



ANÁLISIS COSTE-UTILIDAD DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL FRENTE AL ROTAVIRUS EN ESPAÑA



**Instituto
de Salud
Carlos III**

Ministerio de Ciencia e Innovación

A|e *Agencia de Evaluación
I|S de Tecnologías Sanitarias*

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

Avda. Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4

28029 MADRID (ESPAÑA)

Tels.: 91 822 20 05

Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

http://www.mpt.gob.es/es/publicaciones/catalogo_general.html

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

<http://publicaciones.iscii.es/unit.jsp?unitId=aets>



EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O. on line: 477-11-090-9

N.I.P.O. para libro electrónico: 477-11-089-6

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.

Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dirección de la AETS

Antonio Sarría Santamera

Autores

Iñaki Imaz Iglesia

Ana María Cornejo Gutiérrez

Beltrán Rubio González

Jesús González Enríquez

Revisión externa:

Rosa Cano Portero

Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII

Olga Redondo González

Hospital Universitario de Guadalajara

Edición, maquetación y difusión

Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Investigación

IMAZ IGLESIA I, CORNEJO GUTIÉRREZ A M.º, 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. Diciembre de 2011

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INHATA STRUCTURED SUMMARY.....	7
III.	LISTADO DE ABREVIATURAS	9
IV.	ÍNDICE DE TABLAS	10
V.	ÍNDICE DE FIGURAS	11
VI.	INTRODUCCIÓN	12
	A. Gastroenteritis por rotavirus.....	12
	B. Vacunación frente al rotavirus.....	14
	C. Justificación del estudio	15
VII.	OBJETIVOS	17
	A. Objetivo general	17
	B. Objetivos específicos	17
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	18
	A. Modelo y población	18
	B. Probabilidades consideradas en el modelo.....	19
	1. Eficacia de la vacunación.....	20
	2. Costes	21
	3. Utilidades	22
	C. Análisis.....	22
IX.	RESULTADOS.....	24
	A. Análisis del caso base.....	24
	B. Análisis de sensibilidad.....	25
X.	DISCUSIÓN.....	27
XI.	CONCLUSIONES	30
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de gastroenteritis grave en la infancia a nivel mundial. En España produce un elevado impacto en las familias y en la sociedad española. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha autorizado la distribución y venta de la vacuna RotaTeq® aunque no se ha incluido en los calendarios de vacunación infantil españoles.

OBJETIVOS

- Analizar el coste-utilidad de introducir la vacunación infantil universal con RotaTeq® en España frente al escenario de no vacunación.
- Evaluar el efecto que sobre la relación coste-utilidad incremental tienen la eficacia vacunal y el precio de la vacuna.

MÉTODOS

Análisis coste-utilidad desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud utilizando un modelo de Markov de cohortes determinístico estático. El modelo se ha basado en los datos de infección adquirida en la comunidad, excluyendo las infecciones nosocomiales. No se ha considerado la inmunidad de grupo ni la pérdida progresiva de la eficacia de la vacunación a lo largo del tiempo debido a limitaciones en los datos disponibles. Para el cálculo de las utilidades se ha considerado el efecto sobre los niños y sobre los padres.

Se ha considerado el precio de venta de laboratorio de RotaTeq® en agosto de 2011 (44,5 € una dosis). Entre los costes directos sanitarios se han incluido consultas en atención primaria, urgencias, consulta telefónica, medicación, visitas domiciliarias, procedimientos diagnósticos y hospitalización. Se han incluido costes directos no sanitarios (transporte, pañales extra, gastos en cuidado infantil). Se han considerado asimismo los días de trabajo perdidos por padres o cuidadores menores de 65 años de edad como costes indirectos. Todos los costes fueron actualizados a valores en euros para el año 2011.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante sobre las variables eficacia de la vacunación y precio de las vacunas. Se ha adoptado una tasa de descuento anual del 3% para costes y resultados en salud.

RESULTADOS

La introducción de la vacunación universal frente al rotavirus con RotaTeq® supondría un incremento presupuestario anual medio de 10,43 millones de euros desde el punto de vista del Sistema de Salud y de 7,83 millones de euros desde el punto de vista social en comparación con la estrategia de “no vacunación”.

Conseguir un año de vida ajustado por calidad (AVAC) adicional medio por niño con la vacunación universal con RotaTeq® costaría 280.338 € desde la perspectiva del

Sistema de Salud y 210.167 € desde la perspectiva social. El aumento de la eficacia desde el nivel medio (74%) hasta el nivel superior (80%) del intervalo de confianza proporcionado por los estudios clínicos disponibles disminuye la razón coste-utilidad incremental hasta 176.579 €/AVAC desde la perspectiva social. Si el precio de venta de laboratorio de RotaTeq® se redujera a la mitad (22 €) se obtendría una razón coste-utilidad incremental de 40.140 €/AVAC desde la perspectiva social.

CONCLUSIONES

Con los parámetros introducidos en el modelo y las asunciones realizadas, la vacunación universal infantil mediante tres dosis de RotaTeq® no sería eficiente en España. Una reducción a la mitad del precio de la vacuna podría hacer que la vacunación universal fuera eficiente. Sin embargo, el incremento de la eficacia vacunal dentro de los niveles publicados en la literatura científica no modificaría de forma relevante los resultados de eficiencia encontrados.

