castilla-La Mancha superó a la de España en general (46), los descensos en la tasa de incidencia en Castilla-La Mancha fueron 1,5 y 2,1 veces superiores al descenso promedio nacional en 2008 y 2009, respectivamente (46,401).

Este mayor descenso podría ser debido al hecho de que la cobertura de vacunación en la comunidad castellanomanchega fue un 4% superior al promedio nacional en 2007-09. La tendencia a la baja de 2008 en Castilla-La Mancha y en el conjunto del país coincide con el hecho de que la cobertura de vacunación en ese año fue dos veces superior a la registrada en 2007 tanto en Castilla-La Mancha como a nivel nacional.

Según datos nacionales del CMBD, España experimentó una disminución de los ingresos por RV del 33,1% en 2008-2009 con respecto a 2005-2006 (46), en comparación con la disminución del 47,4% que se ha encontrado en el presente estudio, entre los mismos periodos en Castilla-La Mancha. Dado que el coste medio de la hospitalización por GEAR en España es de 1.813 euros (381), podríamos inferir un ahorro de aproximadamente 200.000 euros para el Sistema de Salud de Castilla-La Mancha en el trienio de comercialización estudiado. Como ya se expuso en la introducción, los programas de vacunación subvencionados en los países europeos habrían conseguido una disminución anual del 74% en de la tasa de incidencia e hospitalizaciones por RV en los menores de 18 años de edad en el periodo de vacunación 2008-2009, el doble de descenso que se ha conseguido en España sin financiación (161,261). Esto significa que en tan solo dos años de VU-RV se consigue ahorrar anualmente el 73% de los costos directos por hospitalización del RV. En las regiones europeas de cobertura baja a moderada, como en España, la reducción de la tasa de incidencia en los menores de 2 años de edad fue de un 25 a un 36%, cuando se compararon los periodos 2008-2011 y 2004-2006 (216), similar a la disminución en España.

Como en Europa (51,407,408) y en el resto del mundo (409,410), hemos encontrado que el riesgo de hospitalización por RV es mayor en los menores de 2 años (80-89%, $p < 0,001$). Es posible que los casos en pacientes de edad avanzada se subestimen debido a una búsqueda menos sistemática del RV en el protocolo de actuación en comparación con el utilizado en pediatría, aunque el diagnóstico de laboratorio específico no cambia el régimen de tratamiento. La disminución observada en los grupos de edad de 5-9 y 10-64 años puede en realidad indicar "inmunidad de rebaño" para aquellos que viven o están en estrecho contacto con niños vacunados (411). Por el contrario, estimamos que la tasa aumentó en un 20% en los niños de 4 años, que nacieron antes de la disponibilidad de las vacunas. Desafortunadamente, el escaso número de pacientes mayores de 2 años nos impide hacer conclusiones definitivas al respecto.

Pese a que el CMBD es una fuente de datos de registro obligatorio de los episodios de hospitalización en España, tiene la limitación de no estar destinado a la vigilancia de enfermedades infecciosas. Aunque el campo de diagnóstico principal de las altas hospitalarias del CMBD hospitalarios se ha utilizado previamente para evaluar la carga de la enfermedad, algunos estudios muestran una subestimación cuando se utiliza esta fuente de datos secundaria (34,412). De hecho, en nuestra base de datos analizada, el 71% (12.503/17.415) de los registros codificados con un diagnóstico principal de GEA se correspondían con GEA no tipificadas (el 54% menores de 5 años). El código 558.9 se utiliza generalmente para codificar la diarrea no tipificada al momento del alta, incluso sin saber si estos casos son infecciosos. Se han descrito resultados similares a la incidencia de GEAR y GEA no tipificada categorizados por grupos de edad que hemos encontrado (413), y que sugieren que muchos casos de GEA no tipificada podrían atribuirse al RV, una hipótesis reforzada por las similitudes observadas en la estacionalidad de las GEA no tipificadas con la GEAR, que son diferentes a las GEAs que se producen por *Salmonella* o *Campylobacter*. Además, en 2007-2009, los casos de GEA no tipificados descendieron un 22% en niños menores de 5 años ($p < 0,001$), una disminución incluso mayor que la del RV. En efecto, se ha descrito que alrededor del 28% de GEAR estarían infradiagnosticadas a través del CMBD (390). A este respecto hay que señalar que los datos microbiológicos recogidos en las historias clínicas al alta dependen de las prácticas diagnósticas y la disponibilidad de técnicas en los hospitales y el CMBD no recoge los casos diagnosticados en los servicios de urgencias que no cursan ingreso. Finalmente, el CMBD no incluye los patrones de las vacunas administradas. Respecto al CMBD hay que añadir además que aunque existe un sistema establecido de codificación, la variabilidad entre codificadores depende de su experiencia y de como se cumplimentan las historias clínicas al alta.

A pesar de la modesta sensibilidad diagnóstica del CMBD (390), ha demostrado su utilidad en la estimación del impacto de la vacunación, ya que los defectos de codificación y la subestimación parecen ser comparables en los periodos previo y posterior a la vacunación, tal y como se ha descrito en otros estudios (46,390). De este modo, un estudio norteamericano fue capaz de revelar un descenso notable de las tasas de hospitalización por RV a partir de su codificación. Dichas tasas descendieron un 75% en 2007-2008, un 60% en 2008-2009, un 94% in 2009-2010, y un 80% en 2010-2011, en comparación con las tasas de 2001-06; habiéndose alcanzado una cobertura del 58% para RV5 y del 5% para

RV1, en diciembre de 2010. También disminuyeron en los niños no vacunados un 50% en 2007-08, un 77% en 2009-2010, y un 25% en 2010-2011. En 2010-2011, las tasas reales se habían reducido un 92% en los receptores de RV5 y un 96% en los receptores de RV1. (414).

A los defectos y lagunas en la información obtenida del CMBD, debemos sumar las oscilaciones naturales mencionadas anteriormente en la incidencia de GEAR (402,403), y la dificultad de observar los efectos de la baja cobertura vacunal (18% en 2007). Como se explicó, la cobertura de las vacunas se obtuvo a partir de dosis distribuidas y no existía para el trienio de vacunación estudiado información disponible sobre las dosis administradas. Por el contrario, una tendencia al alza podría simplemente implicar una mayor cultura de codificación de los procesos de hospitalización a lo largo del tiempo. Además, la disminución de las hospitalizaciones por RV después de la introducción de las vacunas podría contribuir a cambios en el criterio de "necesidad de hospitalización".

El recuento de las hospitalizaciones resultó insuficiente para extraer conclusiones sólidas sobre la disminución de la incidencia cuando se estratifica por grupos de edad. Tanto la ausencia de casos en algunos grupos de edad por encima de los 5 años, así como un bajo número de casos en otros grupos por debajo y por encima de los 5 años, disminuyen el poder estadístico al estratificar por esta variable. Esto explicaría por qué la disminución de las tasas entre los 2 períodos de tiempo, cuando se estratifica por grupos de edad, no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariante, excepto en el grupo de dos años de edad. Este hecho también explicaría por qué las diferencias entre los dos periodos de comparación 2007-2009 vs 2003-2005 no resultaron significativas cuando se clasificaron por provincias, excepto en Toledo, la única provincia donde se produjo una disminución en las tasas en todos los grupos menores de 5 años de edad.

En este trabajo se ha descrito un descenso de los ingresos por RV del 15% en otoño de 2008 con respecto a la estación otoñal de 2007, con un aumento del 12% en la correspondiente estación invernal (diciembre 2008-febrero 2009) comparado con el periodo de diciembre 2007-febrero 2008. El descenso otoñal de casos fue mayor y se hizo significativo en otoño de 2009 respecto al otoño de 2008 (-68%; $p < 0,001$), y se observó una aparente tendencia descendente al comienzo de la estación invernal en 2009, que podría corresponderse con un mayor número de casos en enero-febrero de 2010 (este último dato no disponibles). Estos hallazgos sugerirían un posible retraso de la estación epidémica del RV. Otros estudios realizados en Alemania, Bélgica y EE.UU. ya habían

sugerido un retraso de varias semanas en el pico de de máxima incidencia anual de RV entre 2008 y 2010, tras el inicio del vacunación (159,263,415).

2. Descenso de la incidencia y densidad de incidencia de GEANOR en el trienio de vacunación y capacidad diagnóstica del CMBD en la estimación de la GEANOR

Los CDS del CMBD detectaron el 67% de los casos de GEANOR del periodo 2003-2009, con una seguridad del 51% y una fuerza de concordancia moderada respecto del método clínico. En cambio, el CMBD junto a la microbiología presentó una capacidad máxima de detección, con una seguridad un 28% mayor y concordancia muy alta. Aunque ambos métodos presentan un excelente nivel de evidencia diagnóstica ($CP+ > 10$), el CMBD por sí solo resulta moderado para descartar la enfermedad ($CP- 0,33$) cuando no la detecta. En el periodo de estudio, se evidenció una gran variabilidad en la incidencia mediana de GAENOR, entre un rango de 2,7 a 7,8 casos por cada 10^3 ingresos anuales; y en la tasa de incidencia mediana, de 7,0 a 77,7 casos por 10^4 días de estancia. La enfermedad fue un 5 % más frecuente en Neonatología. En media, la estancia por episodio de ingreso en los niños que adquirieron GEANOR se alargó 2 días en Pediatría y 12 en Neonatología. En 2007-2009 la enfermedad resultó 3 veces menos prevalente respecto a 2003-2005; y el riesgo de contraerla por día de estancia disminuyó casi a la mitad. Por tanto, en el trienio de vacunación autofinanciada se redujeron anualmente un 55% de casos/año. Programas de vacunación universales en Europa que han comparado el mismo periodo de vacunación, han descrito una prevención del 72% de casos/año (416).

El periodo de estudio elegido resultó de la conveniencia de evaluar la efectividad de las vacunas antes de que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios limitase en 2010 el suministro de lotes de Rotarix® y Rotateq®, debido al hallazgo de circovirus porcino (PCV) en marzo y junio de dicho año, respectivamente (147). La máxima cobertura vacunal, pese a la limitación de no estar subvencionada por el Estado español, coincidiría así con el inicio de su comercialización desde 2007 a 2009, momento en el que los pediatras de familia estaban exponiendo sus beneficios en la consulta del niño sano, y por tanto promoviendo su comercialización. Aunque en noviembre de 2010 se permitió de nuevo la liberación de lotes de Rotateq®, en el momento de realización de los análisis de este estudio, Rotarix® seguía sin comercializarse (149). Se decidió comparar 2007-2009 con un periodo inmediatamente anterior de igual duración, obviando como se comenta en el apartado de métodos del artículo correspondiente, el año 2006.

Globalmente, el CMBD *per se* sobreestimó la incidencia acumulada en 3 casos por cada 10^3 ingresos y la tasa de incidencia mediana, en 6 casos por 10^4 días de estancia; y no detectó el descenso en el trienio comercial. Junto con la microbiología, el CMBD permitió evaluar dicho descenso, aunque lo sobreestimó en 1 caso por 10^3 y también sobreestimó el descenso de riesgo por día de estancia, en un 10%. Resulta difícil comparar la incidencia encontrada respecto a otros estudios españoles, por lo heterogéneo del diseño y metodología de estos (34,327–329). En este sentido, la variabilidad de los métodos de evaluación supondría una fuente de error importante (261). Además, la mayoría son retrospectivos, con lo que hay que asumir la falta seguimiento en las 72 horas tras el alta del paciente y la no inclusión de casos leves-asintomáticos (131,327,328). Estudios basados únicamente en datos de alta hospitalaria con el código específico CIE-9-MC 008.61, infraestimaron la carga real de enfermedad (336). Para evaluar la validez y fiabilidad del CMBD consideramos como referencia las historias clínicas, porque contienen información completa de los episodios de ingreso y junto con los resultados positivos de microbiología (RPMs), ofrecen una información más precisa. Y es que, casi un tercio de los casos habían sido dados de alta dentro de las 72 horas previas al ingreso en que se registró la GEANOR como diagnóstico principal; es decir, se hicieron sintomáticos tras el alta. La limitada comparabilidad entre estudios se hace mayor respecto a Europa, con discrepancias entre sistemas de salud y diferentes patrones epidemiológicos (131,333). Los cambios trienales que se han evaluado en este estudio, así como las comparaciones que se hacen con resultados nacionales e internacionales, deberían examinarse con prudencia debido al reducido número de casos de GEANOR y la baja potencia estadística de la muestra.

El Hospital Universitario de Guadalajara resultaba ideal porque el laboratorio de Microbiología es el único de referencia de la provincia. La recogida de muestras de heces en los niños para análisis de RV se hace de forma rutinaria ante sospecha, al inicio de los síntomas de GEA. Por ello, la fecha del resultado de microbiología se equiparó a la del inicio de síntomas para estimar los casos probablemente nosocomiales, posiblemente nosocomiales y verdaderos nosocomiales. A los registros que tenían un RPM en las primeras 72 horas tras un ingreso se les asignó un origen comunitario. No obstante, un RPM tras esas 72 horas, no indicaba necesariamente que fuera nosocomial, pues a veces pasa un tiempo entre el debut de los síntomas y el RPM, por eso estos casos se definieron como probablemente nosocomiales. Los pacientes que tenían un RPM en las primeras 72

horas tras un alta se consideraron nosocomiales, pero tenerla pasadas esas 72 horas, no nos permitía excluir que fuese nosocomial, ya que en caso de levedad de síntomas, la toma ambulatoria de muestra de heces puede demorarse en el tiempo o no llegar a hacerse. Para no perder estos casos, se revisaron todas las historias clínicas con RPM obtenidos hasta un mes después de un alta con diagnóstico secundario (dsecun) codificado como 00.861 y/o 558.9 y/o 787.03 y/o 787.91. Encontramos 37 casos con RPM en el tercer día postalta (36 dsecun 008.61 y otro dsecun 558.9). Cuando se siguen durante un mes las altas por RV, en los casos que precisan readmisión esta se produce en los tres primeros días postalta (391). Aun así, habríamos perdido los casos leves-asintomáticos postalta, sin registro dsecun 558.9 y/o 787.03 y/o 787.91, y/o sin recogida de muestra para microbiología. En un futuro próximo se pretende incorporar una etiqueta “POA” que acompañará a cada código diagnóstico y permitirá diferenciar los diagnósticos de ingreso (POA = S) de los que se originaron durante la estancia hospitalaria (POA = N).

La incidencia mediana de GEANOR que estimamos a través de los dsecun, de 6,90 por 10^3 , es superior a la obtenida a nivel nacional, de 4,50 por 10^3 , por el mismo método (336). Aunque la fiabilidad del CMBD sea moderada, la comparación reflejaría una alta incidencia en el Hospital Universitario de Guadalajara. Además, la tasa de incidencia mediana obtenida por el método clínico, de 11,07 por 10^4 (RI 7-77,72), dobla a la descrita en Europa occidental, de 4,6 por 10^4 (rango 0-6,8 por 10^4) (51,126). Este valor promedio europeo es semejante a la tasa de incidencia de estudios prospectivos (342,345). La incidencia observada en el Hospital Universitario de Guadalajara (cuando se utilizan CMBD y RPM), de 4,14 por 10^3 , es muy baja si la comparamos con la de estudios prospectivos españoles (327,328,346). Esta diferencia podría deberse, cuando no hay seguimiento, a la ya comentada pérdida de casos leves-asintomáticos y de los sintomáticos no codificados en el CMBD por la falta de cumplimentación de las historias clínicas, o a la ausencia de determinación microbiológica. Se plantea así en este estudio un posible sesgo de selección. Incluso en estudios prospectivos que ofrecen sólo resultados de infección sintomática, la prevalencia sigue siendo mayor a la nuestra (327). Por tanto, la principal limitación es el tipo de información que ofrece el CMBD. De hecho, se ha estimado que el debut postalta de una GEANOR ocurre en 11 casos de cada 10^3 ingresos (417). Aun así, sería necesario un análisis de heces pre y postalta para contabilizar también los casos asintomáticos (418).

A todo lo anterior y en relación a la dificultad de establecer comparaciones, hay que añadir que la incidencia está influenciada por el periodo estacional seguido (estación epidémica vs. año completo) y el rango de edad de los pacientes (51). Los estudios de vigilancia dan una incidencia de GEANOR que es máxima en los menores de 2 años durante los meses epidémicos: 8,1 casos/100 ingresos (IC95 % 6,4-9,9) (334).

El uso de las historias clínicas como referencia plantea igualmente limitaciones, como podría ser el sesgo del entrevistador. La forma en que los clínicos recogen el inicio y curso de la sintomatología digestiva en las historias clínicas puede ser diferente según su interés por la patología, o la gravedad de su curso. Por ese motivo, se revisaron también las historias de enfermería, donde se recogen de forma más exhaustiva el número y consistencia de las deposiciones, o la presencia de vómitos. Además, la revisión de las historias las hizo una misma persona, no se evaluó la concordancia interobservador, lo que podría haber producido el sesgo del observador (clasificación errónea diferencial en la enfermedad). Este hecho se intentó minimizar elaborando una hoja con recogida de datos sistematizada. Este mismo error podría producirse en el proceso de codificación de la enfermedad, dependiente de la experiencia de los codificadores.

Antes de la realización de este trabajo, no se habían realizado estudios que evaluaran específicamente la capacidad del CMBD como sistema de vigilancia de GEANOR. Sí se había utilizado en la vigilancia de otras infecciones nosocomiales, como las del sitio quirúrgico, las asociadas al sondaje urinario o a catéteres y la neumonía asociada a procedimientos/ventilación mecánica y de gérmenes relacionados con el cuidado sanitario (*Staphylococcus aureus* meticilín resistente y *Clostridium difficile*) (419). También se había utilizado para determinar la prevalencia de infecciones nosocomiales (420) y se había evaluado su concordancia con otras fuentes de datos para detectar entidades como cáncer (421), patologías urgentes (422), factores de riesgo y efectos adversos postoperatorios (423), accidentes cerebrovasculares (424) o mortalidad quirúrgica (425), entre otros. Al igual que en este estudio, se había descrito una moderada sensibilidad y alta especificidad en la detección de ICD e infección del sitio quirúrgico (ISQ) por parte de los sistemas de codificación (419). Debido a la baja prevalencia de la infección hospitalaria, el VPP de este tipo de registros como el CMBD sería bajo.

Tampoco se había analizado el comportamiento de la GEANOR tras la comercialización de las vacunas frente a RV en España. En países con programas nacionales de inmunización, se demostró el beneficio indirecto de la vacuna en la

población no vacunada (175,426), pero no a nivel intrahospitalario. No obstante, el descenso encontrado en el trienio de comercialización podría deberse también tanto a la inmunidad de rebaño como al “Programa de Lavado de Manos”, impulsado por el Hospital Universitario de Guadalajara desde 2008, ya que el RV se ha aislado en las manos del 77 % de los trabajadores sanitarios (333,427). Sin embargo, sólo el 37% del total de GEANOR que encontramos habían sido aisladas, todas neonatales. Otros habían estimado que la enfermedad se aísla sólo en el 50% (51).

3. Factores clínicos y epidemiológicos asociados con los ingresos por GEAR

Comparado con otras GEAs, las GEARs que requieren ingreso presentan un mayor riesgo de deshidratación y acidosis metabólica, una mayor necesidad de rehidratación intravenosa, y mayor probabilidad de presentar infecciones del tracto respiratorio y otras GEAs concomitantes. Mientras que la deshidratación con acidosis está presente en un tercio de los casos asociados a infecciones del tracto respiratorio, dicha combinación de complicaciones apenas se observó en los niños con un síndrome malabsortivo, y en ningún caso de los niños que presentaban una GEA concomitante.

Nuestros resultados coinciden con el porcentaje de necesidad de rehidratación intravenosa que otros autores habían descrito anteriormente (38). En Europa, los casos graves representan el 53% del total de GEAR, en comparación con el 31% para otras GEAs (51). Aunque no hay umbral de gravedad para indicar la necesidad de hospitalización, las GEARs que la requieren son aquellas evaluadas por los clínicos como “graves” o en riesgo de serlo. En consecuencia, la gravedad de una GEA se correlaciona significativamente con la incidencia de hospitalización (428).

Se ha descrito que la proporción de GEA concomitante enteropatogénica en las GEARs es del 11%, siendo *Campylobacter* spp. el patógeno más frecuente (120). En el presente estudio hemos estimado una menor frecuencia de casos con GEA concomitante, siendo el adenovirus la causa más común de todas las coinfecciones. Además, la proporción de *Salmonella* concomitante observada es mayor que la reportada en la literatura (120). Sin embargo, no encontramos un aumento significativo de las complicaciones gastrointestinales en estos casos, en contraste con lo que podría esperarse (429), probablemente debido a un problema de infradiagnóstico a través del CMBD.

El reflujo gastroesofágico funcional es común durante la primera infancia (430). Puesto que el vómito caracteriza en sí mismo a la GEAR y además constituye un efecto

secundario de la vacuna contra el rotavirus (431), la enfermedad por reflujo gastroesofágico podría contribuir a la severidad de la infección y, en particular, a la deshidratación en los niños más pequeños. Sin embargo, aunque el 97% de los casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico en Castilla-La Mancha ocurrieron en niños menores de 2 años, la entidad no se asoció significativamente con GEAR en el análisis multivariable. Por otro lado, las complicaciones de la intususcepción o enterocolitis necrotizante no aparecieron codificadas (432,433).