Palabras clave:

Infecciones por rotavirus, gastroenteritis, vacunas para rotavirus, economía de la salud, evaluación de tecnologías sanitarias.

II. INHATA STRUCTURED SUMMARY

COST-UTILITY ANALYSIS OF THE INTRODUCTION OF UNIVERSAL INFANT ROTAVIRUS VACCINATION IN SPAIN

Author(s): Imaz I, Cornejo AM, Rubio B, González-Enríquez J. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Imaz I. **Date:** December 2011. **Pages:** 33 **References:** 55 **Price:** Free on-line version. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes **NIPO on line:** 477-11-090-9 and 477-11-089-6. **Technologies:** Rotavirus vaccination, RotaTeq®. **MeSH keywords:** Rotavirus infection, Rotavirus vaccination, gastroenteritis, medical economics, cost-effectiveness analysis, health technology assessment.

Purpose of assessment: Rotavirus is the major cause of severe gastroenteritis in children worldwide. The impact on Spanish families and society is high. The Spanish Agency for Medicines and Health Products has authorized the marketing and distribution of RotaTeq® but it has not been included in the Spanish universal vaccination programmes.

Objective:

- To evaluate cost-utility of the introduction of universal infant rotavirus vaccination using RotaTeq® compared to no vaccination in Spain.
- To assess effect that efficacy and price of the vaccine have on the incremental cost-utility ratio.

Methodology-Data Sources: Cost-utility analysis based on a static deterministic Markov cohort model adopting both the Spanish National Health System (SNHS) and the societal perspective. Infection incidence data were based only on community-acquired infections excluding nosocomial ones. We assumed no herd immunity and no-waning vaccination efficacy during the five years of the model. We took into account loss of quality of life for children and their parents.

September 2011 prices for RotaTeq® were included in the base-case analysis (44.5 € per dose). We included the following direct medical costs: General practitioner visits, emergency visits, telephone consultations, medication, home assistance, diagnostic and therapeutic procedures during hospitalization. The following direct non-medical costs were included: caregiver expenses, extra nappies, transport. The following indirect costs were included: The lost working days by parents or caregivers under the age of 65 were also included.

A one-way sensitivity analysis on vaccination efficacy and prices of vaccines was conducted. Discount rates adopted were 3% both for costs and outcomes. All costs were expressed in 2011 euros.

Content of the Report/Results: To introduce rotavirus vaccination using RotaTeq® in the Spanish universal infant vaccination programme would increase the annual budget in 10.43 millions euro from the SNHS perspective and in 7.83 millions euro from the societal perspective in comparison with “no vaccination”.

Compared with no vaccination, to gain an additional quality adjusted life year (QALY) with universal vaccination with RotaTeq[®] would cost on average 280,338 € from the SNHS perspective and 210,167 € from the societal perspective. Also from the societal perspective, an increase in the vaccination efficacy from the average (74%) to the upper confidence interval found in the available clinical studies (80%) decreased incremental cost-utility ratio to 176,579 €/QALY. A decrease of laboratory prices of RotaTeq[®] by half would decrease incremental cost-utility ratio to 40,140 €/QALY, taking into account the societal perspective.

Conclusions: Based on assumptions and parameters included in the model, the introduction of universal infant rotavirus vaccination using RotaTeq[®] in Spain would not be efficient. A vaccine price reduction by half could do efficient such a programme. However, increases of vaccine efficacy based on the reported data would not significantly modify the efficiency results.

Keywords: Rotavirus infection, Rotavirus vaccination, gastroenteritis, medical economics, health technology assessment.

III. LISTADO DE ABREVIATURAS

AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AVAC:	Años de Vida Ajustados por Calidad
FES:	Estudio Finlandés de Extensión
GEA:	Gastroenteritis Aguda
IC:	Intervalo de confianza
NICE:	National Institute for Clinical Excellence
Pr:	Probabilidades
QALY:	Quality Adjusted Life Year
REST:	Rotavirus Efficacy and Safety Trial
REVEAL:	Rotavirus gastroenteritis Epidemiology and Viral types in Europe Accounting for Losses in public health and society study
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SNHS:	Spanish National Health System
RCUI:	Razón Coste-Utilidad Incremental

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia anual de GEA por rotavirus según grupo de edad para España proporcionados por el Estudio REVEAL	19
Tabla 2. Probabilidades (Pr) de transición en relación con la mortalidad, asistencia sanitaria y eventos relacionados con la infección por rotavirus.....	20
Tabla 3. Costes relacionados con la infección por rotavirus en España en euros para el año 2011 según la perspectiva considerada.....	22
Tabla 4. Relación coste-utilidad de la introducción de la vacunación frente al rotavirus en España frente a la no vacunación, teniendo en cuenta las asunciones del caso base	24

V. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de estados del Modelo de Markov adoptado..	18
Figura 2. Análisis de sensibilidad según la eficacia vacunal	25
Figura 3. Análisis de sensibilidad según el precio de la vacuna	26

VI. INTRODUCCIÓN

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de GEA grave en la infancia a nivel mundial¹, causando alrededor de medio millón de muertes al año en niños menores de cinco años. Más del 80% de las muertes tienen lugar en países en desarrollo debido a factores asociados como la malnutrición, infecciones concomitantes y falta de recursos sanitarios².

Sin embargo, la incidencia de GEA por rotavirus es similar en los países desarrollados y los países en vías de desarrollo, indicando que las mejoras en las condiciones de higiene y sanitarias tienen escaso efecto sobre la transmisibilidad del virus.

El rotavirus infecta prácticamente a todos los niños en los primeros cinco años de vida (se ha estimado que afecta a un 95%³). En los países desarrollados produce una baja mortalidad, pero una alta morbilidad, ocasionando un elevado número de consultas en Atención Primaria y servicios de Urgencia y de hospitalizaciones. En la Unión Europea se producen anualmente 72.000-77.000 hospitalizaciones por rotavirus, con un coste medio de 1.417 € por caso. Se estima que un 21 % corresponden a infecciones nosocomiales⁴. En España se ha descrito una tasa de 1,35 hospitalizaciones por 1.000 niños menores de cinco años, con un coste de casi 7 millones de euros en el año 2005⁵.

Además de los costes directos sanitarios, los costes indirectos en pérdidas de días de trabajo de los padres y otros gastos ocasionados significan un alto porcentaje de los costes totales ocasionados por la enfermedad. La importante carga de la enfermedad y su impacto económico y social, justifican el interés de establecer un programa de vacunación frente al rotavirus.

A. GASTROENTERITIS POR ROTAVIRUS

Los rotavirus son virus de doble cadena de RNA segmentada, icosaédricos de 70 nm, pertenecientes a la familia Reoviridae. Se han descrito 7 grupos antigénicos (del A al G). La mayoría de los patógenos humanos pertenecen a los serogrupos A, B y C, siendo el grupo A el más importante y la primera causa de GEA deshidratante en niños. VP7 y VP4 son proteínas estructurales de la cápside externa. Estas dos proteínas definen el serotipo y son importantes para el desarrollo de las vacunas porque son las dianas para los anticuerpos neutralizantes que proporcionan la inmunidad. La VP7 determina los serotipos G. La VP4 determina los serotipos P⁶. Los serotipos más frecuentemente asociados con GEA son G1, G2, G3, G4 y G9. G1 es el más prevalente en Norteamérica, Australia y Europa, causando el 70% de las infecciones³. Aunque no son considerados patógenos de adultos, pueden serlo por contacto íntimo con niños infectados, exposición a agua contaminada, viajes y de forma epidémica en poblaciones geriátricas⁷.

La transmisión de la enfermedad es por vía fecal-oral, a través de contacto próximo y de superficies contaminadas. La transmisión a través de agua o comida

contaminada es rara. Los virus se eliminan en altas concentraciones en las heces del niño infectado unos días antes y después de los síntomas clínicos contribuyendo a la alta transmisibilidad. La diseminación es frecuente dentro de la familia, pero las infecciones en adultos son frecuentemente asintomáticas por inmunidad producida por previa exposición al virus⁸.

La enfermedad comienza abruptamente tras un período de incubación de 1 a 3 días. Los síntomas son inespecíficos y similares a otras GEA, cursando con fiebre, vómitos y diarrea, con una duración de tres a siete días. El espectro clínico de la enfermedad varía desde casos asintomáticos, diarrea leve y autolimitada, a diarrea grave con vómitos y fiebre que puede producir deshidratación con desequilibrio electrolítico, shock y muerte. La GEA por rotavirus suele presentar síntomas más severos que la producida por otros agentes etiológicos. Supone un 30-50 % de todas las hospitalizaciones por GEA y puede alcanzar un 70% durante los meses de invierno. La incidencia máxima se produce en lactantes y niños pequeños, entre los 6 y los 24 meses⁹.

La gravedad de la infección depende de la edad. La primera infección después de los tres meses de edad es generalmente la más severa, presentando un mayor riesgo de deshidratación entre los 3 y 35 meses. La infección en niños menores de tres meses es con frecuencia asintomática o leve debido a la protección proporcionada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos. Aunque un niño puede infectarse varias veces por rotavirus, la infección produce una protección contra subsecuentes infecciones, siendo estas leves o asintomáticas¹⁰.

La GEA por rotavirus sigue un patrón estacional. En los climas templados predomina durante los meses de invierno (diciembre-febrero), acumulando más de la mitad de los casos anuales, y coincide con la máxima incidencia del virus respiratorio sincitial y de la gripe, contribuyendo a la saturación de los servicios sanitarios y al aumento de infección nosocomial. La epidemiología es compleja, con cambios impredecibles de los tipos de rotavirus circulantes en diferentes regiones, en momentos diferentes del año.

El diagnóstico de rotavirus no puede realizarse únicamente por el cuadro clínico, que no difiere de las GEAs producidas por otros agentes infecciosos. Para confirmar el diagnóstico son necesarias pruebas de laboratorio. La prueba más comúnmente usada es la detección en heces del antígeno común de los rotavirus del grupo A (Elisa y látex). No se realiza habitualmente en los casos leves, ya que el conocimiento de la etiología no modifica la actitud terapéutica, por lo que se diagnostican muchos casos como GEAs inespecíficas.

No existe un tratamiento específico. El tratamiento es de soporte para prevenir la deshidratación y restaurar las pérdidas de líquidos y electrolitos cuando ésta se produce. La rehidratación se realiza habitualmente con soluciones orales. En casos de diarrea severa o vómitos profusos es necesaria la rehidratación con líquidos intravenosos.

La historia natural de la enfermedad indica que infecciones leves o asintomáticas producen una protección contra infecciones graves subsecuentes, por lo que el desarrollo de vacunas con virus atenuados tiene el potencial de prevenir las complicaciones y mortalidad asociadas a las infecciones graves³.

B. VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

La vacunación contra el rotavirus pretende conseguir un grado de protección contra la enfermedad mayor que la protección que sigue a la infección natural. Por tanto, los objetivos de un programa de vacunación incluyen la prevención de enfermedad moderada y grave, pero no necesariamente de la enfermedad leve.

Los beneficios de la vacunación frente al rotavirus son especialmente relevantes en los países pobres, donde la mortalidad asociada con rotavirus es muy alta⁶ y representa el 25% de muertes por GEA en menores de cinco años.

Las primeras experiencias de vacunación universal con vacunas animales monovalentes en China y con la vacuna Rotashield® (Wyeth-Ayerst) fueron fallidas. Rotashield® fue autorizada e introducida en el calendario vacunal de EEUU en 1998. Era una vacuna oral recombinante humana-animal tetravalente con los serotipos G1, G2, G3 y G4. El laboratorio la retiró del mercado catorce meses después de su introducción al observar una asociación con invaginación intestinal en algunos niños durante la primera o segunda semana tras la vacunación.

Posteriormente aparecieron dos vacunas vivas atenuadas orales de diferente composición, Rotateq® (Sanofi Pasteur MSD), vacuna recombinante pentavalente humana-bovina, y Rotarix® (GlaxoSmithKline), vacuna monovalente humana atenuada.

Rotateq® contiene cinco rotavirus recombinantes derivados de cepas humanas y bovinas. Cuatro rotavirus recombinantes expresan la proteína capsular VP7 (G1, G2, G3, o G4) procedente de la cepa humana, y la proteína de unión (P7[5]) derivada de la cepa bovina. El quinto virus expresa la proteína de unión (P1A[8]) de la cepa humana y la proteína capsular (G6) de la cepa bovina. Se administra vía oral, en tres dosis separadas por 1 - 2 meses de intervalo, comenzando entre las 6 y siempre antes de las 12 semanas de vida, lo que evita la ventana de mayor riesgo de intususpección¹¹. La última dosis se debe administrar antes de la semana 26. La pauta habitual es a los 2, 4 y 6 meses (o a los 2, 3 y 4 meses).

En Europa, la eficacia y seguridad de la vacuna se evaluó en un amplio ensayo clínico fase III llevado a cabo en 11 países con casi 70.000 niños. El REST¹² (Rotavirus Efficacy and Safety Trial) incluía un subestudio de eficacia clínica respecto a la gravedad de la enfermedad y el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias por GEA por rotavirus.

La eficacia contra GEA por rotavirus de cualquier grado de severidad fue del 74% (IC 95%: 66,8-79,9) durante la primera estación de rotavirus tras la vacunación, y del 98% contra la GEA grave. Durante la segunda estación la eficacia fue del 63% frente a GEA de cualquier severidad y del 88% contra la GEA grave.

Este mismo ensayo demostró una reducción de las consultas médicas del 86%, del 94% de las visitas a Urgencias y del 96% en las hospitalizaciones durante dos años de seguimiento. También se observó una disminución del 53% en las hospitalizaciones por GEAs de cualquier etiología, y no se observaron aumentos del riesgo de invaginación intestinal, ni otros efectos adversos significativos.

La eficacia a largo plazo se evaluó en el FES (Estudio Finlandés de Extensión) hasta 3,1 años después de la última dosis de vacuna. Se observó que la vacuna frente al rotavirus redujo significativamente las hospitalizaciones por rotavirus y las visitas a urgencias en un 94% (IC95%: 91,4-95,9)¹³.

RotaTeq® se comercializó en España en junio de 2006, aunque en junio de 2010 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) suspendió su distribución porque se habían detectado pequeñas cantidades de fragmentos de ADN de los circovirus porcinos PCV-1 y PCV-2¹⁴. Posteriormente, el 4 de noviembre de 2010 la AEMPS decidió reanudar la distribución de la vacuna en los términos en que inicialmente se había autorizado, una vez que los estudios realizados bajo la coordinación de la Agencia Europea de Medicamentos demostraban que no suponía un riesgo para la salud¹⁵.

La distribución de Rotarix® por el contrario sigue suspendida desde marzo de 2010. En esa fecha la AEMPS decidió suspender su distribución en las farmacias españolas debido al hallazgo de fragmentos de ADN correspondiente a un circovirus porcino 1 (PCV-1). La AEMPS consideró que aunque no había ningún dato que sugiriera que la presencia de estos fragmentos de ADN suponga un riesgo para la salud, su presencia supone un defecto de calidad importante de la vacuna y por tanto la AEMPS recomendó no vacunar con Rotarix® y no liberar nuevos lotes del producto¹⁶. En octubre de 2011 esta decisión seguía vigente, por lo que Rotarix® no se ha incluido en este estudio.

En España actualmente la vacunación universal frente al Rotavirus no está incluida en ninguno de los calendarios vacunales de las Comunidades Autónomas ni ha sido recomendada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS).

C. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La GEA por rotavirus produce un gran impacto en las familias y en la sociedad española, incluyendo gastos médicos, pérdida de productividad, costes para cuidador del niño enfermo, y dolor y sufrimiento para el niño y su familia. Además, una gran parte de las infecciones por rotavirus quedan sin diagnosticar, produciendo un coste difícilmente estimable y atribuible al rotavirus.