La prematuridad, el bajo peso al nacimiento y las patologías congénitas están asociadas con un mayor riesgo de hospitalización por GEAR (434), pero no pudimos evaluar específicamente la influencia de la prematuridad porque no estaba codificada en el CMBD. En su lugar, se computó el porcentaje de GEARS que ocurrieron en pacientes con problemas perinatales y problemas en el desarrollo ponderoestatural, y sus implicaciones. De hecho, el porcentaje de partos prematuros y con bajo peso al nacimiento en las hospitalizaciones por RV que se calculó a partir del CMBD en España entre 1999 y 2009 fue muy bajo (0,08-0,84%) (401). Por lo tanto, parece evidente que los factores asociados al RV estarían infraestimados en el CMBD.

Debido a su neurotropismo, el RV es el agente causal más importante en las convulsiones benignas causadas por una GEA (82,90), de manera que las convulsiones ocurren en el 3% de las GEAR sin condiciones neurológicas preexistentes (435). En Castilla-La Mancha, las convulsiones en el contexto de las GEARS fueron codificadas con menos frecuencia y sólo el 1,3% de los casos de GEAR con convulsiones se complicaron con deshidratación. Por otra parte, se sabe que la infección temprana por RV en los primeros 2 años de vida se asocia con un mayor riesgo de sibilancias recurrentes, aunque no se han encontrado otras asociaciones con otras manifestaciones atópicas (435). En este sentido, no encontramos que la dermatitis atópica fuera significativamente más frecuente en las GEARS.

Una limitación de este estudio es que muchos aspectos de las historias clínicas se registran de manera desigual o no se incluyen en los diagnósticos codificados. Aunque la fiebre está presente en hasta el 79% de las GEARS (45), no se pudo analizar como factor asociado, ya que su tasa de codificación fue <0,5%. Del mismo modo, no se pudo evaluar el vómito como síntoma o el bajo peso al nacimiento individualmente como un factor de riesgo perinatal. La lactancia materna tampoco fue codificada en el CMBD. La subcodificación puede explicar la falta de significación estadística de ciertas características

evaluadas en nuestro estudio. De hecho, se ha descrito un importante desacuerdo entre los datos clínicos contenidos en el CMBD y el diagnóstico principal (432). En cuanto a la capacidad del CMBD para identificar específicamente la GEAR, sólo se ha descrito para la infección nosocomial (433).

Para mejorar la detección de RV adquirido en la comunidad a partir del CMBD, examinamos también la presencia de códigos 008,61 en los CDS que acompañaban a las GEAs no tipificadas en el diagnóstico principal. La búsqueda de codificación de la deshidratación y el shock hipovolémico en el diagnóstico principal no fueron considerados en este proceso de selección ya que requieren múltiples diagnósticos diferenciales con otras entidades. Sin embargo, su falta de inclusión como diagnóstico principal acompañando a 008.61 en un CDS podría habernos conducido a cierto grado de clasificación errónea (436). Como sólo el 0,3% de las GEAR correspondían a ingresos electivos, el riesgo de sesgo debido a GEANORs que podrían haber sido etiquetadas como adquiridas en la comunidad debería ser mínimo. Finalmente, se supone que algunas clasificaciones erróneas son inherentes al CMBD debido a la propia naturaleza del proceso de codificación.

La principal fortaleza de este trabajo es que la mayoría de los factores estudiados aquí no habían sido previamente analizados, ya sea individualmente o de manera multicausal. Se evaluaron sus interacciones para corregir por posibles confusores que pudieran haber conducido a sobre o subestimación cuando fueron analizados por separado en estudios previos. En este sentido, los problemas perinatales, los trastornos en el desarrollo pondostatural, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, las convulsiones y las condiciones atópicas no resultaron asociadas con GEAR en el análisis multivariante. Esto se debió probablemente al efecto confunsores de la edad, ya que estos factores fueron codificados con mayor frecuencia en los pacientes más jóvenes (70% en niños menores de 7 meses).

Estudios recientes han demostrado que los programas de inmunización dirigidos exclusivamente a pacientes de riesgo no son óptimos en términos de cobertura para estas personas, ya que pese a ser vacunadas, siguen teniendo una carga de enfermedad desproporcionadamente alta; por lo que parece que sólo las estrategias de inmunización universal resultarían efectivas en reducir la morbilidad de los pacientes más vulnerables (437). Del mismo modo, nuevos modelos dinámicos de transmisión de RV han evaluado

que los programas de inmunización universal serían la opción más adecuada para obtener el beneficio de inmunidad de rebaño y de este modo prevenir los casos graves de GEAR (438,439).

4. Impacto de la baja-moderada cobertura de las vacunas frente a RV en la carga hospitalaria de Castilla-La Mancha, en términos de estancias y costes

Después del período 2007-2009, con una cobertura media de vacunación del 34% en Castilla La Mancha (de 18% en 2007 a 44% en 2009), encontramos una disminución del 14% en la tasa de incidencia media de hospitalizaciones por rotavirus (IC95% 4-22%), lo que se tradujo en un modesto ahorro global de 26.071 € para el Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), que se debió en gran parte a una disminución de los casos con mayores pesos de GRD (que representan casi 2.300 € por paciente). Mientras que el promedio global de estancia en las hospitalizaciones por RV cayó en casi medio día (disminución ~10%); la media de estancia para los GRD más pesados descendió casi 4 días (un descenso 8 veces mayor). Además, la disminución de la estancia fue un 7% y 24% mayor para las GEARs acompañadas de al menos una infección concomitante o que requerían RIV, respectivamente; y la estancia prolongada se redujo en un 38%.

Un estudio observacional prospectivo realizado entre octubre de 2008 y junio de 2009, que abarcaba las regiones de noroeste de España, concluyó que los costes sociales indirectos debidos a la GEAR en niños de hasta 5 años (~192,7 € por familia) eran 1 a 74 veces superiores a los debidos a otras GEAs (386). Aunque el objetivo de nuestro trabajo no era determinar los costes sociales, la proyección de dicho valor a las 709 admisiones hospitalarias evitadas durante el período de vacunación nos permitiría estimar un ahorro adicional aproximado de 136.624 €; de los cuales, 85.364 € se deberían al absentismo de los padres.

La estancia prolongada en el caso de las GEAs no especificadas disminuyó significativamente en un 16% en niños menores de 5 años, muchos de los cuales se podían atribuir realmente al RV, ya que se observaron algunas similitudes en su incidencia cuando se categorizaron por grupos de edad (389). Esta hipótesis de subcodificación del RV es reforzada por las similitudes que observamos entre la estacionalidad de las GEARs y las GEAs no tipificadas (389,413). De hecho, es un hecho bien conocido que aproximadamente el 28% de las GEARs estarían infradiagnosticadas en el CMBD (390). En este sentido, la línea de tendencia de la estancia de las GEAs no especificadas resultó

muy similar a la de las GEARs, particularmente a partir de 2007, con las líneas que representan los porcentajes de estancia prolongada para RV y GEAs no especificadas superponiéndose en este periodo. Además, la mediana de estancia para GEARs y GEAs no especificadas entre 2003 y 2009 fue la misma.

La diarrea de etiología indeterminada ya se había tenido en cuenta para analizar en paralelo con las hospitalizaciones por RV en España (46), pero no se habían calculado ni el impacto en las estancias ni en los costes por hospitalización que podrían atribuirse a los RV. Habíamos estimado previamente que el 54% de los registros codificados con un diagnóstico principal de GEA no estaban tipificados en niños menores de 5 años de edad, por lo que valía la pena analizar su comportamiento en relación con los RVs. Otros autores también han subrayado que la subestimación de las hospitalizaciones por GEAR puede deberse al hecho de que las estimaciones usualmente se hacen usando sólo el diagnóstico principal (440); aunque sólo encontramos 17 casos con un código de diagnóstico primario de GEA no tipificado con un código específico de RV en sus correspondientes CDS (389). De todos modos, la mala clasificación de los episodios de GEA no especificados (donde hipotéticamente estarían incluidos casos de RV), sólo podría conducir a una dilución del impacto potencial de la vacuna contra el RV, tanto en términos de costes como de estancias (sesgo hacia el valor nulo o sesgo de clasificación no diferencial). Es decir, el ahorro en estancias y costes que estimamos sería en cualquier caso mayor al obtenido.

En este estudio analizamos la disminución de las estancias además de los costes porque en el SESCOAM el precio de cada GRD no se calcula por el coste atribuible a cada paciente individualmente, sino multiplicando cada peso del GRD por el “coste de la unidad de peso” (o coste de la Unidad de Complejidad Hospitalaria (UCH)) perteneciente al “Grupo Funcional Homogéneo” (GFH) de hospitalización de un departamento: coste de la UCH de un departamento = costo total del GFH de hospitalización del departamento / peso total del GFH de hospitalización del departamento. El cálculo del peso total del GFH de hospitalización se realiza independientemente de las estancias como Σ (peso unitario de cada GRD \times número de altas hospitalarias con ese GRD); ya que el servicio de hospitalización mantendría, con raras excepciones, una estancia completa a lo largo del año por cualquier motivo de ingreso. Por lo tanto, de acuerdo con este sistema de gestión, la estancia media no influiría directamente en el coste de la UCH de un departamento. Si bien la estancia no influye directamente en los costes, la disminución de esta tendría un impacto

en los costes sociales al reducir el ausentismo de los padres, al mismo tiempo que mejoraría la eficiencia del departamento de neonatología y pediatría, permitiendo hospitalizar a otros pacientes y disminuir las listas de espera.

La disminución de la estancia para las GEARs fue sólo significativa en Ciudad Real y Guadalajara, provincias con la mayor cobertura de vacunación en Castilla-La Mancha y en las que más aumentó la cobertura durante el trienio de vacunación, junto con Albacete, aunque aquí la disminución de la estancia no fue significativa. Esta incongruencia en Albacete podría ser debida a una clasificación errónea en la variable de exposición: los datos provistos por los laboratorios provienen de vacunas distribuidas, pero no administradas, por lo que no sabemos hasta qué punto los programas de inmunización se administraron completamente. Y por otro lado, las estancias hospitalarias dependen del propio departamento y/o de la gestión intra-hospitalaria de camas y su consecuente eficiencia.

Los GRD son herramientas universalmente reconocidas, concebidos para optimizar los sistemas de salud (441). Sin embargo, hasta la fecha, sólo se han publicado dos trabajos sobre coste-efectividad basados específicamente en los GRD en España, en el contexto de enfermedades infecciosas, ambos no relacionados con vacunas (370,442). Según dos estudio nacionales, la introducción de la vacunación universal con RotaTeq® no sería coste-útil en España (147). Otro estudio realizado en Castilla-León concluyó que la vacunación sistemática con cualquiera de las 2 vacunas no sería coste-efectiva (443). No obstante, se necesitaban más investigaciones sobre los ahorros de costes reales. Sólo observamos una disminución significativa de los costes correspondientes a los GRD más pesados, acompañada de una disminución significativa de la estancia para estos casos en casi 4 días, a pesar de que el número de casos no disminuyó. Por el contrario, el mayor descenso en el número de hospitalizaciones se produjo en el grupo II, con una disminución significativa de estancia de medio día, pero con un mayor coste. En cuanto al grupo I, los costes aumentaron, pero la estancia media no cambió.

Por lo tanto, en el período de vacunación, las hospitalizaciones menos complicadas por RV (grupo II) disminuyeron en un 20% (de 604 a 481), con tan sólo un aumento del 11% (de 145 a 160) en hospitalizaciones por GEARs con complicaciones (Grupo I). Si los costes unitarios medios de cada uno de los grupos I, II y III no hubiesen aumentado tanto en 2007-2009, el ahorro global que hemos estimado habría sido aún mayor. Una menor eficiencia en el contexto de una mayor complejidad de las propias unidades de

hospitalización de RV (pediatría y neonatología) a lo largo de los años, podrían haber ampliado las estimaciones de costes que medimos para cada GRD en 2007-2009; de manera que el aumento de los costes habría superado el aumento de la complejidad. La hipótesis de mayor complejidad en 2007-2009 se debe a que el índice case mix de las unidades de pediatría y neonatología del SESCAM que calculamos indica que la casuística de las series analizadas en el período de vacunación (índice case mix 0,58) fue algo superior a la del periodo previo a la vacunación (índice case mix 0,37). La hipótesis de una probable menor eficiencia se debe a que el índice de funcionalidad de ambos trienios de estudio revela que las unidades de hospitalización del SESCAM atendieron a sus pacientes con una estancia promedio similar a la de España, pese a su complejidad fue significativamente inferior a la del Sistema Nacional de la Salud español.

El precio de venta al público en las farmacias españolas para una inmunización completa de Rotateq® al final del período de estudio fue de unos 207 €, mientras que el precio de venta del laboratorio de referencia fue de 133,5 €. En España, no existe la opción de que el coste de las vacunas no incluidas en el programa nacional de inmunización sea parcialmente reembolsado por el Gobierno. Es decir, la vacunación frente al RV es totalmente autofinanciada por los consumidores, lo que dificulta su adquisición para las familias que enfrentan dificultades económicas. Por otra parte, mientras que el ahorro de 26.071 € debido a la disminución en las hospitalizaciones por RV durante el período 2007-2009 (de 107 casos) se produjo a costa del gasto de las familias, que habrían pagado 22.149 € (107×207 €); el coste de la vacunación en caso de ser costeada por el Sistema Nacional de la Salud español sería inferior, de unos 14.285 € (107×134 €). Si el nivel de cobertura del 34% alcanzado en 2007-2009 hubiera sido proporcionado por un programa público de vacunación a ese menor coste unitario, la vacuna habría sido coste-efectiva, ya que el gasto de la vacunación para el Sistema Nacional de la Salud español representa 11.786,05 € menos que el ahorro total que hemos estimado tras la autofinanciación. Además, un programa nacional de inmunización permitiría alcanzar una mayor cobertura y, por lo tanto, obtener un ahorro más sostenido e incremental a lo largo del tiempo.

Las tendencias a largo plazo en Europa sugieren un aumento de la campilobacteriosis (444,445). Por el contrario, hemos encontrado un descenso de un 28% en niños menores de 5 años, y además, los días de estancia y la estancia prolongada para *Campylobacter* disminuyeron significativamente en casi 1 ½ días y en un 68%,

respectivamente. Una razón para esta disminución podría ser precisamente la coinfección simultánea con RV. Aunque los virus son los agentes más comúnmente reportados en las coinfecciones gastrointestinales que acompañan al RV (429,446), *Campylobacter* spp. es la causa más frecuente de GEA concomitante enteropatógena en las GEARs, presente hasta en un 19% de los casos (429). Mientras que la concurrencia de RV y *Campylobacter* se codificó en el 5% de las hospitalizaciones en niños menores de 5 años de edad en Castilla-La Mancha durante 2003-2005, esta coinfección no estuvo presente durante 2007-2009. Este hecho podría haber contribuido a la disminución observada en las estancias de campilobacteriosis durante 2007-2009, ya que las coinfecciones implican un incremento de la asistencia en hospitalización (447). Aunque se sabe muy poco sobre el papel de la interacción entre patógenos en la diarrea, un estudio reciente ha informado que la concurrencia de RV y *Campylobacter jejuni* sólo ocurre en niños sintomáticos ($p < 0,0001$) y que *Salmonella* por lo general concurre más frecuentemente con norovirus (429).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. A pesar de que el CMBD fue diseñado para la gestión sanitaria, se supone que es inevitable cierto cambio incremental en los costes en salud a lo largo del tiempo. Aunque hemos tenido en cuenta el Índice Anual de Precios al Consumo, otros factores que influirían en el aumento de los costes unitarios medios de los GRD a lo largo de los años pueden haber contribuido a subestimar los ahorros reales. El reconocimiento de la carrera profesional de los profesionales de la salud que comenzó en 2006 es un buen ejemplo, lo que, en efecto, supuso un aumento del presupuesto asignado a los salarios del personal. También comentamos una posible menor eficiencia de las unidades de pediatría y neonatología, lo que significa que los costes incrementales superaron a una complejidad que también fue mayor. De hecho, y a pesar de la crisis económica que se inició en España en 2008, se produjo un aumento en el gasto sanitario del SESCAM. De forma adicional, existe la posibilidad de subestimación en el reclutamiento de casos a partir de una base de datos de altas hospitalarias, ya que desconocemos la precisión de los datos codificados, cuya forma de recogerse puede ser algo diferente en las cinco provincias de Castilla-La Mancha. Esto podría implicar una limitación al comparar e interpretar las tendencias en las cinco provincias de Castilla-La Mancha, aunque al menos la variable “provincias” es un campo siempre cumplimentado en el CMBD. En este sentido, hemos encontrado algunas diferencias en la disminución de la estancia y de la tasa de incidencia por provincias (389), a pesar de que no encontramos diferencias específicas en la cobertura vacunal entre las 5 provincias ($p = 0,599$). Por último,

es bien sabido que la verdadera carga de los RVs adquiridos en la comunidad está generalmente infraestimada cuando se estima en las bases de datos hospitalarias a través de la CIE-9-CM (390), con una sensibilidad máxima del 47% y una tasa de falsos positivos (FP) del 5,8% (448); aunque según estos estudios esta subestimación no influiría en la estimación de los cambios que se producen entre periodos de comparación ya que se supone que afectaría igualmente a ambos periodos.

La mayor fortaleza de este trabajo es que constituye el primer estudio nacional publicado utilizando el sistema de los GRD para evaluar los ahorros de costes después de un periodo de vacunación. El trienio 2007-2009 coincidió con la crisis económica, por lo que se podría esperar que algunos hallazgos de descendencia de las estancias se debieran a restricciones económicas, más que a las vacunas. Sin embargo, la disminución de la estancia de hospitalización encontrada resultó significativa solamente para el RV y *Campylobacter* (causa más frecuente de GEA enteropatogénica concomitante con GEAR), lo que reflejaría un impacto modesto de la vacunación, más que una mera repercusión de cambios en las políticas de salud o una mejor eficiencia en el manejo de la enfermedad.

5. Capacidad diagnóstica del CMBD en la estimación de la infección nosocomial: diferencias por grupos de infección, contexto y calidad del estudio, formatos y sistemas de codificación, gold estándar y empleo del código PROA

Mediante una revisión sistemática y ulterior metaanálisis de 33 estudios englobando a 567.890 pacientes, encontramos que los DAC identifican cualquier IAH con alta especificidad ($\geq 0,93$) y concretamente, las infecciones del sitio quirúrgico (ISQs) protésicas, con alta sensibilidad (IC95% 0,93-0,96). Por el contrario, tanto la infección por *Clostridium difficile* (ICD) como las ISQs no protésicas fueron identificados con la misma sensibilidad moderada (IC95% 0,63-0,67 y 0,62-0,67); mientras que la neumonía nosocomial, las infecciones urinarias asociadas a catéteres (IUAC) y las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales (IACVC) se identificaron con baja sensibilidad ($<0,60$). Siguiendo los criterios de Landis y Koch (449), la vigilancia basada en los DAC mostró un acuerdo sustancial con la vigilancia tradicional (revisión manual de las historias clínicas) para las ICD ($\kappa > 0,60$); una discreta concordancia para las ISQs, la neumonía nosocomial y las IACVCs ($\kappa_s = 0,21-0,40$); y un insignificante acuerdo para las IUACs ($\kappa < 0,21$).

El coeficiente de correlación de Spearman de la sensibilidad y 1-especificidad fue débil y no significativo, lo que sugiere la ausencia de efecto umbral. En este caso, para el metaanálisis de los estudios de tipo diagnóstico se recomienda el agrupamiento por separado de sensibilidad y especificidad (450). Esta afirmación es reforzada por Simel y Bossuyt (2009) (451), quienes sugieren un metaanálisis univariante para estudios que muestran "buenos" CPs o *likelihood* ratios, como en nuestro caso. Mejor que los valores predictivos, nos basamos en los resultados de los CPs y las ORDs para evaluar el rendimiento de la vigilancia de cada tipo de IAH basada en los DAC; siendo la ORD el resultado de CP+/CP-.

Como señalaron Glas *et al.*, la ORD está estrechamente vinculada a los indicadores de rendimiento diagnóstico, facilita el metaanálisis formal de los estudios que analizan el rendimiento de pruebas diagnósticas y se deriva de modelos logísticos, que permiten la inclusión de variables adicionales para corregir por la heterogeneidad. La ORD combina los puntos fuertes de la sensibilidad y la especificidad, como indicadores independientes de la prevalencia, con la ventaja de la exactitud como indicador único, características que también son muy convenientes en revisiones sistemáticas y metaanálisis (452). En nuestro estudio, los DAC mostraron una fuerte evidencia diagnóstica para identificar ISQs (ORD 40,41-151,33) e ICDs (ORD 15,39-56,03), una evidencia moderada a fuerte para detectar neumonías nosocomiales (ORD 7,64-198,58) e IUAC (ORD 11,80-79,78), y pobre evidencia en el caso de las IACVCs (ORD 0,50-823,55). En el análisis de subgrupos, la capacidad de los DAC en la identificación de neumonía nosocomial resultó significativamente peor cuando se usaron los códigos CIE-10. Por otra parte, los criterios de los CDC parecían ser una referencia más estricta para verificar el rendimiento de los DAC en la identificación de ISQs en comparación con otros criterios estandarizados, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,0728$). Con respecto al formato de codificación, mientras que Goto afirmó que los DAC en formato de codificación algorítmica sólo pueden ser útiles como componente de vigilancia suplementaria, van Mourik destacó la necesidad de mejorar y validar los algoritmos existentes que se utilizan para diagnosticar las IAHs (419,453). En nuestra revisión sistemática también encontramos mejoras significativas en la precisión de la vigilancia retrospectiva de las ISQs e IACVCs al evaluar la codificación algorítmica con respecto a códigos únicos. Aunque el rendimiento diagnóstico de un único código en el caso de las ISQs no difería significativamente de la codificación algorítmica ($p=0,0728$), encontramos

diferencias significativas entre las sensibilidades de ambas herramientas ($p < 0,0001$). De hecho, la sensibilidad y especificidad de los DAC para identificar las ISQs cuando utilizamos la codificación algorítmica aumentó en un 22% y 4%, respectivamente. Esta observación no sería válida para la ICD, ya que su diagnóstico depende de un solo código.