Se ha estimado que en España anualmente se infectan por rotavirus 181.626 niños menores de cinco años¹⁷. Como consecuencia de ello se producen 14.342 ingresos hospitalarios, 41.701 visitas a urgencias, 48.320 visitas al Centro de Salud, 3.530 infecciones nosocomiales y la pérdida de 210.404 días de trabajo por parte de los padres. Además el modelo estimó que al año 73.733 casos no solicitan asistencia sanitaria.

El mismo estudio estimó que los costes anuales debidos a GEA por rotavirus en niños menores de 5 años en España son de 28,6 millones de euros desde el punto de vista del SNS y 50 millones desde el punto de vista de la sociedad.

La introducción de la vacuna del rotavirus en el calendario vacunal español puede reducir la carga de enfermedad y los costes asociados a la GEA por rotavirus, pero a su vez conlleva un incremento de costes. La evaluación de un programa de vacunación universal requiere una valoración de costes y resultados en salud, además de consideraciones sobre la seguridad y la pertinencia.

Los análisis de coste-utilidad comparan los costes netos de la vacunación con medidas de calidad de vida o utilidad. El coste por caso evitado, puede ser útil para comparar diferentes estrategias para una misma vacuna (universal frente a grupos de riesgo), el coste por muerte evitada o por año de vida salvado, se usa con frecuencia

para evaluar vacunas cuyo objetivo primario es disminuir la mortalidad. Sin embargo, cuando se espera que una vacuna reduzca la mortalidad y la morbilidad, es necesaria una medida que refleje ambas, como los AVAC¹⁸. Por ello se ha optado por realizar un análisis coste-utilidad que incluye los AVAC como medida de resultado principal.

Se han identificado diversas evaluaciones económicas de la introducción de la vacunación frente al rotavirus en EEUU y varios países europeos¹⁹⁻²⁶, sin embargo no se ha identificado ninguna evaluación que tenga en cuenta el contexto español.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis coste-utilidad de un hipotético programa de vacunación universal frente al rotavirus en la población infantil española, aportando datos que puedan servir de ayuda en la toma de decisiones sobre la introducción de esta vacuna en el programa de inmunización pediátrica español.

VII. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficiencia de establecer un programa de vacunación infantil universal frente a GEA infantil por rotavirus en España.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la relación coste-utilidad de la introducción de la vacunación infantil universal con RotaTeq® en España frente al escenario de no vacunación.
- Evaluar el efecto que sobre la relación coste-utilidad incremental tienen la eficacia vacunal y el precio de la vacuna.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

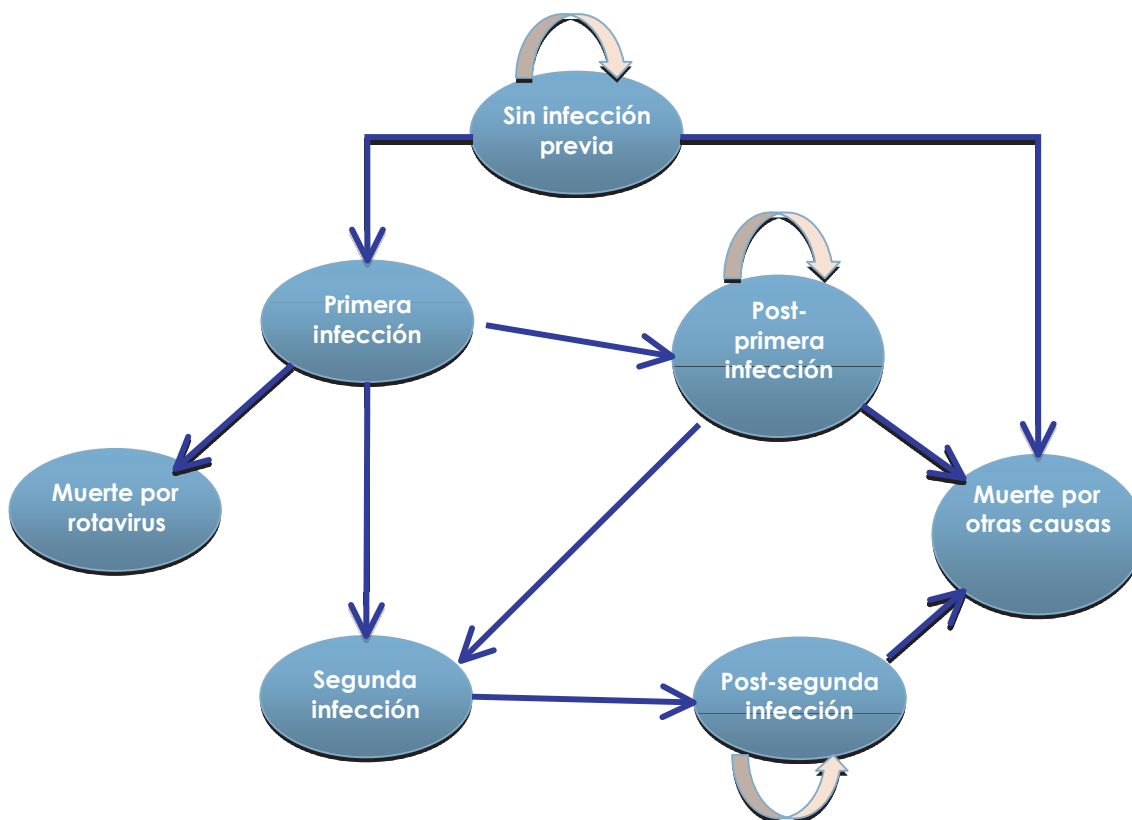
Se ha evaluado el coste-utilidad de la introducción de la vacunación infantil universal frente al rotavirus en España desde dos perspectivas, la del financiador público, considerando los costes ocasionados por la infección del rotavirus en el SNS y desde la perspectiva social, en la que se han incluido también los costes no sanitarios y los indirectos.