Aunque los DAC en los registros de altas hospitalarias fueron originalmente concebidos para la gestión, hoy constituyen una prometedora herramienta para optimizar el proceso de vigilancia, aunque no exenta de inconvenientes. Evaluaciones anteriores de la exactitud de los DAC utilizando las definiciones de la *National Healthcare Safety Network* (NHSN) de los CDC como estándar de referencia, han concluido una amplia diversidad de resultados, dependiendo del tipo de infecciones y de los códigos utilizados para identificarlas. Se ha descrito una sensibilidad general del 61% y un VPP de tan solo el 20% (454), con los valores más bajos reportados para las IACVC (455). En comparación con la vigilancia prospectiva tradicional, la documentación inconsistente de una infección o el estado de dicha infección en el momento del ingreso, pueden introducir cierta inexactitud adicional. Pero incluso la vigilancia prospectiva no está exenta de errores. En algunos casos, los pacientes pueden desarrollar una infección y ser dados de alta en el periodo comprendido entre las visitas que se hacen para recoger los datos de vigilancia, ya que los preventivistas encargados del control de las IAHs no pueden visitar a todos los pacientes diariamente. En general, la literatura publicada informa de un importante número de FP de IAHs con la vigilancia electrónica retrospectiva en comparación con la vigilancia manual prospectiva (366,456). Específicamente, se ha demostrado que los DAC identifican menos de 1/5 de todos los tipos de IAHs, aunque algunos estudios afirman que más de las 3/4 partes de los casos etiquetados como IAHs por los DAC eran muy probablemente FP (457–460). El 30% de los FP producidos por la vigilancia retrospectiva son en realidad casos que han sido codificados incorrectamente (461). Las dos revisiones sistemáticas realizadas antes de la nuestra evidenciaron una alta especificidad general, y moderada a baja sensibilidad en la identificación de las IAHs (419,453). De manera similar, nuestra investigación ha estimado una probabilidad máxima del 2% de que los DAC identifiquen un IAHs falso, con un máximo del 36% de probabilidad de no diagnosticar una verdadera IAH. En cuanto a las ISQs, se ha demostrado que la identificación basada en registros de antimicrobianos y/o DAC es más sensible que la vigilancia de rutina, detectando muchos casos omitidos por este método (462).

Un inconveniente relevante de los códigos diagnósticos en la identificación de IAHs es que se asignan independientemente del momento en que comienza el evento infeccioso. Por tanto, es difícil determinar si la infección ya estaba presente en el momento del ingreso o si se desarrolló durante el curso de la hospitalización (367). En este sentido, la introducción de la etiqueta "POA" parece haber contribuido a una mayor capacidad predictiva de los DAC (463). Sin embargo, en el caso específico de las ICDs y IUACs, no encontramos diferencias entre los estudios considerando un código POA negativo frente a aquellos que no valoraron dicho código ($p=0,1$ para IUACs y $p=0,615$ para ICDs). En cualquier caso, el proceso de codificación en sí mismo es lento y tedioso, con un sesgo de clasificación esperado, ya que los resultados están influenciados por las prácticas locales de codificación.

Del mismo modo que Goto y van Mourik han señalado, la sensibilidad de moderada a baja que observamos para todas las IAHs refuerza la hipótesis de que los métodos de vigilancia basados en DAC fallan en la identificación de un número importante de IAHs (453). Sin embargo, hemos encontrado que los DAC muestran de manera específica una alta sensibilidad en la identificación de ISQs de origen protésico. De forma global, observamos una mejora de la precisión diagnóstica de los DAC cuando un dispositivo o técnica específica estaban implicados en IAHs asociadas con procedimientos. De hecho, Van Mourik et al. (2015) ya habían llegado a la conclusión de una mejor identificación de las infecciones asociadas a los dispositivos mediante los DAC. En esta línea, nuestros resultados revelaron una probabilidad del 35% de que los DAC no identifiquen una verdadera ISQ no protésica, pero sólo un 5% de probabilidad de que no diagnostiquen una ISQ protésica. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la exactitud diagnóstica de los DAC para identificar neumonías asociadas a ventilación mecánica en comparación con las no asociadas a estos dispositivos, seguramente por el escaso número de estudios publicados sobre neumonías nosocomiales. Se necesitan más investigaciones para aclarar este aspecto.

Con respecto a otras infecciones que no pudimos metaanalizar, es destacable la mejora sustancial en la exactitud y concordancia del código V09 ("Infección por microorganismos resistentes a fármacos") para el diagnóstico de SAMR cuando es combinado con códigos que hacen referencia a la infección por *Staphylococcus aureus*, alcanzando una sensibilidad máxima del 64% y un índice κ aproximado de 0,72. Tales

valores son similares a los de la GEANOR e ICD, lo que sugiere una probable buena precisión de los DAC en la identificación de patógenos nosocomiales específicos.

La reciente transición de la CIE-9-MC a la CIE-10 es una cuestión que preocupa a los sistemas mundiales de salud. A pesar de que la CIE-10 proporciona una descripción más detallada de las situaciones clínicas, los investigadores no han identificado mejoras significativas en la calidad de los datos de la CIE-10 respecto a la CIE-9- CM (464). En este contexto, Quan y cols. encontraron que la validez de los datos de la CIE-9-CM y CIE-10 en el registro de 32 condiciones clínicas fue generalmente similar, aunque la validez difería entre las versiones de codificación de algunos eventos, ninguno de los cuales era una condición infecciosa. Del mismo modo, no encontramos diferencias en la capacidad de la CIE-9-MC y la CIE-10 para registrar IAHS, excepto para las neumonías nosocomiales. Por otro lado, mientras que los estudios que no pudimos metaanalizar y emplean el sistema CIE-10 muestran una sensibilidad inferior a 0,60, los que utilizan la CIE-9-MC exceden globalmente el 60% de sensibilidad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que aunque los resultados existentes sobre ambos sistemas de codificación son limitados, se espera que la validez y generalización de los datos codificados por la CIE-10 mejoren a medida que los codificadores adquieran más experiencia (465).

Una de las preguntas clave al considerar el diagnóstico de las ICD es el tipo de diagnóstico microbiológico, y por tanto, la variabilidad del estándar de referencia. En este trabajo extraímos todos los métodos de diagnóstico utilizados para los estudios de ICD. La PCR no se utilizó para diagnosticar *C. difficile* en ningún caso, lo que podría haber aumentado la prevalencia de resultado positivo en gran medida, haciendo disminuir la sensibilidad de los DAC. Sin embargo, hicimos un análisis estratificado de los estudios que usaban como gold estándar el EIA frente a aquellos que utilizaron pruebas de cultivo con o sin otras combinaciones, y no encontramos diferencias estadísticas ($p=0,910$), por lo que decidimos no mostrar estos datos desagregados. La principal desventaja de la detección de toxinas por ensayo inmunoenzimático es su relativa baja sensibilidad, con valores que están en el rango de 40-60% en comparación con el cultivo toxigénico, que presenta alta sensibilidad (466). Pero hay que destacar que la menor sensibilidad y coeficiente κ (0,49; IC95% 0,45-0,53) son los referidos en el estudio de Jones G. de 2012, que tiene una doble combinación de técnicas microbiológicas basadas en el cultivo.

Este estudio tiene varias limitaciones. Para empezar, las imprecisiones de la codificación en sí mismas limitan el valor de los DAC, como se señaló anteriormente. Además, aunque parece lógico que las infecciones codificadas en los CDS del CMBD serían más probablemente nosocomiales, los DAC no pueden determinar inequívocamente que una infección haya sido adquirida en el hospital (467). El inicio de una IAH no puede conocerse a través de los códigos CIE. Como se mencionó anteriormente, las IAH pueden estar presentes en el momento del ingreso o pueden desarrollarse después de un tratamiento antimicrobiano, o durante la hospitalización. Aparte de eso, las definiciones de los CDC se utilizan de manera diferente entre países, hospitales y entre los propios clínicos. Se ha sugerido también que existen áreas de subjetividad en el discernimiento y aplicación de los criterios estándar de las IAHs definidos por la NHSN (468).

Las revisiones de Van Mourik y Goto sobre la exactitud de los DAC encontraron que cerca del 79% de los estudios que cumplían los criterios de inclusión procedían de los Estados Unidos. En el estudio Goto, el subanálisis limitado a los estudios estadounidenses para ISQs e ICDs mostró un aumento de la sensibilidad a costa de un mínimo aumento en la especificidad (419). Este hallazgo podría ser debido al hecho de que las prácticas de vigilancia tienden a ser más exhaustivas en los países con un sistema sanitario que tiene implicaciones más importantes en el pago por rendimiento. A todo ello hay que añadir que los códigos de la CIE no son lo suficientemente específicos como para diferenciar entre las definiciones de los CDC y las IAHs confirmadas por laboratorio (367). Por último, todos los estudios se basan en la exhaustividad y exactitud de su propio proceso de revisión manual de las historias clínicas, donde la subjetividad está implícita también. En este sentido, la vigilancia tradicional también tiene sus limitaciones, como se ha comentado. La consecuencia de toda esta variabilidad, debida a la diversidad de criterios estándar y de los procesos de codificación, entre otros, es la heterogeneidad que hemos encontrado en todas las estimaciones de validez y fiabilidad (todas las $I^2 \geq 95,4\%$), con la excepción de la sensibilidad combinada de neumonías nosocomiales ($I^2=64,9\%$).

La principal fortaleza de nuestro estudio es que es el primero en evaluar simultáneamente la validez y fiabilidad de los DAC en la identificación de IAHs. En concreto, es el primero en explorar subgrupos del mismo tipo de IAH y en ajustar simultáneamente los hallazgos por sistema de codificación CIE, formato de codificación (simple o algorítmica), y estándar de referencia utilizados, además de por el lugar de ingreso y la calidad del estudio. Adicionalmente, no encontramos evidencia de sesgo de

publicación, ni gráfica ni estadísticamente, lo que refuerza la calidad de los resultados metaanalizados. Siguiendo los criterios de Booth *et al.* (469), hemos evaluado tanto los estudios analizados en dos revisiones sistemáticas anteriores (419,453), como los nuevos, incluyendo 2 años después, a través de una investigación exhaustiva que incluye más participantes que todos los estudios previamente incluidos combinados. Además de mejorar el sistema de búsqueda y análisis realizado en los 2 estudios previos, hemos aportado una evaluación metodológica y estadística tanto de la heterogeneidad como del sesgo de publicación. También y a diferencia de las dos revisiones anteriores, el protocolo de esta investigación fue registrado en *PROSPERO*, la búsqueda no estaba limitada al lenguaje de publicación de los estudios evaluados, y en ella se cubrió un período de tiempo más actualizado, hasta el 31 de marzo de 2015 (los estudios de Goto y van Mourik realizaron su búsqueda hasta marzo de 2013). *PROSPERO* es una base de datos internacional que tiene como objetivo proporcionar una lista completa de revisiones sistemáticas registradas en su inicio para ayudar a evitar la duplicación y la posibilidad de sesgo que se produce cuando la revisión se conduce de una forma desviada a como estaba prevista en el protocolo inicial. Debido a la complejidad del proceso de revisión, y a diferencia de los otros dos estudios, en nuestra revisión participamos cuatro revisores que realizamos una revisión por pares, todos con amplia experiencia y extensas publicaciones sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis. También de forma diferente, dos epidemiólogos revisamos de forma independiente la selección preliminar en una revisión posterior bietápica, que sirvió para reforzar la calidad de la búsqueda. Además, hemos llevado a cabo un análisis complementario que examina subgrupos específicos y ciertas características de los estudios. Es más, hemos proporcionado materiales complementarios cualitativos y cuantitativos para mejorar la interpretación de la revisión. Hemos seleccionado, agrupado, y propuesto subgrupos de IAHS muy prevalentes, como las ISQs de origen protésico, con potencial interés de analizarse a través de los DAC. Hemos mejorado el alcance y ampliado la discusión cualitativa de las limitaciones de la revisión, de las implicaciones para la práctica clínica y propuesto futuras investigaciones; además de reexaminar la aplicabilidad de los hallazgos encontrados.

RESUMEN

En los países desarrollados con cobertura vacunal baja a moderada, como en España, la infección por rotavirus (RV) sigue siendo la causa más frecuente de gastroenteritis aguda (GEA) infecciosa adquirida en la comunidad en menores de 5 años y es el principal patógeno causante de GEA nosocomiales (GEAN) en este grupo de edad. Afecta fundamentalmente a niños de entre 6 y 24 meses de edad. Más del 10% de las GEA por rotavirus (GEAR) adquiridas en la comunidad requieren hospitalización debido a complicaciones. La GEA nosocomial por rotavirus (GEANOR) prevalece en las unidades neonatales, donde ocasiona brotes que agravan la situación de los pacientes más susceptibles y contribuye a prolongar la estancia. Por su gran resistencia, contagiosidad y morbilidad, el RV supone una carga sanitaria importante en el mundo desarrollado. A los enormes costes médicos directos e indirectos que destina anualmente el Sistema Nacional de la Salud español, hay que añadir los costes sociales que se derivan mayormente del absentismo laboral de los padres. Las medidas preventivas destinadas en el entorno hospitalario a evitar la transmisión cruzada de infecciones han demostrado ser insuficientes en el caso de la GEAR.

En febrero de 2007 Rotarix® y RotaTeq® se empezaron a comercializar simultáneamente en España, aunque nunca se han incluido en el calendario de vacunaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud. En España y en el contexto del mundo desarrollado se han llevado a cabo diversos estudios a través del registro de las altas hospitalarias, o conjunto mínimo básico de datos (CMBD), para conocer la efectividad de las nuevas vacunas autofinanciadas. El CMBD, concebido como herramienta de gestión, fue aprobado en diciembre de 1987 por el Consejo Interterritorial y su codificación fue implantada en 1991. El sistema Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), empleado para la codificación de los procesos de hospitalización en los registros hospitalarios, está reconocido internacionalmente en sus versiones CIE-9-MC y CIE-10. Sin embargo, no se ha validado la capacidad del CMBD en la estimación y vigilancia de infecciones hospitalarias. Los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD), aprobados como sistema de imputación de costes por el Sistema Nacional de la Salud español desde 1997, son indicadores del consumo y manejo de los recursos hospitalarios que se generan a partir del CMBD.

La tasa mediana de incidencia de hospitalización por RV en menores de 5 años en Castilla-La Mancha entre 2003 y 2009 fue de 224,71 por 10^5 [rango intercuartílico (RI): 185,24-274,70], lo que representa el 60% de los ingresos hospitalarios por GEA. En el trienio de comercialización de las vacunas 2007-2009, la tasa mediana de hospitalización por RV disminuyó en un 14% [razón de tasas de incidencia (RTI) 2007-2009 vs 2003-2005: 0,86; IC95%: 0,78-0,96]. Por provincias, el descenso resultó significativo en Toledo (RTI: 0,54, IC95%: 0,39-0,75). Se observó una disminución incipiente de la estacionalidad al comienzo de la última estación invernal, precedida por una disminución significativa del 68% de los casos en la temporada de otoño de 2009. A pesar de su limitada cobertura, la vacunación frente el RV contribuyó a disminuir la hospitalización por RV en Castilla-La Mancha entre 2007 y 2009.

Se determinó la capacidad diagnóstica de los campos de diagnóstico secundario (CDS) del CMBD conteniendo el código CIE9-MC 008.61 en la estimación de la GEANOR, así como de la asociación de este método de estimación junto a los resultados positivos de microbiología (RPM); estableciendo como método de referencia la revisión manual de las historias clínicas. La sensibilidad del CMBD resultó del 67%, la seguridad (o valor predictivo positivo-VPP) del 51% y su fiabilidad y cociente de probabilidad (CP) negativo moderados (índice kappa 0,58 y CP- 0,33). En el periodo de comercialización 2007-2009, respecto a 2003-2005, la enfermedad se redujo en 5 casos por 10^3 ingresos y en 9 por 10^4 días de estancia. El segundo método (CMBD junto a los RPM) sobreestimó el descenso en 1 por 10^3 ingresos y el descenso de riesgo por día de estancia en un 10%. El CMBD no encontró diferencias intertrienios pero presentó al igual que el 2º método, un excelente nivel de evidencia diagnóstica (CP+ 67). Por tanto, la combinación del CMBD junto a los RPM es un método más exacto, seguro y consistente que el CMBD per se en la estimación de la GEANOR, y también más útil para descartarla. Sin embargo, el CMBD por sí mismo podría ser utilizado para establecer cambios y comparaciones sobre la GEANOR en contextos con diferentes prevalencias.

Para analizar de manera conjunta las comorbilidades, complicaciones y características clínicas y epidemiológicas de las GEARs que precisan hospitalización, utilizamos los CDS del CMBD. Un modelo estratificado de regresión logística

multivariante evidenció que las hospitalizaciones por RV se asocian con el lugar de residencia, la edad y el periodo estacional ($P < 0,0001$), así como con la deshidratación [Odds ratio–OR 12,44; IC95% 1,52-40,38]; rehidratación intravenosa (OR 1,74; IC95% 1,29-2,35), acidosis metabólica (OR 1,51; IC95% 1,24-1,83), infección del tracto respiratorio (OR 1,60; IC95% 1,09-1,98), y GEA concomitante (OR 1,52; IC95% 1,03-2,25). La deshidratación fue cuatro veces más probable en pacientes de < 5 años (OR 4,36; IC 95% 1,20-12,96) y se asoció con acidosis cuando la GEAR y la infección del tracto respiratorio estaban presentes simultáneamente ($P < 0,0001$). Ciertos virus coinfectantes podrían desempeñar un papel importante en los síntomas respiratorios agudos y el agravamiento de las manifestaciones gastrointestinales de los RV, dando lugar a muchas de las complicaciones que requieren hospitalización. En este sentido, el adenovirus resultó el agente coinfectante más frecuente de la GEAR.

La vacunación ha reducido las hospitalizaciones por RV en un 25% en las regiones europeas con una cobertura vacunal baja a moderada. Para estimar el impacto económico del descenso de hospitalizaciones en Castilla-La Mancha, los ingresos por GEAR se clasificaron en 3 grupos en función del GRD al que habían sido imputados: I, gastroenteritis no bacteriana con complicaciones; II, sin complicaciones; III, GEAs que requieren procedimientos quirúrgicos/otros procedimientos o casos neonatales (GRDs con pesos más altos). Se realizaron comparaciones entre las estancias hospitalarias pre (2003-2005) y posvacunal (2007-2009) y los costos por cada grupo de GRD. Los RV fueron los agentes más comunes de las GEAs codificadas de forma específica ($N = 1657/5012$). Los días de estancia y la estancia prolongada por RV disminuyeron significativamente en 2007-09 (coeficiente $\beta = -0,43$; IC95% $-0,68$ a $-0,17$ y OR 0,62; IC95% 0,50 a 0,76, respectivamente). En general, los costes atribuibles a las hospitalizaciones por RV disminuyeron aproximadamente en 244 € por paciente (IC95% -365 a -123); con una disminución notablemente mayor en el grupo GRD III, de 2269 € por paciente (IC95% -4098 a -380). Por tanto, se produjo un modesto ahorro en los costes hospitalarios, en gran parte atribuible a los casos que tenían asignado un GRD de mayor peso, acompañado de una recuperación más rápida. Así pues, la vacunación universal frente a RV debería ser reevaluada, en relación con su posible alto impacto tanto en los niños en riesgo como en los gastos sociales.

De un total de 1,906 referencias encontradas sobre datos administrativos codificados (DAC) e infecciones adquiridas en el hospital (IAH), se obtuvieron 38 documentos, de los cuales 33 proporcionaron datos metaanalizables (N = 567.826 pacientes). Los DAC identificaron las IAHs con alta especificidad ($\geq 93\%$), las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) de origen protésico con alta sensibilidad (95%), y las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) y las ISQs no protésicas con una sensibilidad moderada (65%). Los DAC mostraron un acuerdo sustancial con los métodos tradicionales en la vigilancia de ICDs ($\kappa=0,70$) y un importante rendimiento (elevadas OR diagnósticas - ORD-) para la identificación de ICDs (ORD=772,07) e ISQs (ORD=78,20). El rendimiento de los DAC en la identificación de la neumonía nosocomial dependía del sistema de codificación ($DOR_{CIE-10/ICD-9-CM}=0,05$; $p=0,036$). La codificación algorítmica mejoró la sensibilidad de los DAC para diagnosticar las ISQs hasta en un 22%. En general, se observó alta heterogeneidad, pero no sesgo de publicación. Los DAC pueden no ser suficientemente válidos o confiables para la mayoría de las IAHs. Aún así, el establecimiento de subgrupos específicos y la codificación algorítmica como herramientas para mejorar la validez de los CDS en la identificación de las IAHs necesitan más investigación, específicamente en el caso de las ISQ protésicas. El análisis de una posible menor capacidad discriminativa del sistema de codificación CIE-10 es también un tema que debería abordarse en otros estudios.