Se ha comparado un escenario sin programa de vacunación frente al rotavirus frente a un escenario de vacunación universal (cobertura del 96%) con RotaTeq®.

A. MODELO Y POBLACIÓN

Se ha construido un modelo de Markov de cohortes determinístico estático con ciclos mensuales y considerando los estados clínicos que aparecen en la [figura 1](#). Las flechas indican la posibilidad de pasar a otro estado o permanecer en el mismo. El modelo simula la evolución de una cohorte de 500.000 niños y niñas desde su nacimiento y durante cinco años. Se ha tomado esa cifra, por ser similar a la media de nacimientos durante los últimos años en España (497.565 es la cifra media durante el período 2006-2009²⁷).

Figura 1. Diagrama de estados del Modelo de Markov adoptado



Al nacimiento, todos los niños se incluyen en el estado “Sin infección previa”, siendo susceptibles a la infección. Durante el primer mes los niños pueden padecer una “primera infección” por rotavirus, fallecer por otras causas o continuar en el mismo estado “Sin infección previa”, todo ello de acuerdo a los datos de incidencia identificados. Si han tenido una primera infección adquieren inmunidad parcial con lo que se reducen sus posibilidades de tener una nueva infección por rotavirus y se asume una menor gravedad en subsiguientes episodios. Tras la primera infección pueden volver a infectarse, pasando al estado “Segunda infección” o no, trasladándose al estado “Post-primera infección”. Tras la segunda infección pasan al estado “Post-segunda infección”, que implica inmunidad total frente a gastroenteritis por rotavirus.

En caso de GEA en un niño, se asume que los padres pueden ir directamente al Servicio de Urgencias, buscar asistencia sanitaria en atención primaria o no acudir al médico. En caso de acudir a un centro de atención primaria pueden ser derivados a urgencias o remitidos al domicilio. A su vez, la asistencia sanitaria urgente puede acabar en hospitalización o en alta domiciliaria. En el curso de un primer episodio de GEA por rotavirus el niño puede morir como consecuencia de la deshidratación u otras complicaciones. Se asume que el segundo episodio es leve y no ocasiona fallecimientos relacionados con la GEA, dado que la primera infección produce protección natural^{10, 28}.

Debido a que los modelos de Markov asumen que las transiciones entre estados se producen al final de cada ciclo, se ha realizado una corrección asumiendo que la media de la cohorte transiciona a mitad de ciclo.

B. PROBABILIDADES CONSIDERADAS EN EL MODELO

Los datos de incidencia de GEA por rotavirus se han obtenido de los datos relativos a la cohorte española publicados en el estudio REVEAL²⁹. Es un estudio observacional que recogió datos de incidencia de GEA y GEA por rotavirus en niños menores de cinco años de forma prospectiva en siete países europeos, entre ellos España. En nuestro país se recogieron datos entre octubre de 2004 y septiembre de 2005 en 2 hospitales, 3 servicios de urgencia y 23 centros de atención primaria del área de Gandía y Denia (Comunidad Valenciana). Los datos de incidencia anual de GEA por rotavirus según tramos de edad para España se muestran en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Incidencia anual de GEA por rotavirus según grupo de edad para España proporcionados por el Estudio REVEAL²⁹

Edad	Incidencia (casos/100 niños)
2-5 meses	5,44
6-11 meses	9,10
12-23 meses	9,16
24-35 meses	3,72
36-59 meses	0,91
Total menores 5 años	4,73

El resto de las probabilidades de transición introducidas en el modelo en relación con la mortalidad, la asistencia sanitaria y eventos relacionados con la enfermedad que ocurren durante los cinco años considerados, se recogen en la [tabla 2](#). Las probabilidades de muerte se han calculado a partir de las tasas de mortalidad específicas por edad para el año 2009 publicadas por el Instituto Nacional de Estadística.

Tabla 2. Probabilidades de transición en relación con la mortalidad, asistencia sanitaria y eventos relacionados con la infección por rotavirus

Probabilidades (Pr)	Valores	Fuentes
Reducción del riesgo tras el 1er episodio	0,93	10, 28
Pr de severidad	0,53	30-32
Pr de no asistencia médica en caso grave	0,31	25, 30
Pr de no asistencia médica en caso leve	0,74	25, 30
Pr de atención extrahospitalaria en caso grave	0,65	25, 30
Pr de atención extrahospitalaria en caso leve	0,24	25, 30
Pr de consulta directa a Urgencias en caso grave	0,04	25, 30
Pr de consulta directa a Urgencias en caso leve	0,02	25, 30
Pr de derivación a Urgencias desde atención primaria en caso grave	0,41	25, 30
Pr de hospitalización desde Urgencias en caso grave:		25
1º año de vida	0,93	
2º año de vida	0,54	
3º a 5º año de vida	0,33	
Pr de muerte por rotavirus en caso de hospitalización	0,000534	25
Pr general de muerte por edad:		27
1º año	0,00313	
2º año	0,00031	
3º año	0,00016	
4º año	0,00016	
5º año	0,00014	

1. Eficacia de la vacunación

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline, Embase y Cochrane con las siguientes palabras clave: “rotavirus infection” y “rotavirus vaccine”. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorios controlados realizados en países desarrollados para estudiar la eficacia de las vacunas autorizadas en España en la prevención de episodios de GEA por rotavirus.