.....

Rotavirus (RV) remains as the most frequent cause of community-acquired infectious acute gastroenteritis (AGE) in children under 5 years and the main pathogen causing nosocomial acute gastroenteritis (NAGE) in this age group in developed countries with a low-to-moderate vaccine coverage, as in Spain. RV mainly affects children aged between 6 and 24 months. Over 10% of community-acquired acute rotavirus gastroenteritis (ARGE) requires hospital admission due to complications. NAGE caused by rotavirus (NARGE) is prevalent in neonatal units, where it causes outbreaks aggravating the most susceptible patients and contributing to prolong hospital stays. Because its high resistance, contagiousness and morbidity, RV represents a major health burden in the developed world. The social costs that are derived mainly from the absenteeism of parents must be

added to the huge direct and indirect medical costs allocated annually by the Spanish National Health System (SNHS). Preventive measures to avoid cross-transmission of infections in the hospital setting have proved insufficient in the case of ARGE.

Rotarix® and RotaTeq® began to be simultaneously commercialized in Spain by February 2007, although they were never included in the vaccination calendar of the SNHS Interterritorial Council. A number of studies have been carried out in Spain and other developed countries, by using registries of hospital discharges, as the Minimum Basic Dataset (MBDS), to know the effectiveness of these new self-financed vaccines. The MBDS was conceived as a management tool and approved in December 1987 by the SNHS Interterritorial Council; discharge codification was implemented nationwide in 1991. The International Classification of Diseases (ICD) system, used to code hospital admission, is internationally recognized in its ICD-9-MC and ICD-10 versions. However, the capacity of the MBDS in estimating and surveilling of infectious processes has not been validated. Diagnostic Related Codes (DRG) were approved by the SNHS in 1997 as cost allocation systems, and constitutes indicators of the consumption and management of hospital resources, which are generated from the MBDS.

The median interquartile range (IQR) in 2003–09 in Castile-La Mancha was 224.71 per 10⁵ (IQR: 185.24–274.70), which represents 60% of hospital admissions due to infectious AGE. The median rate in the 2007–2009 period decreased [incidence rate ratio (IRR): 0.86, 95% CI: 0.78–0.96], significantly in Toledo (IRR: 0.54, 95% CI: 0.39–0.75). An incipient decline at the beginning of the last cold season was observed, preceded by a significant decrease of 68% in the autumn season in 2009. Despite its limited coverage, the rotavirus vaccine may have contributed to decrease rotavirus-related hospital admissions in Castile-La Mancha between 2007 and 2009.

The diagnostic abilities of the secondary diagnosis fields (SDF) of MBDS were determined, including the specific code ICD9-MC 008.61 to estimate NARGE, as well as diagnostic ability of this method when associated with positive microbiological results for rotavirus (PMR). Manual charts review was used as reference standard. The sensitivity of the MBDS was 67%, the positive predictive value was 51%, and both negative likelihood

ratio (LHR-) and reliability were moderate (LHR- 0.33, Kappa coefficient 0.58). During the commercialization period 2007-2009, the NARGE decreased by 5 cases per 10^3 hospitalizations and hospitalization length reduced by 9 per 10^4 days. The second method (MBDS & PMR) overestimated both the decline in incidence by 1 per 10^3 hospital admissions and the decreased days of stay by 10%. The MBDS found no differences between the two three-year periods, but, as method 2 did, showed an excellent level of diagnostic evidence (LHR+ 67). Therefore, the MBDS used together with microbiological results, resulted more accurate, safer and more reliable than the MBDS alone in estimating NARGE; and also more useful in ruling it out. Nevertheless, the MBDS alone may be used to estimate and compare such disease in environment with different prevalences.

In order to analyze together the comorbidities, complications, and clinical and epidemiological characteristics of ARGE requiring hospital admission, the SDF of the MBDS was used. A multivariable, logistic, step-wise regression model showed that RV-related hospitalizations were associated with place of residence, age, and season ($p < 0.0001$), as well as with dehydration [OR 12.44; 95%CI 1.52–40.38], intravenous rehydration (OR 1.74; 95%CI 1.29–2.35), metabolic acidosis (OR 1.51; 95%CI 1.24–1.83), respiratory tract infections (OR 1.60; 95%CI 1.09–1.98), and concomitant AGE (OR 1.52; 95%CI 1.03–2.25). Dehydration was four times more likely in patients aged < 5 years (OR 4.36; 95%CI 1.20–12.96) and was associated with acidosis when ARGE and respiratory tract infections presented simultaneously ($p < 0.0001$). Specific co-infecting viruses may play a role in acute respiratory symptoms and aggravation of gastrointestinal manifestations of RVs, thus leading to increased complications requiring hospital admission. In this sense, adenovirus was the most frequent co-infective agent.

Vaccination has reduced RV-related hospital admission by 25% in European regions with low-to-moderate vaccine availability. We aimed to quantify hospital savings after the longest period in which Rotarix® and Rotateq® were both commercially available in Spain. Cases, length of stay (LOS), and DRG were retrieved from the Minimum Basic Data Set. Healthcare expenditure was estimated through the cost accounting system Gescot®. DRG were clustered: I, non-bacterial gastroenteritis with complications; II, without complications; III, requiring surgical/other procedures or

neonatal cases (highest DRG weights). Comparisons between before (2003–2005) and after vaccine (2007–2009) hospital stays and costs by DRG group were performed. RV were the most common agent of specific-coded gastroenteritis (N=1657/5012). LOS and extended LOS of rotaviruses fell significantly in 2007–2009 (β -coefficient= -0.43 ; 95%CI -0.68 to -0.17 ; and OR 0.62 ; 95%CI 0.50 to 0.76 , respectively). Overall, costs attributable to RV hospitalizations fell approximately €244 per patient (95% CI -365 to -123); the decrease in DRG group III was €2269 per patient (95%CI -4098 to -380). We concluded modest savings in hospital expenditure, largely attributable to the cases with higher DRG weights, and faster recovery. A universal rotavirus vaccination program deserves being re-evaluated, regarding its potential high impact on both at-risk children and societal costs.

Of 1,906 references found, 38 documents dealing with administrative coded data (ACD) & hospital-acquired infections (HAIs) were retrieved, of which 33 provided meta-analyzable data (N=567,826 patients). ACD identified HAI incidence with high specificity ($\geq 93\%$), prosthetic surgical site infection (SSIs) with high sensitivity (95%), and both *Clostridium difficile* infection (CDIs) and nonprosthetic SSIs with moderate sensitivity (65%). ACD exhibited substantial agreement with traditional surveillance methods for CDI ($\kappa=0.70$) and provided strong diagnostic odds ratios (DOR) for the identification of CDIs (DOR=772.07) and SSIs (DOR=78.20). ACD performance in identifying nosocomial pneumonia depended on the ICD coding system (DOR_{ICD-10/ICD-9-CM}=0.05; $p=0.036$). Algorithmic coding improved ACD's sensitivity for SSIs up to 22 percent. Overall, high heterogeneity was observed, without significant publication bias. ACD may not be sufficiently accurate or reliable for the majority of HAIs. Still, subgrouping and algorithmic coding as tools for improving ACD validity deserve further investigation, specifically for prosthetic SSIs. Analyzing a potential lower discriminative ability of ICD-10 coding system is also a pending issue.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- El análisis de una fuente de datos secundaria como es el CMBD ha proporcionado evidencia sobre la efectividad de las vacunas frente al RV en la disminución significativa de la tasa de incidencia de hospitalizaciones en Castilla-La Mancha después de un breve periodo de cobertura baja a moderada. Según esta base, se produjo un descenso promedio máximo del 22% y un incipiente descenso de la estacionalidad al comienzo de la última estación epidémica, precedida por una notable disminución significativa de los casos en la última estación otoñal.
- 2.- A pesar de que en Castilla-La Mancha los ingresos por rotavirus representaron el 60% del total de ingresos por gastroenteritis en niños menores de 5 años, el número de hospitalizaciones obtenidas a partir de los datos disponibles resultó limitado cuando se estratificó por provincias y grupos de edad; por lo que el periodo de estimación debería ampliarse en futuras investigaciones con el fin de establecer conclusiones significativas que no hemos podido obtener en estos estratos.
- 3.- En este trabajo se ha analizado por primera vez la validez, fiabilidad y verosimilitud de los campos diagnósticos secundarios del CMBD para estimar la gastroenteritis nosocomial por rotavirus, estableciendo como método de referencia la revisión manual de las historias clínicas, método de vigilancia habitual de las infecciones de adquisición hospitalaria. La codificación del rotavirus en los campos secundarios muestra una buena sensibilidad para la detección del rotavirus nosocomial, aunque el método clínico descartó un 25% de los casos clasificados por el CMBD. Asimismo, la seguridad diagnóstica o valor predictivo positivo de los campos secundarios resultó pobre, y su fiabilidad y coeficiente de probabilidad negativo moderados.
- 4.- En el primer trienio y de momento, periodo más largo de comercialización simultánea de Rotarix® y Rotateq® en España, 2007-2009, la incidencia acumulada de gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus se redujo según el método clínico un 55% y la densidad de incidencia, un 45%. La combinación del CMBD y los resultados positivos de microbiología sobreestimó el descenso en un 1 por 10³ y el descenso de riesgo por día de estancia en un 10%. El CMBD no encontró diferencias intertrienios pero presentó como el método combinado un excelente nivel de evidencia diagnóstica o coeficiente de probabilidad positivo.

5.- El CMBD junto a los resultados positivos de microbiología, es más exacto, seguro y consistente que el CMBD *per se* para estimar la gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus, y mejor para descartarla. Sin embargo, al presentar un buen nivel de evidencia diagnóstica, el CMBD *per se* podría ser utilizado en la estimación de la infección nosocomial y a la hora de establecer cambios y comparaciones en contextos con diferentes prevalencias, aunque siempre con precaución. En este sentido, serían necesarios estudios futuros con mayor tamaño muestral que ampliasen los hallazgos encontrados; así como una mejora de su registro y codificación en los Sistemas de Información Asistencial. La implementación de un código específico para identificar el rotavirus nosocomial sería de gran utilidad en este sentido.

6.- A partir de los campos diagnósticos secundarios del CMBD obtuvimos también información sobre las comorbilidades, complicaciones y características clínicas y epidemiológicas de las gastroenteritis por rotavirus graves adquiridas en la comunidad. Tras construir un modelo estratificado multivariante en el que exploramos de forma conjunta las características asociadas a las gastroenteritis por rotavirus que requieren ingreso, identificamos el lugar de residencia, la edad, el periodo estacional, la deshidratación, la acidosis metabólica, y las infecciones del tracto respiratorio y gastroenteritis agudas concomitantes como factores independientes. Los campos secundarios han demostrado ser una herramienta eficaz para elucidar el comportamiento clínico y epidemiológico de las gastroenteritis por rotavirus, obteniendo conclusiones semejantes a las encontradas mediante la revisión manual de las historias clínicas y a los hallazgos obtenidos en otros de estudios.

7.- Como novedad, a partir de los campos diagnósticos secundarios encontramos que el grupo de edad de riesgo y las infecciones del tracto respiratorio concomitantes parecen contribuir a la necesidad tanto de rehidratación intravenosa como de sustitución de metabolitos para contrarrestar la acidosis metabólica. El hallazgo de que el adenovirus es la principal causa de gastroenteritis aguda concurrente con la gastroenteritis por rotavirus debería de analizarse desde el punto de vista fisiopatológico, debido a su posible papel en las manifestaciones respiratorias agudas y gastrointestinales de la gastroenteritis por rotavirus.

8.- La estancia promedio de las hospitalizaciones por RV se redujo casi en medio día; siendo el porcentaje descenso mayor en los casos acompañados de al menos una infección

concomitante o que precisaron rehidratación intravenosa; y hasta 8 veces mayor en las gastroenteritis por rotavirus con GRDs más complejos, que son aquellos que requirieron procedimientos quirúrgicos o de otro tipo y los imputables a los neonatos. Este hecho representaría una recuperación más rápida de los casos más complejos o incluso, un cambio de perfil de los pacientes, que habrían tendido a ser menos graves en el periodo de vacunación. Del mismo modo, la disminución de los costes hospitalarios se produjo a expensas de los casos con GRDs de mayor peso, con un descenso promedio para estos superior a los 2000 € por paciente, 9 veces mayor que el promedio global del descenso estimado para todas las gastroenteritis por rotavirus.

9- Junto a la estimación del reembolso en costes hospitalarios que ha supuesto la vacunación autofinanciada para el Sistema Nacional de la Salud español, y según estudios previos, los ahorros consiguientes en gastos sociales calculados por derivación indirecta habrían sido incluso 5 veces más altos que los hospitalarios. A esto habría que añadir un ahorro específico en costes sociales derivados del menor absentismo de los padres, como consecuencia de la disminución media de la estancia estimada en el periodo vacunal. Por tanto, y teniendo en cuenta que según los modelos dinámicos más modernos, sólo las estrategias de inmunización universal serían efectivas en reducir la morbilidad de los pacientes más vulnerables; el presente estudio constituye un primer paso hacia la reevaluación de un programa de vacunación universal frente a rotavirus en España, considerando su posible alto impacto tanto en los niños susceptibles como en los costes sociales.

10.- En algo más de la mitad de los registros del CMBD codificados con un diagnóstico principal de gastroenteritis aguda en los menores de 5 años, este aparecía tipificado como gastroenteritis aguda inespecífica, no definida, o diarrea. Tanto las gastroenteritis por rotavirus como dichas gastroenteritis no tipificadas compartían líneas de tendencia similares en cuanto a incidencia y estacionalidad, así como las mismas estancias medianas en los trienios de estudio y un descenso significativo de la estancia prolongada. En vista de este hipotético hallazgo de infracodificación del rotavirus, y teniendo en cuenta el aumento de los costes unitarios imputables al rotavirus que se produjo en 2007-2009, el ahorro global que hemos estimado habría sido aún mayor.

11.- A medida que los requisitos para la notificación continuada de las infecciones adquiridas en el hospital se expanden en su alcance y se hacen más ampliamente necesarios

para las comparaciones de hospitales y el objetivo de la gestión, la laboriosa tarea de revisión manual de las historias individuales de cada paciente por parte de los preventivistas se convierte en un problema creciente. En las dos últimas décadas, la vigilancia automatizada de los datos administrativos codificados se ha puesto de relieve como un método para mejorar la objetividad y realizar el trabajo de identificación de las infecciones nosocomiales de una forma más rápida y eficiente.

12.- Sin embargo, hemos encontrado que los datos administrativos codificados sólo muestran una fiabilidad entre discreta a deficiente respecto a la vigilancia manual para identificar infecciones adquiridas en el hospital, a excepción las infecciones por *Clostridium difficile*. Nuestros hallazgos refuerzan el conocimiento de que los datos administrativos codificados no son suficientemente precisos para la vigilancia de la mayoría de las infecciones nosocomiales; aunque, la alta sensibilidad encontrada en el caso de las infecciones del sitio quirúrgico protésicas resulta un resultado alentador que merece una evaluación adicional. Su validación podría contribuir a mejorar la vigilancia de la infección protésica articular, una de las principales causas de fracaso de la artroplastia.

13.- Los resultados de este trabajo también sugieren que para mejorar la validez del método de diagnóstico de las infecciones adquiridas en el hospital mediante los datos administrativos codificados sería necesario evaluar dichas infecciones por subgrupos, promoviendo y mejorando sistemas de codificación algorítmica, empezando de manera específica por las infecciones del sitio quirúrgico. Por otro lado, aunque globalmente no hallamos diferencias entre la CIE-9-MC y la CIE-10 en el registro de las infecciones nosocomiales, encontramos una capacidad discriminativa potencialmente inferior del sistema CIE-10 para las neumonías nosocomiales y otras infecciones de adquisición hospitalaria que no pudieron ser metaanalizadas, un dilema que planteamos para futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper – January 2013. *Relev Epidemiol Hebd.* 2013 Feb 1;88(5):49–64.
2. Malek MA, Teleb N, Abu-Elyazeed R, Riddle MS, Sherif M El, Steele AD, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in countries in the Eastern Mediterranean Region. *J Infect Dis.* 2010 Sep 1;202 Suppl:S12–22.
3. World Health Organization. Comunicado de prensa: La OMS recomienda el uso a escala mundial de las vacunas contra los rotavirus [Internet]. 2009 [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/rotavirus_vaccines_20090605/es/
4. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Mar 3];9(5):565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737740>
5. Lepage P. Rotavirus infection in Europe: time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Mar 3];25(1 Suppl):S5–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397430>
6. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Mar 3];25(1 Suppl):S7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397431>
7. Costa i Pagés J, Polanco Allué I RG de LC. Guía de práctica clínica. Gastroenteritis aguda, Guía multidisciplinar SEGHP-SEIP. Ergon; 2010.
8. Lorrot M, Bon F, El Hajje MJ, Aho S, Wolfer M, Giraudon H, et al. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Mar;30(3):361–8.
9. Zhang S, Chen T-H, Wang J, Dong C, Pan J, Moe C, et al. Symptomatic and asymptomatic infections of rotavirus, norovirus, and adenovirus among hospitalized children in Xi'an, China. *J Med Virol.* 2011 Aug;83(8):1476–84.
10. Fischer TK, Rungoe C, Jensen CS, Breindahl M, Jørgensen TR, Nielsen J-P, et al. The burden of rotavirus disease in Denmark 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jul;30(7):e126–9.
11. Chen C-J, Wu F-T, Huang Y-C, Chang W-C, Wu H-S, Wu C-Y, et al. Clinical and Epidemiologic Features of Severe Viral Gastroenteritis in Children: A 3-Year Surveillance, Multicentered Study in Taiwan With Partial Rotavirus Immunization. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug;94(33):e1372.
12. Bishop R. Discovery of rotavirus: Implications for child health. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;24 Suppl 3:S81–5.
13. Vila J, Álvarez-Martínez MJ, Buesa J, Castillo J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(7):406–11.
14. Matthijnsens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Bányai K, Estes MK, et al. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol.* 2008 Aug 5;153(8):1621–9.
15. Hungerford D, Vivancos R, Read JM, Pitzer VE, Cunliffe N, French N, et al. In-season and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007/08 to 2012/13. *Eurosurveillance.* 2016 Jan 14;21(2):30106.

16. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotaviruses. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Feb 23 [cited 2017 Apr 5];359(9307):640–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602077814>
17. Pachón, I; Martínez, MV; Suarez, B; Sánchez-Fouquier, A; Salmerón, F; Soler M et al. Situación epidemiológica de la gastroenteritis producida por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente al rotavirus [documento enviado a la Ponencia de Programa y registro de vacunaciones]. Madrid; 2006.
18. Bernstein DI. Rotavirus Overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(Supplement):S50–3.
19. Bhan MK, Lew JF, Sazawal S, Das BK, Gentsch JR, Glass RI. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis*. 1993 Aug;168(2):282–7.
20. Alemany Vilches, L; Moraga Llop, F; García Jiménez S. Epidemiología de las infecciones por rotavirus. Hospitalizaciones, casos comunitarios e infección nosocomial. In: Gracia A, editor. Bellido Blasco JB, 6a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología, Epidemiología de las Gastroenteritis Agudas Víricas: Aspectos Actuales. Madrid: EMISA; 2007. p. 79–96.
21. Jiménez Murillo, L; Montero Pérez F. Medicina de urgencias y emergencias: guía diagnóstica y protocolos de actuación. [Internet]. 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. Available from: <https://oncousd.files.wordpress.com/2015/06/medicina-de-urgencias-y-emergencias.pdf>
22. Muñoz Vicente E, Bretón Martínez JR, Ros Díez A, Rodríguez García A, Casado Sánchez B, Hernández Marco R, et al. Infectious acute gastroenteritis in the emergency department of an urban hospital. *An Pediatr (Barc)*. 2008 May;68(5):432–8.
23. Gutiérrez-Gimeno M V, Díez-Domingo J, Martín-Moreno JM, Asensi-Botet F, Morales SP, Bretón Martínez JR, et al. Gastroenteritis vírica en niños hospitalizados. Estudio prospectivo multicéntrico. *Acta Pediatr Esp*. 2011;69(2):53–9.
24. Sattar SA, Lloyd-Evans N, Springthorpe VS, Nair RC. Institutional outbreaks of rotavirus diarrhoea: potential role of fomites and environmental surfaces as vehicles for virus transmission. *J Hyg (Lond)*. 1986 Apr;96(2):277–89.
25. CDC's National Healthcare Safety Network (NHSN). Rotavirus. Prevention [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/rotavirus/about/prevention.html>
26. Villena C, Gabrieli R, Pintó RM, Guix S, Donia D, Buonomo E, et al. A large infantile gastroenteritis outbreak in Albania caused by multiple emerging rotavirus genotypes. *Epidemiol Infect*. 2003 Dec;131(3):1105–10.
27. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, Kraaer C, Nielsen CP, Gray J, et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr*. 2011 Dec 16;170(12):1535–9.
28. Álvarez Martínez M, Buesa Gómez J, Castillo García J, Vila Estape J. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. In: Cercenado E, Cantón R, editors. 2008. p. 14–6. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia30.pdf>
29. Fajfr M, Stěpánová V, Plíšková L, Fajfrová J. Viral gastroenteritis in Eastern Bohemia Region of the Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014 Jun;63(2):88–91.
30. Vainio K, Nordbø SA, Njølstad G, Størvold G, Døllner H, Midgaard C, et al. Detection and characterization of group A rotaviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Norway, 2006–2008. *J Med Virol*. 2009 Oct;81(10):1839–44.
31. Pereira LA, Raboni SM, Nogueira MB, Vidal LR, Almeida SM de, Debur MC, et al. Rotavirus

- infection in a tertiary hospital: laboratory diagnosis and impact of immunization on pediatric hospitalization. *Braz J Infect Dis.* 15(3):215–9.
32. Kim J, Kim HS, Kim H-S, Kim J-S, Song W, Lee KM, et al. Evaluation of an immunochromatographic assay for the rapid and simultaneous detection of rotavirus and adenovirus in stool samples. *Ann Lab Med.* 2014 May;34(3):216–22.
 33. Oldak E, Sulik A, Rozkiewicz D, Liwoch-Nienartowicz N. Norovirus infections in children under 5 years of age hospitalized due to the acute viral gastroenteritis in northeastern Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Apr 6;31(4):417–22.
 34. Hernández Pezzi, G; Varela Martínez M. Vigilancia epidemiológica de las gastroenteritis agudas víricas. In: García A, editor. Bellido Blasco JB, 6a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología, Epidemiología de las Gastroenteritis Agudas Víricas: Aspectos Actuales [Internet]. Madrid: EMISA; 2007. p. 65–78. Available from: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/265-gastroenteritis_agudas_viricas.pdf
 35. Ferreira CE de O, Raboni SM, Pereira LA, Nogueira MB, Vidal LRR, Almeida SM. Viral acute gastroenteritis: clinical and epidemiological features of co-infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(3):267–72.
 36. Di Niro R, Mesin L, Raki M, Zheng N-Y, Lund-Johansen F, Lundin KEA, et al. Rapid generation of rotavirus-specific human monoclonal antibodies from small-intestinal mucosa. *J Immunol.* 2010 Nov 1;185(9):5377–83.
 37. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weißbrich B, Morbach H, Girschick HJ, et al. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis.* 2011 Jun;15(6):e401–7.
 38. Wildi-Runge S, Allemann S, Schaad UB, Heininger U. A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. *Eur J Pediatr.* 2009 Nov;168(11):1343–8.
 39. Lesanu G, Becheanu CA, Vlad RM, Pacurar D, Tincu IF, Smadeanu RE. Clinical Characteristics of Rotavirus Diarrhea in Hospitalized Romanian Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jan;32(1):89–91.
 40. Koukou D, Grivea I, Roma E, Tsioni H, Trimis G, Galanakis E, et al. Frequency, clinical characteristics, and genotype distribution of rotavirus gastroenteritis in Greece (2007-2008). *J Med Virol.* 2011 Jan;83(1):165–9.
 41. Rinder M, Tran AN, Bennet R, Brytting M, Cassel T, Eriksson M, et al. Burden of severe rotavirus disease leading to hospitalization assessed in a prospective cohort study in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2014 Apr;46(4):294–302.
 42. Soeorg H, Tamm E, Huik K, Pauskar M, Mägi D, Pruudel K, et al. Group A rotavirus genotypes circulating prior to implementation of a National Immunization Program in Estonia. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Apr 16;8(4):465–9.
 43. Salim H, Karyana IPG, Sanjaya-Putra IGN, Budiarsa S, Soenarto Y. Risk factors of rotavirus diarrhea in hospitalized children in Sanglah Hospital, Denpasar: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2014 Dec 26;14(1):54.
 44. Habib MI, Kazi SG, Ahmed Khan KM, Zia N. Rota virus Diarrhea in Hospitalized Children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014 Feb;24(2):114–7.
 45. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, Bernaola-Iturbe E. Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatr.* 2010 Jan;
 46. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Alvaro-Meca A, Garcia-Garcia L, San-Martin M, González-López A, et al. Impact of non-routine rotavirus vaccination on hospitalizations for diarrhoea and

- rotavirus infections in Spain. *Vaccine*. 2013 Oct 9;31(43):5000–4.
47. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Gentsch JR, Stockman LJ, et al. Active, Population-Based Surveillance for Severe Rotavirus Gastroenteritis in Children in the United States. *Pediatrics*. 2008 Dec 1;122(6):1235–43.
 48. Mukaratirwa A, Berejena C, Nziramasanga P, Shonhai A, Mamvura TS, Chibukira P, et al. Epidemiologic and genotypic characteristics of rotavirus strains detected in children less than 5 years of age with gastroenteritis treated at 3 pediatric hospitals in Zimbabwe during 2008-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jan;33 Suppl 1:S45–8.
 49. Perl S, Goldman M, Berkovitch M, Kozer E. Characteristics of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2011 May;13(5):274–7.
 50. AEP. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35>
 51. Forster J, Guarino A, Perez N, Moraga F, Roman E, Mory O, et al. Hospital-Based Surveillance to Estimate the Burden of Rotavirus Gastroenteritis Among European Children Younger Than 5 Years of Age. *Pediatrics*. 2009 Mar 1;123(3):e393–400.
 52. Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D, Romanò L, Bottone R, Mantegazza C, et al. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infect Dis*. 2010 Dec 22;10(1):218.
 53. Cilla G, Gomariz M, Montes M, Mendiburu MI, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Incidence of hospitalization due to community-acquired rotavirus infection: a 12-year study (1996-2008). *Epidemiol Infect*. 2010 Sep;138(9):1235–41.
 54. Nielsen NM, Paerregaard A, Fischer TK. [Detection of rotavirus infection in Danish children]. *Ugeskr Laeger*. 2010 Jul 26;172(30):2116–20.
 55. Pazdiora P, Beneš Č. Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Spol pro Epidemiol a Mikrobiol Ces lékařské Spol JE Purkyne*. 2013 Dec;62(4):131–7.
 56. Panatto D, Amicizia D, Giacchino R, Tacchella A, Natalizia AR, Melioli G, et al. Burden of rotavirus infections in Liguria, Northern Italy: hospitalisations and potential savings by vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Aug;30(8):957–64.
 57. Mattei A, Angelone AM, Michetti M, Sbarbati M, Ceci R, Murgano A, et al. Epidemiological impact of RV gastroenteritis in the Abruzzo Region: SDO analysis. *Ann Ig*. 21(1):41–9.
 58. CHANG H-GH, GLASS RI, SMITH PF, CICIRELLO HG, HOLMAN RC, MORSE DL. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9):808–14.
 59. Anderson EJ, Katz BZ, Polin JA, Reddy S, Weinrobe MH, Noskin GA. Rotavirus in adults requiring hospitalization. *J Infect* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Mar 3];64(1):89–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445311004889>
 60. Giaquinto C, van Damme P. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the REVEAL study. *Scand J Infect Dis*. 2010 Jan 17;42(2):142–7.
 61. Rodrigues F, Iturriza-Gómara M, Marlow R, Gray J, Nawaz S, Januário L, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol*. 2013 Feb;56(2):129–34.
 62. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P, et al. Clinical Consequences of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004–2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007

- May;195(s1):S26–35.
63. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Agin M, Ozkaya G. Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: a multi-centered hospital-based descriptive study. *Turk J Pediatr.* 53(6):604–13.
 64. Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, Vainio K, Gibory M, Haugstad KE, et al. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Apr;35(4):396–400.
 65. Ianiro G, Delogu R, Bonomo P, Fiore L, Ruggeri FM, RotaNet-Italy Study Group. Molecular analysis of group A rotaviruses detected in adults and adolescents with severe acute gastroenteritis in Italy in 2012. *J Med Virol.* 2014 Jun;86(6):1073–82.
 66. Stojkovska S, Joksimovic B, Vidinic I, Trajkovska-Dokic E. Evaluation of a rotavirus acute gastroenteritis severity score in hospitalized children over a ten year period in a clinic of infectious diseases, Skopje, R. Macedonia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauk.* 2013;34(2):23–33.
 67. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus Disease in Finnish Children: Use of Numerical Scores for Clinical Severity of Diarrhoeal Episodes. *Scand J Infect Dis.* 1990 Jan 8;22(3):259–67.
 68. Hemming M, Huhti L, Räsänen S, Salminen M, Vesikari T. Rotavirus Antigenemia in Children is Associated With More Severe Clinical Manifestations of Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Apr;33(4):366–71.
 69. Yu T-H, Tsai C-N, Lai M-W, Chen C-C, Chao H-C, Lin C-W, et al. Antigenemia and cytokine expression in rotavirus gastroenteritis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012 Aug;45(4):265–70.
 70. Fujita Y, Liu B, Kohira R, Fuchigami T, Mugishima H, Izumi H, et al. Rotavirus antigenemia and genomia in children with rotavirus gastroenteritis. *Jpn J Infect Dis.* 2010 Mar;63(2):83–6.
 71. Ray P, Fenaux M, Sharma S, Malik J, Subodh S, Bhatnagar S, et al. Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea. *J Infect Dis.* 2006 Sep 1;194(5):588–93.
 72. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, et al. Analysis of Rotavirus Antigenemia and Extraintestinal Manifestations in Children With Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatrics.* 2008 Aug 1;122(2):392–7.
 73. Ramani S, Sankaran P, Arumugam R, Sarkar R, Banerjee I, Mohanty I, et al. Comparison of viral load and duration of virus shedding in symptomatic and asymptomatic neonatal rotavirus infections. *J Med Virol.* 2010 Sep 1;82(10):1803–7.
 74. Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Comparison between two severity scoring scales commonly used in the evaluation of rotavirus gastroenteritis in children. *Vaccine.* 2008 Oct;26(46):5798–801.
 75. Palumbo E, Branchi M, Malorgio C, Siani A, Bonora G. Diarrhea in children: etiology and clinical aspects. *Minerva Pediatr.* 2010 Aug;62(4):347–51.
 76. Kaiser P, Borte M, Zimmer K-P, Huppertz H-I. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr.* 2012 Feb 11;171(2):337–45.
 77. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D, Kanburoglu MK. Decreased mean platelet volume in children with acute rotavirus gastroenteritis. *Platelets.* 2014 Feb 12;25(1):51–4.
 78. Karagöz E, Tanoglu A. Mean platelet volume: A novel prognostic factor of rotavirus gastroenteritis? *Platelets.* 2015 May 19;26(4):373–373.
 79. Çelik T, Altekin E, İşgüder R, Kenesari Y, Duman M, Arslan N. Evaluation of neutrophil gelatinase-

- associated lipocalin in pediatric patients with acute rotavirus gastroenteritis and dehydration. *Ital J Pediatr.* 2013 Sep 3;39(1):52.
80. Fasheh Youssef W, Pino Ramírez R, Campistol Plana J, Pineda Marfa M. Benign afebrile convulsions in the course of mild acute gastroenteritis: a study of 28 patients and a literature review. *Pediatr Emerg Care.* 2011 Nov;27(11):1062–4.
81. Kang B, Kim DH, Hong YJ, Son BK, Kim DW, Kwon YS. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure.* 2013 Sep;22(7):560–4.
82. Lloyd MB, Lloyd JC, Gesteland PH, Bale JF. Rotavirus Gastroenteritis and Seizures in Young Children. *Pediatr Neurol.* 2010 Jun;42(6):404–8.
83. Cancho-Candela R, Peña-Valenceja A, Alcalde-Martín C, Ayuso-Fernández M, Medrano-Sánchez O, Ochoa-Sangrador C. Benign convulsions with mild rotavirus gastroenteritis. *Rev Neurol.* 2009;49(5):230–3.
84. Lee KY, Oh KW, Weon YC, Choi SH. Neonatal seizures accompanied by diffuse cerebral white matter lesions on diffusion-weighted imaging are associated with rotavirus infection. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Sep;18(5):624–31.
85. Tang, H; Wang, Q; and Zheng J. Clinical analysis of human rotavirus infection combined with parenteral damage in infants and young children. *Chin J Gen Pract.* 2010;8:196–7.
86. Medici MC, Abelli LA, Guerra P, Dodi I, Dettori G, Chezzi C. Case report: detection of rotavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a child with rotavirus gastroenteritis and meningism. *J Med Virol.* 2011 Sep;83(9):1637–40.
87. Kawano G, Oshige K, Syutou S, Koteda Y, Yokoyama T, Kim B-G, et al. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: A retrospective study of 39 cases including virological tests and efficacy of anticonvulsants. *Brain Dev.* 2007 Nov;29(10):617–22.
88. Fang H. Diagnosis and treatment of childhood diarrhea disease. *J Appl Clin Pediatr.* 2011;26:1537–40.
89. Yeom JS, Kim Y-S, Park JS, Seo J-H, Park ES, Lim J-Y, et al. Role of Ca²⁺ homeostasis disruption in rotavirus-associated seizures. *J Child Neurol.* 2014 Mar;29(3):331–5.
90. Ueda H, Tajiri H, Kimura S, Etani Y, Hosoi G, Maruyama T, et al. Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. *Epilepsy Res.* 2015 Jan;109:146–54.
91. Yeom JS, Kim Y-S, Kim RB, Park JS, Seo J-H, Park E, et al. Impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus-associated seizures and a related possible mechanism. *J Child Neurol.* 2015 May;30(6):729–34.
92. Pardo-Seco J, Cebey-López M, Martínón-Torres N, Salas A, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro C, et al. Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalization for Seizures. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jul;34(7):769–73.
93. Shai S, Perez-Becker R, von König C-HW, von Kries R, Heininger U, Forster J, et al. Rotavirus disease in Germany--a prospective survey of very severe cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Feb;32(2):e62–7.
94. Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. *Brain Dev.* 2014 Aug;36(7):601–7.
95. Zhou R, Xu JLL, Wu D, Tang JLL. Analysis of prognostic factors for infantile rotavirus infection. *Genet Mol Res.* 2015 Feb 2;14(1):790–6.

96. Liu B, Fujita Y, Arakawa C, Kohira R, Fuchigami T, Mugishima H, et al. Detection of rotavirus RNA and antigens in serum and cerebrospinal fluid samples from diarrheic children with seizures. *Jpn J Infect Dis.* 2009 Jul;62(4):279–83.
97. Coots A, Donnelly B, Mohanty SK, McNeal M, Sestak K, Tiao G. Rotavirus infection of human cholangiocytes parallels the murine model of biliary atresia. *J Surg Res.* 2012 Oct;177(2):275–81.
98. Black ME, Armstrong D. Human-milk lactadherin in protection against rotavirus. *Lancet (London, England).* 1998 Jun 13;351(9118):1815–6.
99. Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, Verhagen W, Leonhardt J, Kuebler JF, et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur J Pediatr [Internet].* 2009 Apr 17 [cited 2017 Mar 5];168(4):469–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-008-0774-2>
100. Kawashima H, Ishii C, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Takekuma K. Transaminase in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Int [Internet].* 2012 Feb [cited 2017 Mar 5];54(1):86–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136601>
101. Akelma AZ, Kütükoğlu I, Köksal T, Çizmeci MN, Kanburoglu MK, Çatal F, et al. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. *Scand J Infect Dis [Internet].* 2013 May 15 [cited 2017 Mar 5];45(5):362–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151057>
102. Scheier E, Aviner S. Septicemia following rotavirus gastroenteritis. *Isr Med Assoc J.* 2013 Mar;15(3):166–9.
103. Gözmen S, Şükran Gözmen K, Apa H, Aktürk H, Sorguç Y, Bayram N, et al. Secondary Bacteremia in Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jul;33(7):775–7.
104. Gonzalez-Carretero P, Noguera A, Fortuny C. Rotavirus Gastroenteritis Leading to Secondary Bacteremia in Previously Healthy Infants. *Pediatrics.* 2006 Nov 1;118(5):2255a – 2256.
105. Hung T-Y, Liu M-C, Hsu C-F, Lin Y-C. Rotavirus infection increases the risk of bacteremia in children with nontyphoid Salmonella gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Apr 24;28(4):425–8.
106. Yang L-M, Fang Y-C. Clinical investigate and epidemiological of rotavirus enteritis in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2011 Oct;25(5):371–3.
107. Zvizdić S, Telalbašić S, Beslagić E, Cavaljuga S, Maglajlić J, Zvizdić A, et al. Clinical characteristics of rotaviruses disease. *Bosn J basic Med Sci.* 2004 May;4(2):22–4.
108. Paloniemi M, Lappalainen S, Vesikari T. Commonly circulating human coronaviruses do not have a significant role in the etiology of gastrointestinal infections in hospitalized children. *J Clin Virol.* 2015 Jan;62:114–7.
109. Paloniemi M, Lappalainen S, Salminen M, Kätkä M, Kantola K, Hedman L, et al. Human bocaviruses are commonly found in stools of hospitalized children without causal association to acute gastroenteritis. *Eur J Pediatr.* 2014 Aug 4;173(8):1051–7.
110. Zeng M, Wang X, Yu H, Zhu Q. [Clinical relevance of human bocavirus with acute respiratory tract infection and diarrhea in children: a prospective case-control study]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese J Pediatr.* 2010 Aug;48(8):580–4.
111. Mihalache D, Fîntînaru R, Iacob M, Simonca C. Clinical study of acute diarrhea caused by rotavirus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2005;109(3):488–91.
112. Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, et al. Prevalence of Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, and Astrovirus Infections and Coinfections among Hospitalized Children in Northern France. *J Clin Microbiol.* 2010 May 1;48(5):1943–6.

113. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon J-Y, Soriano-Gabarró M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4752.
114. Fernández J, de Oña M, Melón S, Alvarez-Argüelles ME, Boga JA. Noroviruses as cause of gastroenteritis in elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Apr;23(2):145–7.
115. Manso CF, Torres E, Bou G, Romalde JL. Role of norovirus in acute gastroenteritis in the Northwest of Spain during 2010-2011. *J Med Virol*. 2013 Nov;85(11):2009–15.
116. Afifi R, Nabih M. The burden of Rotavirus gastroenteritis among hospitalized pediatric patients in a tertiary referral hospital in Jeddah. *Ann Saudi Med*. 33(3):241–6.
117. Junquera CG, de Baranda CS, Mialdea OG, Serrano EB, Sánchez-Fauquier A. Prevalence and Clinical Characteristics of Norovirus Gastroenteritis Among Hospitalized Children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jul;28(7):604–7.
118. Puustinen L, Blazevic V, Salminen M, Hämäläinen M, Räsänen S, Vesikari T. Noroviruses as a major cause of acute gastroenteritis in children in Finland, 2009-2010. *Scand J Infect Dis*. 2011 Oct;43(10):804–8.
119. Cilla G, Montes M, Gomariz M, Piñeiro L, Pérez-Trallero E. Rotavirus genotypes in children in the Basque Country (northern Spain) over a 13-year period (July 1996-June 2009). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Aug;29(8):955–60.
120. Lan W-T, Lee H-C, Yeung C-Y, Jiang C-B, Kao H-A, Hung H-Y, et al. Concomitant Rotavirus and Salmonella Infections in Children with Acute Diarrhea. *Pediatr Neonatol*. 2009 Feb;50(1):8–12.
121. Matthijnssens J, Zeller M, Heylen E, De Coster S, Vercauteren J, Braeckman T, et al. Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalized cases compared with unvaccinated hospitalized cases, despite high vaccine effectiveness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):O702–10.
122. Lee W-T, Lin P-C, Lin L-C, Chen H-L, Yang R-C. Salmonella/rotavirus coinfection in hospitalized children. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012 Nov;28(11):595–600.
123. Hervás D, Hervás-Masip J, Rosell A, Mena A, Pérez JL, Hervás JA. Are hospitalizations for rotavirus gastroenteritis associated with meteorologic factors? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep 24;33(9):1547–53.
124. Allwinn R, Janz B, Doerr HW. Virale Gastroenteritiden. *Med Klin*. 2008 Jun 15;103(6):389–95.
125. Karadag A, Cibali Acikgoz Z, Avci Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis*. 2005 Apr 8;37(4):269–75.
126. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 19;12(1):62.
127. Rivero MJ, Román E, García MI, Zafra M, Gil Á, González-Escalada A. Epidemiología de la gastroenteritis por rotavirus adquirida en la comunidad en el área de Fuenlabrada (Madrid). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Elsevier; 2011 Jun;29(6):432–4.
128. Luquero FJ, Hernán García C, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz J, Sánchez-Padilla E, Simón Soria F, et al. Profile of paediatric admissions and emergencies during an epidemic period of rotavirus in Valladolid [Spain]. Utility of a predictive model. *Gac Sanit*. 2009;23(1):58–61.
129. Rowinsky PA, Steenhoff AP, Kung S-J, Arbeter A, Shah SS. Ancillary testing in children with rotavirus gastroenteritis. *J Hosp Med*. 2009 Sep;4(7):E36–40.