Aunque se han realizado varios ensayos en países en vías de desarrollo, únicamente se ha identificado un ensayo clínico aleatorio que comparaba la vacunación con RotaTeq® frente a placebo realizado en países desarrollados. Este ensayo, denominado REST¹², estudió casi 70.000 niños de 11 países y observó una eficacia del 74% frente a GEA por rotavirus de cualquier gravedad (IC95%: 66,8-79,9) y del 98% frente a los casos graves (IC95%: 88,3-100), durante la primera temporada de rotavirus.

El caso base considera la eficacia de la vacuna frente a toda infección y no sólo frente a la infección grave. Se ha asumido la misma eficacia durante los cinco años, sin tener en cuenta la disminución de eficacia con el tiempo, pues hay escasos datos publicados de eficacia posteriores al primer año^{13, 27, 33}. Se han considerado los efectos de la vacuna sobre las infecciones adquiridas en la comunidad, pero no sobre las infecciones nosocomiales.

Teniendo en cuenta que las vacunas introducidas en el programa de vacunación infantil para niños menores de un año en España alcanzan en los últimos años coberturas en torno al 96%³⁴, hemos considerado una cobertura del 96% en el modelo.

2. Costes

Se ha considerado el precio de venta de laboratorio, inferior al de venta al público, dado que se evalúa la inclusión de la vacunación en un programa de provisión de vacunación a través del SNS. Los datos de precios se han obtenido en agosto de 2011. El precio de venta de laboratorio para una dosis de RotaTeq® era de 44,5 €. La vacunación completa costaría 133,5 € puesto que incluiría las tres dosis. El precio de venta al público en farmacia de una dosis de RotaTeq® era de 69,5 €.

Se ha asumido que la administración de las vacunas no genera ningún coste adicional por ser de administración oral y llevarse a cabo dentro de las visitas programadas para la administración conjunta con las otras vacunas del calendario.

Los costes relacionados con la infección por rotavirus se han tomado de los datos españoles para el estudio REVEAL³⁵ actualizados al año 2011 (tabla 3). Entre los costes directos sanitarios se han incluido consultas en atención primaria, urgencias, consulta telefónica, medicación, visitas domiciliarias, procedimientos diagnósticos y hospitalización. Para calcular estos últimos se utilizaron los Grupos Relacionados de Diagnóstico. Los costes de medicación se tomaron del consumo medio entre los pacientes españoles del estudio REVEAL.

Los costes directos no sanitarios incluyeron transporte, pañales extra en el período extrahospitalario y gastos en cuidado infantil. Se consideraron asimismo los días de trabajo perdidos por padres o cuidadores menores de 65 años de edad como costes indirectos.

En el análisis desde la perspectiva del SNS sólo se tienen en cuenta los costes directos sanitarios. Desde la perspectiva social se consideran además los costes no sanitarios e indirectos.

Tabla 3. Costes relacionados con la infección por rotavirus en España en euros para el año 2011 según la perspectiva considerada

COSTES (€)	PERSPECTIVA SNS	PERSPECTIVA SOCIAL
Asistencia hospitalaria:		
• Directos sanitarios	1.461,33	1.477,71
• Directos no sanitarios	0	11,7
• Indirectos	0	326,43
• TOTAL	1.461,33	1.815,84
Asistencia urgente:		
• Directos sanitarios	238,68	257,4
• Directos no sanitarios	0	19,89
• Indirectos	0	201,24
• TOTAL	238,68	478,53
Atención primaria:		
• Directos sanitarios	19,89	31,59
• Directos no sanitarios	0	16,38
• Indirectos	0	146,25
• TOTAL	19,89	194,22
No consulta:		
• Diarrea leve	0	162,5
• Diarrea grave	0	221,1

3. Utilidades

La medida de resultado utilizada han sido los AVAC. La información se ha obtenido de un estudio prospectivo canadiense con niños menores de tres años que midió la pérdida de calidad de vida en episodios de diarrea por rotavirus³⁶. Este estudio estima que un episodio de GEA por rotavirus produce una pérdida de AVAC de 0,0022 en el niño y de 0,0018 en sus padres. En el modelo, se ha aplicado una disminución de 0,004, que corresponde a la suma de pérdida de AVAC del niño y de uno de los padres.

C. ANÁLISIS

Los resultados del análisis coste-utilidad se han calculado mediante la Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI), expresados como coste por AVAC adicional ganado. Además se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante para evaluar la robustez de los resultados al modificar determinadas variables dentro de un rango razonable. Se analizaron las variables eficacia de la vacunación y precio de las vacunas. Para la construcción y análisis del modelo se utilizó el programa informático Tree Age Pro Suite 2009.

Siguiendo las recomendaciones de la “Propuesta de Guía para la Evaluación Económica Aplicada a las Tecnologías Sanitarias” se ha adoptado una tasa de descuento anual del 3% para costes y resultados en salud³⁷.