130. Desai R, Esposito DH, Lees C, Goodin K, Harris M, Blostein J, et al. Rotavirus-coded Deaths in Children, United States, 1999–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov;30(11):986–8.
131. Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006 Oct;134(5):908–16.
132. Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M. Distribution of Rotavirus Genotypes in Europe, 2004–2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007 May;195(s1):S17–25.
133. AnnaRita P, Grassi T, Donia D, De Donno A, Idolo A, Alfio C, et al. Detection and molecular characterization of human rotaviruses isolated in Italy and Albania. *J Med Virol*. 2010 Mar;82(3):510–8.
134. Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin*. 2011 May;7(5):523–33.
135. Podkolzin AT, Fenske EB, Abramycheva NY, Shipulin GA, Sagalova OI, Mazepa VN, et al. Hospital-Based Surveillance of Rotavirus and Other Viral Agents of Diarrhea in Children and Adults in Russia, 2005–2007. *J Infect Dis*. 2009 Nov;200(s1):S228–33.
136. Grassi T, Bagordo F, Cavallaro A, Guido M, Malaventura C, Gabutti G, et al. Sequence analysis of human rotavirus strains: comparison of clinical isolates from Northern and Southern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Apr 28;31(4):575–82.
137. De Donno A, Grassi T, Bagordo F, Idolo A, Cavallaro A, Gabutti G. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006–2007. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 15;9(1):43.
138. Kokkinos PA, Ziros PG, Monini M, Lampropoulou P, Karampini A, Papachatzis E, et al. Rare types of rotaviruses isolated from children with acute gastroenteritis in Patras, Greece. *Intervirology*. 2013;56(4):237–41.
139. Zeller M, Heylen E, Damanka S, Pietsch C, Donato C, Tamura T, et al. Emerging OP354-Like P[8] Rotaviruses Have Rapidly Dispersed from Asia to Other Continents. *Mol Biol Evol*. 2015 Aug;32(8):2060–71.
140. Mladenova Z, Nawaz S, Ganesh B, Iturriza-Gomara M. Increased detection of G3P[9] and G6P[9] rotavirus strains in hospitalized children with acute diarrhea in Bulgaria. *Infect Genet Evol*. 2015 Jan;29:118–26.
141. Alam MM, Malik SA, Shaukat S, Naeem A, Sharif S, Angez M, et al. Genetic characterization of rotavirus subtypes in Pakistan—first report of G12 genotype from Pakistan under WHO-Eastern Mediterranean region. *Virus Res*. 2009 Sep;144(1-2):280–4.
142. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, Martinho I, Ribeiro C, Rocha S, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol*. 2009 May;45(1):76–8.
143. Cashman O, Collins PJ, Lennon G, Cryan B, Martella V, Fanning S, et al. Molecular characterization of group A rotaviruses detected in children with gastroenteritis in Ireland in 2006–2009. *Epidemiol Infect*. 2012 Feb;140(2):247–59.
144. Mladenova Z, Iturriza-Gomara M, Esona MD, Gray J, Korsun N. Genetic characterization of bulgarian rotavirus isolates and detection of rotavirus variants: challenges for the rotavirus vaccine program? *J Med Virol*. 2011 Feb;83(2):348–56.
145. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:57–63.
146. WHO. Introduction of Rotavirus Vaccines: Information for Policy Makers, Programme Managers, and Health Workers. 2013 [cited 2017 Feb 8]; Available from:

- http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/sentinel/rotavirus_intro_guidance_who_july31_2013.pdf
147. IMAZ IGLESIA, I; CORNEJO GUTIÉRREZ, AM; RUBIO GONZÁLEZ, B; GONZÁLEZ ENRÍQUEZ J. Análisis coste-utilidad de la introducción de la vacunación universal frente al rotavirus en España [Internet]. Madrid; 2011 [cited 2016 Nov 7]. Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/IPE_64.pdf
 148. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de Vacunaciones recomendado 2007 [Internet]. 2007 [cited 2012 Apr 20]. Available from: <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
 149. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario comun de vacunacion infantil 2013 [Internet]. 2013 [cited 2013 Apr 23]. Available from: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/21.03210313201619746.pdf>
 150. Comité Asesor de Vacunas AE de P. Recomendaciones Calendario de Vacunaciones 2017 [Internet]. 2017. Available from: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2017-razones-y-bases.pdf>
 151. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2016. *An Pediatr* [Internet]. Elsevier; 2016 Jan [cited 2016 Nov 7];84(1):60.e1–60.e13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403315003859>
 152. Kuehn BM. FDA: Benefits of rotavirus vaccination outweigh potential contamination risk. *JAMA*. 2010 Jul 7;304(1):30–1.
 153. Bouzón Alejandro M, Díez Domingo J, Martín-Torres F. Circovirus and impact of temporary withdrawal of rotavirus vaccines in Spain. *Hum Vaccin*. 2011 Jul;7(7):798–9.
 154. Comité Asesor de Vacunas AE de P. Rotarix® de nuevo en las farmacias españolas [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/rotarix-de-nuevo-en-espana>
 155. Martín-Torres F, Martín-Torres N, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, Pértega-Díaz S, Seoane-Pillado MT, et al. Acute gastroenteritis hospitalizations among children aged < 5 years before and after introduction of rotavirus vaccines: a hospital-based surveillance study in Galicia, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jul;8(7):946–52.
 156. Martín-Torres F, Aramburo A, Martín-Torres N, Cebey M, Seoane-Pillado MT, Redondo-Collazo L, et al. A reverse evidence of rotavirus vaccines impact. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(6):1289–91.
 157. Rongsen-Chandola T, Winje BA, Goyal N, Rathore SS, Mahesh M, Ranjan R, et al. Compliance of mothers following recommendations to breastfeed or withhold breast milk during rotavirus vaccination in North India: a randomized clinical trial. *Trials*. 2014 Jun 28;15(1):256.
 158. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennery AR. Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):1040–1.
 159. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, Uhlig HH. Rotavirus vaccination in Germany: analysis of nationwide surveillance data 2006 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec;30(12):e244–7.
 160. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, Koletzko S, Uhlig HH. Impact of rotavirus vaccination in Germany: rotavirus surveillance, hospitalization, side effects and comparison of vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Nov;33(11):e299–304.

161. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vécsei A, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine*. 2013 May 31;31(24):2686–91.
162. Mahajan D, Cook J, Dey A, Macartney K, Menzies RI. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2011. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2012 Dec 31;36(4):E315–32.
163. Tom-Revzon C. Rotavirus live, oral, pentavalent vaccine. *Clin Ther*. 2007 Dec;29(12):2724–37.
164. Bines JE, Kohl KS, Forster J, Zanardi LR, Davis RL, Hansen J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004 Jan 26;22(5-6):569–74.
165. Bines JE, Patel M, Parashar U. Assessment of postlicensure safety of rotavirus vaccines, with emphasis on intussusception. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;S282–90.
166. Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernández MT, Mercadillo MG, Torres FJ, et al. Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):736–44.
167. Sáez-Llorens X, Velázquez FR, Lopez P, Espinoza F, Linhares AC, Abate H, et al. A multi-country study of intussusception in children under 2 years of age in Latin America: analysis of prospective surveillance data. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:95.
168. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2283–92.
169. Quinn HE, Wood NJ, Cannings KL, Dey A, Wang H, Menzies RI, et al. Intussusception After Monovalent Human Rotavirus Vaccine in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):959–65.
170. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, et al. Intussusception Risk and Disease Prevention Associated With Rotavirus Vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov 15;57(10):1427–34.
171. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J. Intussusception following rotavirus vaccination in the Valencia Region, Spain. *Hum vaccines*. 2015;
172. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014 May;14(5):416–25.
173. Huppertz HI, Borte M, Schuster V, Giaquinto C, Vesikari T. Report of the third European expert meeting on rotavirus vaccination: Progress in rotavirus universal mass vaccination in Europe. *Vaccine*. 2014 Jul 23;32(34):4243–8.
174. Oberle D, Jenke AC, von Kries R, Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Rotavirus vaccination. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2014 Feb 26;57(2):234–41.
175. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 Jul;56(7):957–84.
176. Weiß S, Streng A, Kries R von, Liese J, Wirth S, Jenke AC. Incidence of intussusception in early infancy: a capture-recapture estimate for Germany. *Klin Pädiatrie*. 2011 Dec;223(7):419–23.
177. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: Evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine*. 2015 Feb 18;33(8):1017–20.
178. Leino T, Ollgren J, Strömberg N, Elonsalo U. Evaluation of the Intussusception Risk after

- Pentavalent Rotavirus Vaccination in Finnish Infants. Kirk M, editor. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0144812.
179. Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine*. 2016 Jul 12;34(32):3684–9.
180. Groome MJ, Madhi SA. Five-year cohort study on the burden of hospitalisation for acute diarrhoeal disease in African HIV-infected and HIV-uninfected children: Potential benefits of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012 Apr;30:A173–8.
181. Steele AD, Madhi SA, Louw CE, Bos P, Tumbo JM, Werner CM, et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Feb;30(2):125–30.
182. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med*. 2010 Jan 28;362(4):289–98.
183. Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J, Nyambane G, Ssempijja V, Audi A, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. *Vaccine*. 2012 Apr;30:A52–60.
184. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, Nyambane G, Cook E, Oyieko J, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq®, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*. 2012 Apr;30:A61–70.
185. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 May;46(5):615–8.
186. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Dec;26(12):1099–104.
187. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran P V., Smolenov I V., et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the Human Rotavirus Vaccine in Preterm European Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):487–93.
188. Roue J-M, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E, Poulhazan E, et al. Impact of Rotavirus Vaccine on Premature Infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Oct 1;21(10):1404–9.
189. Armah GE, Kapikian AZ, Vesikari T, Cunliffe N, Jacobson RM, Burlington DB, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Two Doses of a Tetravalent Rotavirus Vaccine RRV-TV in Ghana With the First Dose Administered During the Neonatal Period. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):423–31.
190. Agócs MM, Serhan F, Yen C, Mwenda JM, de Oliveira LH, Tebe N, et al. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Jul 25;63(29):634–7.
191. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz H-I. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1 Suppl):S42–7.
192. World Health Organization. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. Geneva, Switzerland: World Health Organization [Internet]. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf
193. World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:533–40.

194. WHO. Global Rotavirus Sentinel Hospital Surveillance Network. Vaccine Preventable Diseases Surveillance: Global Rotavirus Surveillance and Information Bulletin. [Internet]. Vol. 10. 2015 [cited 2016 Sep 2]. p. 1–4. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/WHO_Global_RV_Surv_Bulletin_Jan_2015_Final.pdf
195. WHO. Global vaccine action plan 2011–2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization [Internet]. 2013. Available from: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020
196. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health IVAC. VIMS report: global vaccine introduction. A report on current global access to new childhood vaccines. [Internet]. Baltimore MD; 2014. Available from: <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/view-hub/IVAC-VIMS-Report-2014-Mar.pdf>
197. PATH. Rotavirus vaccine introductions: worldwide. [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 21]. Available from: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-advocacy-and-communications-toolkit/country-introduction-maps-and-list>
198. ROTA council (Rotavirus Organization of Technical Allies). National and Regional Rotavirus Vaccine Introductions [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 24]. Available from: <http://rotacouncil.org/toolkit/rotavirus-burden-vaccine-introduction-map/>
199. Rodrigo C, Salman N, Tatochenko V, Mészner Z, Giaquinto C. Recommendations for rotavirus vaccination: A worldwide perspective. *Vaccine*. 2010 Jul 12;28(31):5100–8.
200. Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6335–41.
201. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, Sáez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet (London, England)*. 2008 Apr 5;371(9619):1181–9.
202. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010 Jan 28;362(4):289–98.
203. Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EAS, Huang LM, Quak SH, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012 Jun 22;30(30):4552–7.
204. Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, Lopez P, Da Silveira TR, Rivera L, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jun;30(6):e103–8.
205. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet (London, England)*. 2007 Nov 24;370(9601):1757–63.
206. German Academy of Pediatric and Adolescent Medicine. Opinion of the German Commission for Infectious Diseases and Immunisation [Internet]. 2013 [cited 2013 Nov 21]. Available from: <http://dakj.de/media/stellungnahmen/infektionskrankheiten-impffragen/2006-empfehlung-rotavirusimpfung.pdf>
207. World Health Organisation Regional Office for Europe. Twelfth Meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization [Internet]. 2013 [cited 2013 Nov 21]. Available from: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/183953/12th-meeting-of-the-European-Technical-

- Advisory-Group-of-Experts-on-Immunization-ETAGE.pdf
208. Aliabadi N, Tate JE, Parashar UD. Potential safety issues and other factors that may affect the introduction and uptake of rotavirus vaccines. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Apr;
209. Zeller M, Rahman M, Heylen E, De Coster S, De Vos S, Arijs I, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine*. 2010 Nov 3;28(47):7507–13.
210. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Apr;29(4):319–23.
211. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011 Mar 24;29(15):2791–6.
212. Leino T, Ollgren J, Salo H, Tiihonen P, Kilpi T. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland. *Vaccine*. 2012 Dec 17;31(1):176–82.
213. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11):1379–86.
214. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, Collins S, Allen DJ, Nawaz S, et al. Rapid Declines in Age Group-Specific Rotavirus Infection and Acute Gastroenteritis Among Vaccinated and Unvaccinated Individuals Within 1 Year of Rotavirus Vaccine Introduction in England and Wales. *J Infect Dis*. 2016 Jan 15;213(2):243–9.
215. German Standing Committee on Vaccination. Recommendation for rotavirusvaccination of infants standard in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* [Internet]. 2013;56:855–6. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Rotaviren/Bundesgesundheitsblatt_7_2013.pdf?__blob=publicationFile
216. Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Wichmann O. Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Oct;8(10):1407–15.
217. Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, Trotter C, Januário L, Finn A, et al. Case control study of rotavirus vaccine effectiveness in Portugal during 6 years of private market use. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):509–12.
218. Mita V, Capanna A, Gervasi G, Zaratti L, Franco E. Universal vaccination for Rotavirus infection control. *Ig Sanita Pubbl*. 2015;71(4):447–54.
219. Costantino C, Amodio E, Vitale F. Impact on rotavirus gastro-enteritis hospitalisation during the first year of universal vaccination in Sicily. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2015 Oct 2 [cited 2017 Feb 26];35(4):342–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744161>
220. László B, Kónya J, Dandár E, Deák J, Farkas Á, Gray J, et al. Surveillance of human rotaviruses in 2007-2011, Hungary: exploring the genetic relatedness between vaccine and field strains. *J Clin Virol*. 2012 Oct;55(2):140–6.
221. Mrozek-Budzyn D, Agnieszka K, Majewska R, Augustyniak M. The influence of rotavirus vaccinations on the risk of gastrointestinal infections in children. Methods and preliminary results. *Przegląd Epidemiol*. 2012;66(3):459–64.
222. Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-

- acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Mar;28(3):177–81.
223. Kim JS, Bae C-W, Lee K-Y, Park MS, Choi YY, Kim K-N, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Korean infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV study. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jun 12;8(6):806–12.
224. Li R-C, Huang T, Li Y, Wang L-H, Tao J, Fu B, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the human rotavirus vaccine, RIX4414 oral suspension, when co-administered with routine childhood vaccines in Chinese infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Mar 3;12(3):785–93.
225. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Thollot F, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine.* 2010 Jul 19;28(32):5272–9.
226. Araujo EC, Clemens SAC, Oliveira CS, Justino MCA, Rubio P, Gabbay YB, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy Brazilian infants. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Jun 1;83(3):217–24.
227. Vesikari T, Karvonen A, Bouckenooghe A, Suryakiran P V, Smolenov I, Han HH. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants. *Vaccine.* 2011 Mar 3;29(11):2079–84.
228. Vesikari T, Prymula R, Schuster V, Tejedor J-C, Cohen R, Bouckenooghe A, et al. Efficacy and Immunogenicity of Live-attenuated Human Rotavirus Vaccine in Breast-fed and Formula-fed European Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 May;31(5):509–13.
229. Rivera L, Peña LM, Stainier I, Gillard P, Chevart B, Smolenov I, et al. Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain--a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine.* 2011 Nov 28;29(51):9508–13.
230. Lamberti LM, Ashraf S, Walker CLF, Black RE. A Systematic Review of the Effect of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Outcomes Among Children Younger Than 5 Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Sep;35(9):992–8.
231. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine.* 2009 Dec 11;28(2):345–51.
232. Vesikari T, Itzler R, Matson DO, Santosham M, Christie CDC, Coia M, et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). Vol. 11, *International Journal of Infectious Diseases.* 2007. p. S29–35.
233. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Kuter BJ, Ciarlet M. Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Oct;29(10):957–63.
234. Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, Itzler RF, Dallas MJ, Goveia MG, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin.* 2011 May;7(5):563–8.
235. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2010 Aug 21;376(9741):615–23.
236. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):606–14.

237. Breiman RF, Zaman K, Armah G, Sow SO, Anh DD, Victor JC, et al. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012 Apr 27;30:A24–9.
238. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):11–22.
239. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng S-Q, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Oct;23(10):937–43.
240. Keating GM. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix). *Paediatr Drugs*. 2006;8(6):389–95; discussion 396–7.
241. Cunliffe NA, Witte D, Ngwira BM, Todd S, Bostock NJ, Turner AM, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Vaccine*. 2012 Apr 27;30:A36–43.
242. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2136–43.
243. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FMU, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):363–9.
244. Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P, Htar Myint TT, Maldonado YA, Spoulou V, et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: A systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin*. 2011 Jul 27;7(7):734–48.
245. Tate JE, Parashar UD. Monitoring impact and effectiveness of rotavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Aug 9;10(8):1123–5.
246. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant Rotavirus Vaccination May Provide Indirect Protection to Older Children and Adults in the United States. *J Infect Dis*. 2011 Oct 1;204(7):980–6.
247. Cortese MM, Dahl RM, Curns AT, Parashar UD. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. *J Infect Dis*. 2015 Feb 15;211(4):558–62.
248. Kim S-Y, Sweet S, Slichter D, Goldie SJ. Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health*. 2010 Dec 14;10(1):253.
249. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the Pentavalent Rotavirus Vaccine in Preventing Gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 2010 Feb 1;125(2):e208–13.
250. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, et al. Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine in a Large Urban Population in the United States. *Pediatrics*. 2010 Feb 1;125(2):e199–207.
251. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA*. 2009 Jun 3;301(21):2243–51.
252. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura J-F, Delaperrière N, Abalea L, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine*. 2011 May 12;29(21):3753–9.
253. Carmo GMI Do, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline

- in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: A time-series analysis. *PLoS Med.* 2011 Apr;8(4):11.
254. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010 Jan 28;362(4):299–305.
255. de Palma O, Cruz L, Ramos H, de Baires A, Villatoro N, Pastor D, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ.* 2010;340:c2825.
256. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jan;30(1 Suppl):S6–10.
257. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis poverty.* *BioMed Central;* 2016;5(1):83.
258. GOV.UK. Public Health England monthly national norovirus and rotavirus report. 08 Jun 2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 8]. Available from: <https://www.gov.uk/government/statistics/announcements/national-norovirus-and-rotavirus-weekly-report-data-up-to-08-June-2016>
259. Donato CM, Cannan D, Bogdanovic-Sakran N, Snelling TL, Kirkwood CD. Characterisation of a G9P[8] rotavirus strain identified during a gastroenteritis outbreak in Alice Springs, Australia post RotarixTM vaccine introduction. *Vaccine.* 2012 Apr 27;30:A152–8.
260. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine.* Elsevier Ltd; 2015 Apr 27;33(18):2097–107.
261. Zlamy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis.* 2013;13:112.
262. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jul;30(7):e120–5.
263. Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jan;30(1 Suppl):S21–4.
264. RAES M, STRENS D, KLEINTJENS J, BIUNDO E, MOREL T, VYSE A. Epidemiological trends for hospital admissions for acute rotavirus gastroenteritis in Belgium following the introduction of routine rotavirus vaccination and the subsequent switch from lyophilized to liquid formulation of RotarixTM. *Epidemiol Infect.* 2016 Oct 4;144(14):3017–24.
265. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Feb;32(2):e82–9.
266. Trimis G, Koutsoumbari I, Kottaridi C, Palaiologou N, Assimakopoulou E, Spathis A, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus gastroenteritis in the era of limited vaccine uptake through the private sector. *Vaccine.* 2011 Oct 6;29(43):7292–5.
267. Martínón-Torres F, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, Sánchez Lastres JM, Pértega Díaz S, Seoane Pillado MT, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin.* 2011 Jul;7(7):757–61.
268. Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Alvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus

- gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*. 2012 Jan 11;30(3):539–43.
269. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, López-Lacort M, Martínez-Úbeda S, Martínez-Beneito MA. Effectiveness of rotavirus vaccines, licensed but not funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis*. 2015 Dec 25;15(1):92.
270. Mrozek-Budzyn D, Kieltyka A, Majewska R, Augustyniak M. The effectiveness of rotavirus vaccine in preventing acute gastroenteritis during rotavirus seasons among Polish children. *Arch Med Sci*. 2016 Jun 1;12(3):614–20.
271. Muhsen K, Chodick G, Goren S, Shalev V, Cohen D. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community. *Vaccine*. 2010 Dec 10;29(1):91–4.
272. Cortés, J; Curns, A; Tate J. Impact and effectiveness of rotavirus vaccine on diarrhea-associated healthcare utilization in US children; 47th Annual Meeting of the Infections Diseases Society of America (IDSA); 29 October–1 November 2009. Philadelphia, PA. USA; 2009.
273. Sarker SA, Jäkel M, Sultana S, Alam NH, Bardhan PK, Chisti MJ, et al. Anti-Rotavirus Protein Reduces Stool Output in Infants With Diarrhea: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):740–8.e8.
274. Danchin M, Kirkwood CD, Lee KJ, Bishop RF, Watts E, Justice FA, et al. Phase I trial of RV3-BB rotavirus vaccine: a human neonatal rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2013 May 28;31(23):2610–6.
275. Bines JE, Danchin M, Jackson P, Handley A, Watts E, Lee KJ, et al. Safety and immunogenicity of RV3-BB human neonatal rotavirus vaccine administered at birth or in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Dec;15(12):1389–97.
276. John J, Sarkar R, Muliyl J, Bhandari N, Bhan MK, Kang G. Rotavirus gastroenteritis in India, 2011–2013: revised estimates of disease burden and potential impact of vaccines. *Vaccine*. 2014 Aug 11;32 Suppl 1:A5–9.
277. Matthijnsens J, Heylen E, Zeller M, Rahman M, Lemey P, Van Ranst M. Phylodynamic analyses of rotavirus genotypes G9 and G12 underscore their potential for swift global spread. *Mol Biol Evol*. 2010 Oct;27(10):2431–6.
278. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 15(1):29–56.
279. Pitzer VE, Bilcke J, Heylen E, Crawford FW, Callens M, De Smet F, et al. Did Large-Scale Vaccination Drive Changes in the Circulating Rotavirus Population in Belgium? *Sci Rep*. 2015 Dec 21;5:18585.
280. Luchs A, Cilli A, Morillo SG, de Cassia Compagnoli Carmona R, do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky M. Rotavirus in adults, Brazil, 2004–2011: G2P[4] dominance and potential impact on vaccination. *Brazilian J Infect Dis*. 2014 Jan;18(1):53–9.
281. Sáfadi MAP, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-Based Surveillance to Evaluate the Impact of Rotavirus Vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;1.
282. Luchs A, Cilli A, Morillo SG, Carmona R de CC, Timenetsky M do CST. Rare G3P[3] rotavirus strain detected in Brazil: Possible human–canine interspecies transmission. *J Clin Virol*. 2012 May;54(1):89–92.
283. Štefkovičová M, Litvová S, Šimurka P, Göczeová J, Gajdošíková A, Krištúfková Z. Rotavirus type profile in nosocomial and community infections in Western Slovakia. *Folia Microbiol (Praha)*. 2015 Mar;60(2):177–81.
284. Health Organization W, Office for Europe R. 12th meeting of the European Technical Advisory

- Group of Experts on Immunization (ETAGE). In 2012.
285. Räsänen S, Lappalainen S, Halkosalo A, Salminen M, Vesikari T. Rotavirus gastroenteritis in Finnish children in 2006-2008, at the introduction of rotavirus vaccination. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jan;43(1):58-63.
286. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-Derived Human-Bovine Double Reassortant Rotavirus in Infants With Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Sep;31(9):992-4.
287. Midgley S, Böttiger B, Jensen TG, Friis-Møller A, Person LK, Nielsen L, et al. Human group A rotavirus infections in children in Denmark: detection of reassortant G9 strains and zoonotic P[14] strains. *Infect Genet Evol*. 2014 Oct;27:114-20.
288. Dóró R, Mihalov-Kovács E, Marton S, László B, Deák J, Jakab F, et al. Large-scale whole genome sequencing identifies country-wide spread of an emerging G9P[8] rotavirus strain in Hungary, 2012. *Infect Genet Evol*. 2014 Dec;28:495-512.
289. Sánchez-Fauquier A, González-Galán V, Arroyo S, Cabornero A, Ruiz-Burruecos A, Wilhelmi-De Cal I. Monitoring of children with acute gastroenteritis in Madrid, Spain, during 2010-2011: rotavirus genotype distribution after the vaccines introduction. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica*. 2014 May;32(5):280-4.
290. Cilla G, Montes M, Gomariz M, Alkorta M, Iturzaeta A, Perez-Yarza EG, et al. Rotavirus genotypes in children in the Basque Country (North of Spain): rapid and intense emergence of the G12[P8] genotype. *Epidemiol Infect*. 2013 Apr;141(4):868-74.
291. Cilla G, Montes M, Arana A. Rotavirus g12 in Spain: 2004-2006. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica*. 2014;32(6):405.
292. Halaihel N, Masía RM, Fernández-Jiménez M, Ribes JM, Montava R, De Blas I, et al. Enteric calicivirus and rotavirus infections in domestic pigs. *Epidemiol Infect*. 2010 Apr;138(4):542-8.
293. Téllez Castillo CJ, Montava Vilaplana R, Fernández Jiménez M, Ribes Fernández JM, Buesa Gómez J. Predominio del genotipo G9 de rotavirus en Valencia y Castellón entre 2005 y 2007. *An Pediatría*. 2010 Jan;72(1):49-54.
294. Roczo-Farkas S, Kirkwood CD, Bines JE, and the Australian Rotavirus Surveillance Group. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2015. *Commun Dis Intell Q Rep [Internet]*. 2016 Dec 24 [cited 2017 Mar 3];40(4):E527-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28043228>
295. Dóró R, László B, Martella V, Leshem E, Gentsch J, Parashar U, et al. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infect Genet Evol*. 2014 Dec;28:446-61.
296. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr*. 2013 Jun;172(6):739-46.
297. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Dec;32(12):1365-73.
298. Jackowska T, Kłyszewska M, Zakrzewski M, Pawlik K. Epidemiological trend in rotavirus infections in children hospitalized in the Department of Paediatrics at Warsaw Bielany Hospital; 2005-2007. *Med Wieku Rozwoj*. 2008;12(2 Pt 2):685-91.
299. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination—

- United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Apr 10;64(13):337–42.
300. David RL, Kirk MD. Rotavirus gastroenteritis hospitalisations following introduction of vaccination, Canberra. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2014 Mar 31;38(1):E3–8.
301. Huppertz H, Salman N, Giaquinto C. Risk factors for severe rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:S11–9.
302. Arístegui J, Ferrer J, Salamanca I, Garrote E, Partidas A, San-Martin M, et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in children less than 3 years of age in Spain. *BMC Infect Dis.* 2016 Oct 10;16(1):549.
303. Sarker MHR, Das SK, Ahmed S, Ferdous F, Das J, Farzana FD, et al. Changing Characteristics of Rotavirus Diarrhea in Children Younger than Five Years in Urban Bangladesh. Viboud C, editor. *PLoS One.* 2014 Aug 29;9(8):e105978.
304. Dennehy PH, Cortese MM, B??gu?? RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R, et al. A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Dec;25(12):1123–31.
305. Wilking H, H?hle M, Velasco E, Suckau M, Eckmanns T. Ecological analysis of social risk factors for Rotavirus infections in Berlin, Germany, 2007–2009. *Int J Health Geogr.* 2012;11(1):37.
306. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, et al. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):100–6.
307. DORLEANS F, FALKENHORST G, B?TTIGER B, HOWITZ M, MIDGLEY S, NIELSEN J, et al. A case-control study of risk factors for rotavirus infections in adults, Denmark, 2005–2009. *Epidemiol Infect.* 2016 Feb 6;144(03):560–6.
308. Strina A, Rodrigues LC, Cairncross S, Ferrer SR, Fialho AM, Leite JPG, et al. Factors associated with rotavirus diarrhoea in children living in a socially diverse urban centre in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012 Jul;106(7):445–51.
309. T?llez Castillo CJ, Tirado Balaguer MD, Colomer Revuelta J, Moreno Mu?oz R, Beltr?n Garrido JM. Ten-year retrospective study of rotavirus infection in the province of Castell?n (Spain). *An Pediatr (Barc).* 2008 Jan;68(1):39–44.
310. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1):E3.
311. Mansour AM, Mohammady H El, Shabrawi M El, Shabaan SY, Zekri MA, Nassar M, et al. Modifiable diarrhoea risk factors in Egyptian children aged. *Epidemiol Infect.* 2013 Dec 22;141(12):2547–59.
312. Li Y, Guo H, Xu W, Wu T, Ma H, Fontaine RE. A community outbreak of rotavirus diarrhea associated with exposures in a hospital outpatient department in South China. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep;30(9):745–8.
313. Novak D, Svennerholm A-M. A comparison of seasonal variations in rotavirus antibodies in the breast milk of Swedish and Bangladeshi mothers. *Acta Paediatr.* 2015 Mar;104(3):247–51.
314. Gu, Z; Shen H. The effects of breast feeding or bottle feeding on infants with rotavirus diarrhea. *J Clin Pediatr.* 2010;28:57–60.
315. Shi J, Gilbert GE. Lactadherin inhibits enzyme complexes of blood coagulation by competing for phospholipid-binding sites. *Blood.* 2003 Apr 1;101(7):2628–36.
316. Newburg DS, Peterson JA, Ruiz-Palacios GM, Matson DO, Morrow AL, Shults J, et al. Role of

- human-milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet* (London, England). 1998 Apr 18;351(9110):1160–4.
317. Deng, L; Jia, LY; Zhao, HX; Zhang Y. Clinical manifestations of 140 infants with rotavirus enteritis. *J Clin Pediatr*. 2007;25:295–7.
318. Bekdas M, Demircioglu F, Goksugur SB, Kucukbayrak B, Kismet E. Is there a relationship between rotavirus positive gastroenteritis and ABO blood groups?: a retrospective cohort study. *Arch Argent Pediatr*. 2014 Aug 1;112(4):345–7.
319. Herruzo R, Omeñaca F, García S, Diez J, Sánchez-Fauquier A. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Mar;15(3):280–5.
320. Chang H-GH, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2010 Jan;28(3):754–8.
321. Jagai JS, Sarkar R, Castronovo D, Kattula D, McEntee J, Ward H, et al. Seasonality of Rotavirus in South Asia: A Meta-Analysis Approach Assessing Associations with Temperature, Precipitation, and Vegetation Index. Viboud C, editor. *PLoS One*. 2012 May 31;7(5):e38168.
322. Jackowska T, Pawlik K. Prevention of nosocomial infections in the pediatric ward - own experiences. *Dev period Med*. 2015;19(2):225–34.
323. Cunliffe NA, Booth JA, Elliot C, Lowe SJ, Sopwith W, Kitchin N, et al. Healthcare-associated viral gastroenteritis among children in a large pediatric hospital, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jan;16(1):55–62.
324. Koukou D, Chatzichristou P, Trimis G, Sihanidou T, Skiathitou A-V, Koutouzis EI, et al. Rotavirus Gastroenteritis in a Neonatal Unit of a Greek Tertiary Hospital: Clinical Characteristics and Genotypes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133891.
325. Spackova M, Altmann D, Eckmanns T, Koch J, Krause G. High level of gastrointestinal nosocomial infections in the german surveillance system, 2002–2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1273–8.
326. Marlow R, Muir P, Vipond B, Lyttle M, Trotter C, Finn A. Assessing the impacts of the first year of rotavirus vaccination in the United Kingdom. *Euro Surveill*. 2015;20(48):30077.
327. Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, García García ML, Sánchez-Fauquier A. Nosocomial gastroenteritis and asymptomatic rotavirus and astrovirus infection in hospitalized children. *An Pediatr (Barc)*. 2004 Apr;60(4):337–43.
328. Gutiérrez-Gimeno M V. Gastroenteritis aguda por rotavirus en poblacion infantil ingresada en unidades de lactantes de Valencia. [Internet]. 2009 [cited 2013 Feb 24]. Available from: <http://rodrigo.uv.es/handle/10550/15899>
329. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6(1):130.
330. Usonis V, Ivaskeviciene I, Desselberger U, Rodrigo C, Pediatric ROTavirus European CommiTtee (PROTECT). The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine*. 2012 Jun 29;30(31):4596–605.
331. Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Kosmala A, Zycinska K, Wardyn K. Nosocomial Rotavirus Gastroenterocolitis in Children Hospitalized Primarily Due to Respiratory Infections. In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2013. p. 267–74.

332. Tai I-C, Huang Y-C, Lien R-I, Huang C-G, Tsao K-C, Lin T-Y. Clinical manifestations of a cluster of rotavirus infection in young infants hospitalized in neonatal care units. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012 Feb;45(1):15–21.
333. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S12–21.
334. Bruijning-Verhagen P, Quach C, Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2012 Apr 1;129(4):e1011–9.
335. Puacz E, Cwikła S, Piasecka-Twaróg M. [Analysis of norovirus and rotavirus infections of patients hospitalized in the General Specialist Hospital in Lublin. Retrospective studies]. *Med Dosw Mikrobiol.* 2013;65(1):57–64.
336. Gil-Prieto R, San Martín M, de Andrés AL, Alvaro-Meca A, González A, de Miguel AG. Hospital-acquired rotavirus infections in Spain over a ten-year period (1998-2007). *Hum Vaccin.* 2009 Nov;5(11):748–53.
337. Marinosci A, Doit C, Koehl B, Belhacel K, Mariani Kurkdjian P, Melki I, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis. *Arch Pediatr.* 2016 Nov;23(11):1118–23.
338. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr.* 2006 Oct;149(4):441–7.
339. Rogers M, Weinstock DM, Eagan J, Kiehn T, Armstrong D, Sepkowitz KA. Rotavirus outbreak on a pediatric oncology floor: possible association with toys. *Am J Infect Control.* 2000 Oct;28(5):378–80.
340. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 Jun;154(6):586–93.
341. Marshall J, Botes J, Gorrie G, Boardman C, Gregory J, Griffith J, et al. Rotavirus detection and characterisation in outbreaks of gastroenteritis in aged-care facilities. *J Clin Virol.* 2003 Dec;28(3):331–40.
342. Stefkovicová M, Simurka P, Juracková L, Hudecková H, Mad'ar R. Nosocomial rotaviral gastroenteritis in paediatric departments. *Cent Eur J Public Health.* 2008 Mar;16(1):12–6.
343. Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect.* 2002 Jan;50(1):13–7.
344. Le Roux P, Marshall B, Toutain F, Mary J-F, Pinon G, Briquet E, et al. Nosocomial viral infections in a pediatric service: example of rotaviral gastroenteritis and respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Pediatr.* 2004 Aug;11(8):908–15.
345. Verhagen P, Moore D, Manges A, Quach C. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in a Canadian paediatric hospital: incidence, disease burden and patients affected. *J Hosp Infect.* 2011 Sep;79(1):59–63.
346. Marc E, Biscardi S, Soulier M, Lebon P, Gendrel D. Nosocomial rotavirus infections in a pediatric unit: surveillance during four successive winters. *Med Mal Infect.* 2007 Jan;37(1):61–6.
347. Berner R, Schumacher RF, Hameister S, Forster J. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections--a hospital-based study over 10 y. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Jan;88(426):48–52.

348. Sermet-Gaudelus I, de La Rocque F, Salomon J-L, Lachassine E, Leruez-Ville M, Baujat G, et al. Rotavirus nosocomial infection in pediatric units. A multicentric observation study. *Pathol Biol (Paris)*. 2004 Feb;52(1):4–10.
349. Bentama I, Soussi I, Ghanimi Z, Riane S, Tligui H, Mdaghri Alaoui A, et al. Epidemic of nosocomial infection by rotavirus in a neonatology service. *Rev Med Brux*. 2012;33(6):519–24.
350. Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Szenborn L, Ołdak E. Rotaviruses as a cause of nosocomial infections in Poland--systematic review with metaanalysis of 11 studies. *Przegl Epidemiol*. 2012;66(3):409–15.
351. Suetens C. Healthcare associated infections in Europe: burden and surveillance study. In: *Improving patient safety in Europe*. Annual IPSE meeting; 2006 Nov 16-17; Vienna. Vienna: IPSE; 2006.
352. Rodríguez Cervilla J, Peñalver Barral MD, Curros Novo MC, Pavón Belinchón P, Alonso Alonso C, Fraga JM. Rotavirus: clinical and epidemiological study in hospitalized children under two years of age. *An Esp Pediatr*. 1996 Nov;45(5):499–504.
353. Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, Asensi-Botet F, Hernández-Marco R, Correcher-Medina P, et al. Nosocomial Rotavirus Gastroenteritis in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29(1):23–7.
354. Frühwirth M, Brösl S, Ellemunter H, Moll-Schüler I, Rohwedder A, Mutz I. Distribution of rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among nonhospitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria. *J Clin Microbiol*. 2000 May;38(5):1804–6.
355. Aballéa S, Millier A, Quilici S, Carroll S, Petrou S, Toumi M. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. Taylor & Francis; 2013 Jun;9(6):1272–88.
356. Gervasi G, Capanna A, Mita V, Zaratti L, Franco E. Nosocomial rotavirus infection: An up to date evaluation of European studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep 16;12(9):2413–8.
357. Díez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, Betegón L, Largeron N, Trichard M. Burden of paediatric Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health*. 2010 Dec 10;10(1):469.
358. Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM, Patel MM, Zhou F, et al. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1108–17.
359. Krishnarajah G, Demissie K, Lefebvre P, Gaur S, Sheng Duh M. Clinical and cost burden of rotavirus infection before and after introduction of rotavirus vaccines among commercially and Medicaid insured children in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug 17;10(8):2255–66.
360. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; Instituto de Información Sanitaria. METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE LA HOSPITALIZACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Modelo de indicadores basado en el Registro de Altas (CMBD) documento base. [Internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo, editor. Madrid; 2007. Available from: https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metod_modelo_cmbd_pub.pdf
361. Renau Tomás J, Bort Andreu C, Jorge Renau Tomás Rvdo José M^a Pinazo C. Actualizaciones de los códigos de diagnósticos de la CIE-9-MC. *Papeles Médicos*. 2003;1212(11):25–3425.
362. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Disposición 1235 del BOE núm. 35 de 2015. 2015 [cited 2017 Mar 14]; Available from: http://www.mspsi.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf
363. Wilson SE, Deeks SL, Rosella LC. Importance of ICD-10 coding directive change for acute

- gastroenteritis (unspecified) for rotavirus vaccine impact studies: illustration from a population-based cohort study from Ontario, Canada. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 15;8(1):439.
364. López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, de Miguel AG. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC Public Health*. 2008 Apr 8;8(1):109.
365. Jhung MA, Banerjee SN. Administrative coding data and health care-associated infections. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):949-55.
366. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ [Internet]*. 2009 [cited 2016 Sep 24];339:b2535. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622551>
367. Schmiedeskamp M, Harpe S, Polk R, Oinonen M, Pakyz A. Use of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification codes and medication use data to identify nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Nov;30(11):1070-6.
368. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Bertinato L, Concia E, Cookson B, et al. Considerations for a WHO European strategy on health-care-associated infection, surveillance, and control. *Lancet Infect Dis*. 2005 Apr;5(4):242-50.
369. Ministerio de Sanidad y Consumo. Análisis y desarrollo de los GDR en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid; 1999 [cited 2017 Mar 16]. Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/analisis.pdf>
370. Gómez J, García-Vázquez E, Antonio Puertas J, Ródenas J, Herrero JA, Albaladejo C, et al. Valoración clinicoeconómica de un servicio de medicina interna-infecciosas en un hospital general universitario (2005-6). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Feb;27(2):70-4.
371. Kanerva M, Ollgren J, Lyytikäinen O. Interhospital differences and case-mix in a nationwide prevalence survey. *J Hosp Infect*. 2010 Oct;76(2):135-8.
372. Kanerva M, Ollgren J, Lyytikäinen O, Agthe N, Mottonen T, Kauppinen M, et al. Benchmarking antibiotic use in Finnish acute care hospitals using patient case-mix adjustment. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov 1;66(11):2651-4.
373. Palmieri F, Alberici F, Deales A, Furneri G, Menichetti F, Orchi N, et al. Early discharge of infectious disease patients: an opportunity or extra cost for the Italian Healthcare System? *Infez Med*. 2013 Dec;21(4):270-8.
374. Serrais J, Mallolas J, Ribas J. Direct pharmaceutical costs, diagnostic related groups and CD4 cell count in hospitalized HIV-infected patients. *Med Clin (Barc)*. 1997 Sep 27;109(10):361-3.
375. Mannocci A, La Torre G, Chiaradia G, De Waure C, Mainelli MT, Cernigliaro A, et al. Epidemiology and direct medical costs of human leishmaniasis in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2007 Mar;48(1):27-36.
376. Sabbatani S, Baldi E, Manfredi R, Chiodo F. Admission of foreign citizens to the general teaching hospital of Bologna, northeastern Italy: an epidemiological and clinical survey. *Braz J Infect Dis*. 2006 Apr;10(2):66-77.
377. O'Brien MA, Rojas-Farreras S, Lee H-C, Lin L-H, Lin C-C, Hoang P Le, et al. Family impact of Rotavirus Gastroenteritis in Taiwan and Vietnam: an Ethnographic Study. *BMC Infect Dis*. 2015 Dec 23;15(1):240.
378. Van der Wielen M, Giaquinto C, Gothefors L, Huelsse C, Huet F, Littmann M, et al. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC Fam Pract*. 2010 Mar 15;11(1):22.

379. Álvarez Aldeán J, Aristegui J, López-Belmonte JL, Pedrós M, Sicilia JG. Economic and psychosocial Impact of rotavirus infection in Spain: A literature review. *Vaccine*. 2014 Jun;32(30):3740–51.
380. Marsella M, Raimondi L, Bergamini M, Sprocati M, Bigi E, De Sanctis V, et al. Epidemiology of rotavirus-associated hospital admissions in the province of Ferrara, Italy. *Eur J Pediatr*. 2009 Dec 3;168(12):1423–7.
381. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M. Costs of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007 May;195(s1):S36–44.
382. Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr*. 2008 May 25;167(5):549–55.
383. Lara, N; Paricio Talayero, JM ; Martín Sobrino M. Coste social y asistencial de la gastroenteritis pediátrica por rotavirus en España Cost of paediatric rotavirus gastroenteritis management in Spain. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67(6):267–73.
384. Harrington M, Butler K, Cafferkey M. Rotavirus infection in hospitalised children: incidence and impact on healthcare resources. *Ir J Med Sci*. 172(1):33–6.
385. Martínón-Torres F, Bouzón-Alejandro M, López-Sousa M, Redondo-Collazo L, Almeida-Agudín S, Astorgano-Fernández C, et al. An estimation of indirect costs caused by acute rotavirus gastroenteritis in a Galician area, Spain. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):337–9.
386. Bouzón-Alejandro M, Redondo-Collazo L, Sánchez-Lastres JM, Martínón-Torres N, Martínón-Sánchez JM, Martínón-Torres F, et al. Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study. *BMC Pediatr*. 2011 Dec 14;11(1):81.
387. Arístegui J, Ferrer J, Salamanca I, Garrote E, Partidas A, San-Martin M, et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in children less than 3 years of age in Spain. *BMC Infect Dis*. 2016 Oct;16(1):549.
388. Flem E, Vainio K, Døllner H, Midgaard C, Bosse FJ, Rognlien A-GW, et al. Rotavirus gastroenteritis in Norway: Analysis of prospective surveillance and hospital registry data. *Scand J Infect Dis*. 2009 Jan 15;41(10):753–9.
389. Le Saux N, Bettinger JA, Halperin SA, Vaudry W, Scheifele DW. Substantial Morbidity for Hospitalized Children With Community-Acquired Rotavirus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Sep;29(9):879–82.
390. Mast TC, Walter EB, Bulotsky M, Khawaja SS, DiStefano DJ, Sandquist MK, et al. Burden of childhood rotavirus disease on health systems in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Feb;29(2):e19–25.
391. Pockett RD, Campbell D, Carroll S, Rajoriya F, Adlard N. A comparison of healthcare resource use for rotavirus and RSV between vulnerable children with co-morbidities and healthy children: a case control study. *J Med Econ*. 2013 Apr 22;16(4):560–5.
392. Hartwig S, Uhari M, Renko M, Bertet P, Hemming M, Vesikari T. Hospital bed occupancy for rotavirus and all cause acute gastroenteritis in two Finnish hospitals before and after the implementation of the national rotavirus vaccination program with RotaTeq®. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 11;14:632.
393. Standaert B, Strens D, Li X, Schecroun N, Raes M. The Sustained Rotavirus Vaccination Impact on Nosocomial Infection, Duration of Hospital Stay, and Age: The RotaBIS Study (2005–2012). *Infect Dis Ther*. 2016 Dec 6;5(4):509–24.
394. Desai R, Curns AT, Steiner CA, Tate JE, Patel MM, Parashar UD. All-Cause Gastroenteritis and

- Rotavirus-Coded Hospitalizations Among US Children, 2000-2009. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 15;55(4):e28-34.
395. Kilgore A, Donauer S, Edwards KM, Weinberg GA, Payne DC, Szilagyi PG, et al. Rotavirus-associated hospitalization and emergency department costs and rotavirus vaccine program impact. *Vaccine*. 2013 Aug;31(38):4164-71.
396. Reyes JF, Wood JG, Beutels P, Macartney K, McIntyre P, Menzies R, et al. Beyond expectations: Post-implementation data shows rotavirus vaccination is likely cost-saving in Australia. *Vaccine*. 2017 Jan 5;35(2):345-52.
397. Karmann A, Jurack A, Lukas D. Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data. *Eur J Heal Econ*. 2015 Sep 19;16(7):719-31.
398. Syriopoulou V, Kafetzis D, Theodoridou M, Syrogiannopoulos GA, Mantagos S, Trimis G, et al. Evaluation of potential medical and economic benefits of universal rotavirus vaccination in Greece. *Acta Paediatr*. 2011 May;100(5):732-9.
399. Knoll S, Mair C, Benter U, Vouk K, Standaert B. Will vaccination against rotavirus infection with RIX4414 be cost-saving in Germany? *Health Econ Rev*. 2013 Nov 18;3(1):27.
400. Guarducci S, Lorini C, Balli M, Donzellini M, Filidei P, Mugnaini E, et al. Budget impact analysis of universal rotavirus vaccination in the Local Health Unit 11 Empoli, Tuscany, Italy. *J Prev Med Hyg*. 2015 Aug 5;56(2):E66-71.
401. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de las infecciones por rotavirus en España. Años 1999-2009. Madrid; 2010.
402. Kirkwood CD. Genetic and antigenic diversity of human rotaviruses: potential impact on vaccination programs. *J Infect Dis*. 2010 Sep 1;202 Suppl(S1):S43-8.
403. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med*. 2012 Jan;13(68):85-97.
404. Panozzo CA, Becker-Dreps S, Pate V, Weber DJ, Jonsson Funk M, Stürmer T, et al. Direct, indirect, total, and overall effectiveness of the rotavirus vaccines for the prevention of gastroenteritis hospitalizations in privately insured US children, 2007-2010. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 1;179(7):895-909.
405. Chang W-C, Yen C, Wu F-T, Huang Y-C, Lin J-S, Huang F-C, et al. Effectiveness of 2 rotavirus vaccines against rotavirus disease in Taiwanese infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Mar;33(3):e81-6.
406. García-Basteiro AL, Bosch A, Sicuri E, Bayas JM, Trilla A, Hayes EB. Hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Catalonia, Spain, 2003-2008. *BMC Res Notes*. 2011 Oct 20;4(1):429.
407. Parez N, Mory O, Pozzetto B, Garbag-Chenon A, Pillet S, Texier N, et al. [Impact of Rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization or presenting to emergency room among children less than 5 years in France]. *Pathol Biol (Paris)*. 2012 Oct;60(5):275-81.
408. Standaert B, Gomez JA, Raes M, Debrus S, Velázquez FR, Postma MJ. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. Dowdy DW, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 18 [cited 2017 Mar 22];8(1):e53864. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3548809>
409. PAHO; WHO. Epidemiological Surveillance of Diarrheal Diseases Due to Rotavirus - Field Guide. [Internet]. Scientific and Technical Publication No. 623. 2010 [cited 2013 Oct 23]. Available from: http://new.paho.org/hq/dmdocu%0Aments/2010/FieldGuide_Rotavirus_1stEd_e.pdf
410. Yen C, Tate JE, Wenk JD, Harris JM, Parashar UD. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics*. 2011 Jan 1;127(1):e9-15.

411. Plosker GL. Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1165–88.
412. Jayasinghe S, Macartney K. Estimating rotavirus gastroenteritis hospitalisations by using hospital episode statistics before and after the introduction of rotavirus vaccine in Australia. *Vaccine*. 2013 Jan 30;31(6):967–72.
413. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine*. 2004 Jun 2;22(17-18):2221–5.
414. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics*. 2014 Jul 1;134(1):15–23.
415. Curns AT, Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1 Suppl):S54–5.
416. Abraira V. Errores en las mediciones y clasificaciones clínicas: precisión y validez [Internet]. [cited 2012 Dec 29]. Available from: http://www.hrc.es/bioest/Intro_errores.html
417. Buettcher M, Heininger U. Prospective surveillance of nosocomial viral infections during and after hospitalization at a university children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Oct;29(10):950–6.
418. Borrows CL, Turner PC. Seasonal screening for viral gastroenteritis in young children and elderly hospitalized patients: is it worthwhile? *J Hosp Infect*. 2014 Jun;87(2):98–102.
419. Goto M, Ohl ME, Schweizer ML, Perencevich EN, M. G, M.E. O, et al. Accuracy of administrative code data for the surveillance of healthcare-associated infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. M. Goto, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA 52242, United States; 2014 Mar [cited 2014 Dec 19];58(5):688–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24218103>
420. Trybou J, Spaepen E, Vermeulen B, Porrez L, Annemans L. HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS IN BELGIAN ACUTE-CARE HOSPITALS: FINANCIAL BURDEN OF DISEASE AND POTENTIAL COST SAVINGS. *Acta Clin Belg*. 2013 May;68(3):199–205.
421. Márquez Cid M, Valera Niñirola I, Chirlaque López MD, Tortosa Martínez J, Párraga Sánchez E, Navarro Sánchez C. [Validation of colorectal cancer diagnostic codes in a hospital administration data set]. *Gac Sanit*. 20(4):266–72.
422. López Izquierdo R, Asensio Villahoz P, Vicente Vírseda JA, González Manzano I, Udaondo Cascante MA. Tuberculosis pathology attended in emergency through the analysis of the hospital discharges MBDS in the West Valladolid Area, Spain (2002-2006). *Rev Esp Salud Publica*. 83(2):279–90.
423. Merino-Peralta A. VALIDEZ DEL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (CMBD) COMO FUENTE DE INFORMACIÓN PARA DETECTAR FACTORES DE RIESGO Y EFECTOS ADVERSOS POSTOPERATORIOS Directores del Trabajo. Universidad Pública de Navarra; 2012.
424. Ramalle-Gomara E, Ruiz E, Serrano M, Bartulos M, Gonzalez M-A, Matute B. Validity of Discharge Diagnoses in the Surveillance of Stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):185–8.
425. Ribera A, Marsal JR, Ferreira-González I, Cascant P, Pons JM V, Mitjavila F, et al. Predicting in-hospital mortality with coronary bypass surgery using hospital discharge data: comparison with a prospective observational study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Aug;61(8):843–52.
426. Pérez-Schael I. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología. *Rev la Soc Venez Microbiol. Sociedad Venezolana de Microbiología*; 2011;31(2):104–11.

427. Waisbourd-Zinman O, Ben-Ziony S, Solter E, Chodick G, Ashkenazi S, Livni G. The percentage of nosocomial-related out of total hospitalizations for rotavirus gastroenteritis and its association with hand hygiene compliance. *Am J Infect Control*. 2011 Mar;39(2):166–8.
428. Freedman SB, Eltorkey M, Gorelick M, Pediatric Emergency Research Canada Gastroenteritis Study Group. Evaluation of a gastroenteritis severity score for use in outpatient settings. *Pediatrics*. 2010 Jun 1;125(6):e1278–85.
429. Valentini D, Vittucci AC, Grandin A, Tozzi AE, Russo C, Onori M, et al. Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul 31;32(7):909–15.
430. Singendonk MMJ, Rommel N, Omari TI, Benninga MA, van Wijk MP. Upper gastrointestinal motility: prenatal development and problems in infancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep 3;11(9):545–55.
431. Therapeutic Goods Administration. Document of Rotateq® product information, September 2008.
432. Calle JE, Saturno PJ, Parra P, Rodenas J, Pérez MJ, Eustaquio FS, et al. Quality of the information contained in the minimum basic data set: results from an evaluation in eight hospitals. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(11):1073–80.
433. Redondo-González O. Validity and reliability of the minimum basic data set in estimating nosocomial acute gastroenteritis caused by rotavirus. *Rev Esp Enferm Dig [Internet]*. 2015 Mar [cited 2015 Apr 1];107(3):152–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733039>
434. Bruijning-Verhagen P, Mangen M-JJ, Felderhof M, Hartwig NG, van Houten M, Winkel L, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med*. 2013 Apr 26;11(1):112.
435. Reimerink J, Stelma F, Rockx B, Brouwer D, Stobberingh E, van Ree R, et al. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants. *Clin Exp Allergy*. 2009 Feb;39(2):254–60.
436. Lindenauer PK, Lagu T, Shieh M-S, Pekow PS, Rothberg MB. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. *JAMA*. 2012 Apr 4;307(13):1405–13.
437. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. 2014 Apr;68(4):363–71.
438. Atkins KE, Shim E, Pitzer VE, Galvani AP. Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales. *Vaccine [Internet]*. 2012 Jan 11 [cited 2017 Mar 29];30(3):552–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133508>
439. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine [Internet]*. 2009 Jun 19 [cited 2017 Mar 29];27(30):4025–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09005738>
440. Marocco A, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lopalco PL, Marchetti F, et al. Hospitalisation associated with Rotavirus gastroenteritis in Italy, 2001-2003, evaluated by means of ICD9-CM diagnostic codes. *Ig Sanita Pubbl*. 62(2):215–44.
441. Rivero A. Analysis and Development of the GDRs in the National Health System. Madrid; 1999.
442. Arteaga-Rodríguez A, Carrasco-Garrido P, de Andrés AL, de Miguel AG, Santos J, Jiménez-García R. Changes in the epidemiology of hepatitis A in Spain (2005–2008): trends of acute hepatitis A hospitalizations, comorbidities, and costs associated with the hospitalization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;22(11):1284–9.

443. Pérez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Bachiller Luque MR, de Lejarazu RO, et al. Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Infez Med.* 2011 Sep;19(3):166–75.
444. Schielke A, Rosner BM, Stark K. Epidemiology of campylobacteriosis in Germany - insights from 10 years of surveillance. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 15;14(1):30.
445. Maraki S, Ladomenou F, Samonis G, Galanakis E. Long-term trends in the epidemiology and resistance of childhood bacterial enteropathogens in Crete. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Aug 30;31(8):1889–94.
446. Wolak Z, Wałaszek MZ, Dobroś W. Incidence of healthcare-associated gastroenteritis in children hospitalized on paediatric ward in provincial hospital in 2007-2013. *Przegl Epidemiol.* 2015;69(1):33–9, 139–42.
447. Li LL, Liu N, Humphries EM, Yu JM, Li S, Lindsay BR, et al. Aetiology of diarrhoeal disease and evaluation of viral-bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Apr;22(4):381.e9–381.e16.
448. Hsu VP, Staat MA, Roberts N, Thieman C, Bernstein DI, Bresee J, et al. Use of active surveillance to validate international classification of diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics.* 2005 Jan;115(1):78–82.
449. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159–74.
450. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2016 Dec 26];58(10):982–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435605001629>
451. Simel DL, Bossuyt PMM. Differences between univariate and bivariate models for summarizing diagnostic accuracy may not be large. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2009;62(12):1292–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.02.007>
452. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol.* 2003 Nov;56(11):1129–35.
453. van Mourik MSM, van Duijn PJ, Moons KGM, Bonten MJM, Lee GM. Accuracy of administrative data for surveillance of healthcare-associated infections: a systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008424.
454. Sherman ER, Heydon KH, St John KH, Tetzner E, Rettig SL, Alexander SK, et al. Administrative data fail to accurately identify cases of healthcare-associated infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Apr;27(4):332–7.
455. Stone PW, Horan TC, Shih H-C, Mooney-Kane C, Larson E, P.W. S, et al. Comparisons of health care-associated infections identification using two mechanisms for public reporting. *Am J Infect Control* [Internet]. P.W. Stone, Columbia University School of Nursing, New York, NY, United States; 2007;35(3):145–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46551332>
456. Klompas M, Yokoe DS. Automated surveillance of health Care-Associated infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. Infection Control Department, Channing Laboratory, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States; 2009;48(9):1268–75. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-65549135752&partnerID=40&md5=9c2d8f0e82467e9900489c7c425b3ef1>
457. Julian KG, Brumbach AM, Chicora MK, Houlihan C, Riddle AM, Umberger T, et al. First year of mandatory reporting of healthcare-associated infections, Pennsylvania: An infection control-chart

- abstractor collaboration. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, United States; 2006;27(9):926–30. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33748996823&partnerID=40&md5=016828220da1c6b6bd9b4905f56dde81>
458. Stevenson KB, Khan Y, Dickman J, Gillenwater T, Kulich P, Myers C, et al. Administrative coding data, compared with CDC/NHSN criteria, are poor indicators of health care-associated infections. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008 Apr [cited 2015 Mar 20];36(3):155–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371510>
459. Drees M, Hausman S, Rogers A, Freeman L, Wroten K. Underestimating the impact of ventilator-associated pneumonia by use of surveillance data. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. Christiana Care Health System, Wilmington, DE, United States; 2010;31(6):650–2. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77952119325&partnerID=40&md5=7ecceb119235d446526b386f51255e0b>
460. Stamm AM, Bettacchi CJ. A comparison of 3 metrics to identify health care-associated infections. *Am J Infect Control* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Mar 9];40(8):688–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727246>
461. Cevasco M, Borzecki AM, McClusky DA, Chen Q, Shin MH, Itani KMF, et al. Positive Predictive Value of the AHRQ Patient Safety Indicator “Postoperative Wound Dehiscence.” *J Am Coll Surg*. 2011 Jun;212(6):962–7.
462. Yokoe DS, Khan Y, Olsen MA, Hooper DC, Greenbaum M, Vostok J, et al. Enhanced surgical site infection surveillance following hysterectomy, vascular, and colorectal surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. Channing Laboratory and Infectious Diseases Division, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States, United States; 2012 Aug;33(8):768–73. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84863758684&partnerID=40&md5=0d38765c76d45c1d310ff1347a43b8ad>
463. Bahl V, Thompson MA, Kau T-Y, Hu HM, Campbell Jr. DA. Do the AHRQ patient safety indicators flag conditions that are present at the time of hospital admission? *Med Care* [Internet]. Office of Clinical Affairs, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, United States; 2008;46(5):516–22. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-42549089064&partnerID=40&md5=9d746bcf6e8f1d82cb8d68df68a0b186>
464. Topaz M, Shafran-Topaz L, Bowles KH. ICD-9 to ICD-10: evolution, revolution, and current debates in the United States. *Perspect Health Inf Manag*. 2013;10:1d.
465. Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res*. 2008 Aug;43(4):1424–41.
466. Alcalá Hernández, L; Martín Arriaza MMRANBJ. Microbiological diagnosis of *Clostridium difficile* infection. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia53.pdf>
467. Iezzoni LI. Reasons for risk adjustment. In: Iezzoni LI, editor. *Risk adjustment for measuring health care outcomes*. 4. Chicago, Illinois: Health Administration Press; 2013. 1-14 p.
468. Hebden JN. Rationale for accuracy and consistency in applying standardized definitions for surveillance of health care-associated infections. *Am J Infect Control*. 2012 Jun;40(5 Suppl):S29–31.
469. Booth A, Sutton A, Papaioannou D. Systematic approaches to a successful literature review. Second. Steele M, editor. London: Sage Publications, Inc, Thousand Oaks, CA; 2012.

TABLAS Y FIGURAS

RELACIÓN DE TABLAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

Tabla 1. Escalas de Vesikari y Clark para definir la diarrea grave. Tomado de: Givon-Lavi et al. 2008 (74)

Tabla 2: Principales características de las 2 vacunas frente al rotavirus. Tomado de: Manual de Vacunas en línea de la AEP <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35> (acceso: 16 agosto 2016)

Tabla 3. Países europeos con recomendaciones para la vacunación frente al RV. Adaptado de: Rodrigo et al. 2008 (199)

Tabla 4: Efectividad de las vacunas frente al RV en Europa. Tomado de: Karafillakis et al. 2015 (260)

Tabla 5. Características clínicas de los niños con GEA: todos, RV+, RV-. Tomado de: Arístegui et al. 2016 (302).

Tabla 6. Tasa de incidencia de GEANOR en Europa tras introducirse las nuevas vacunas. Tomado de: Gervasi G et al. 2016 (356)

Tabla 7. Impacto económico de las GEAR en Europa (Estudios europeos publicados desde enero de 2000 hasta noviembre de 2012). Tomado de: Álvarez Aldeán et al. 2014 (379)

RELACIÓN DE FIGURAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

Figura 1: Tasa de mortalidad (por 105 muertes infantiles) mundial debida a la enfermedad por rotavirus. Tomado y traducido de: WHO/IVB database, 193 WHO Member States. Data as of July 2009.

Figura 2: Representación esquemática del virión rotavirus. Adaptado de: Cunliffe et al. 2002 (16)

Figura 3: Países financiados por la Alianza GAVI para la vacunación contra rotavirus. Tomado y traducido de: Program for Appropriate Technology in Health (PATH) <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-vaccines/> (Acceso: 2 septiembre 2016).

Figura 4: Estados miembros de la OMS que reportaron datos a la Red Mundial de Vigilancia de Rotavirus: enero-diciembre 2013. Tomado y traducido de: WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network, October 2014. Map production: Immunization Vaccines and Biologicals, World Health Organization. Updated: 27 January 2015 (194)

Figura 5: Incorporación de la vacuna frente al rotavirus en el calendario nacional de 2016 por regiones de la OMS: 81 países. Tomado y traducido de: Program for Appropriate Technology in Health (PATH) <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-vaccines/> (Acceso: 2 septiembre 2016).

Figura 6. Eficacia de la vacunación frente al RV comparado con placebo (frente a la hospitalización, la GEAR grave, la GEAR de cualquier severidad y cualquier GEA), después de 2 años de seguimiento en ensayos clínicos randomizados, reportada como RR (Modelo de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel). Tomado y traducido de: Koch et al. 2013 (175)

Figura 7: Descenso mantenido en la detección de rotavirus después de la introducción de la vacuna frente al rotavirus en Reino Unido 2009-2016 (semanas 18-21). Tomado y traducido de: GOV.UK.. Public Health England monthly national norovirus and rotavirus report. 08 Jun 2016. (258)

<https://www.gov.uk/government/statistics/announcements/national-norovirus-and-rotavirus-weekly-report-data-up-to-08-june-2016>

Figura 8. Disminución de incidencia de GEAR en EE. UU. tras la introducción de las nuevas vacunas. Duración de la temporada de rotavirus y picos de actividad máxima por años (etapa prevacunal 2000-2006 y posvacunal 2007-2014). Datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos del CDC (NREVSS). Estados Unidos, 2000-2014. Tomado y traducido de: Aliabadi et al. 2015 (299)

“Have patience. All things are difficult before they become easy”

(Saadi Shirazi)