IX. RESULTADOS

A. ANÁLISIS DEL CASO BASE

En la **tabla 4** se muestran los resultados del análisis coste-utilidad para una cohorte de medio millón de niños españoles y para cinco años de modelización. Se presenta también el impacto presupuestario que la introducción de la vacunación universal frente al rotavirus en España supondría para toda la cohorte durante los cinco años de modelización y con las asunciones consideradas en el modelo. Desde la perspectiva del SNS la implementación de la vacunación supondría en cinco años un coste de 67,8 millones de euros y de 72,85 desde la perspectiva social. Lo que supone un coste anual medio de 13,56 millones de euros desde la perspectiva del SNS y de 14,57 millones de euros desde la perspectiva social.

El escenario de “no vacunación” supone un coste medio anual de 3,13 millones de euros desde la perspectiva del SNS y de 6,74 desde la perspectiva social. Por tanto, desde la perspectiva del SNS pasar desde el escenario de no vacunación (3,13 millones €/año) a la introducción de la vacunación universal (13,56 millones €/año) supondría un incremento presupuestario anual de 10,43 millones de euros.

Desde la perspectiva social pasar desde el escenario de no vacunación (6,74 millones €/año) a la introducción de la vacunación universal (14,57 millones €/año) supondría un incremento presupuestario anual de 7,83 millones de euros.

Tabla 4. Relación coste-utilidad de la introducción de la vacunación frente al rotavirus en España frente a la no vacunación

	PERSPECTIVA SNS		PERSPECTIVA SOCIAL	
	Sin vacuna	RotaTeq®	Sin vacuna	RotaTeq®
Coste cohorte	15.650.000	67.800.000	33.700.000	72.850.000
Coste incremental	-	52.150.000	-	39.150.000
Coste unitario	31,3	135,6	67,4	145,7
Coste unitario incremental	-	104,4	-	78,3
Utilidades	4,812119	4,81257	4,812119	4,81257
Utilidad Incremental	-	0,00037	-	0,00037
RCUI (€/AVAC)	-	280.338	-	210.167

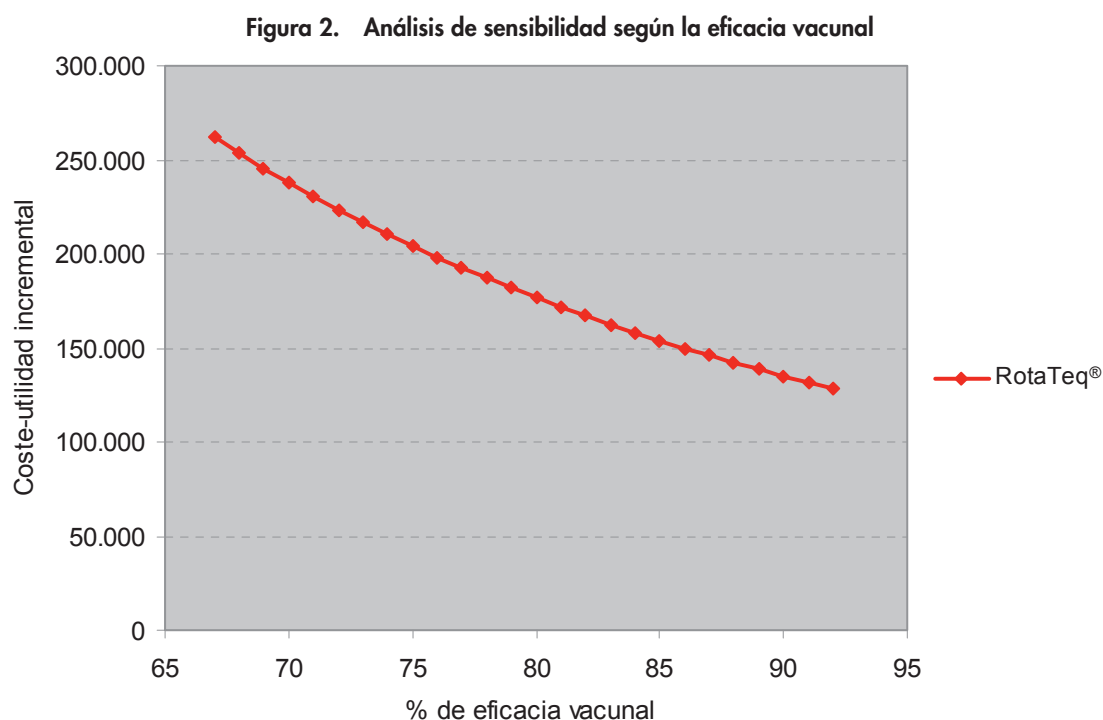
Costes en € (año 2011). Utilidades en AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad.
RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental

En la tabla 4 se observa que bajo las dos perspectivas consideradas, la vacunación consigue una mayor utilidad medida en AVAC que la no vacunación. En la tabla 4 también se muestran los resultados de la RCUI que mide lo que costaría ganar un AVAC adicional si se introdujera la vacunación frente a rotavirus en comparación con el escenario de no vacunación.

Desde la perspectiva social conseguir ganar un AVAC adicional medio por niño costaría 210.167 euros. Desde la perspectiva del SNS conseguir un AVAC adicional medio por niño costaría 280.338 euros.

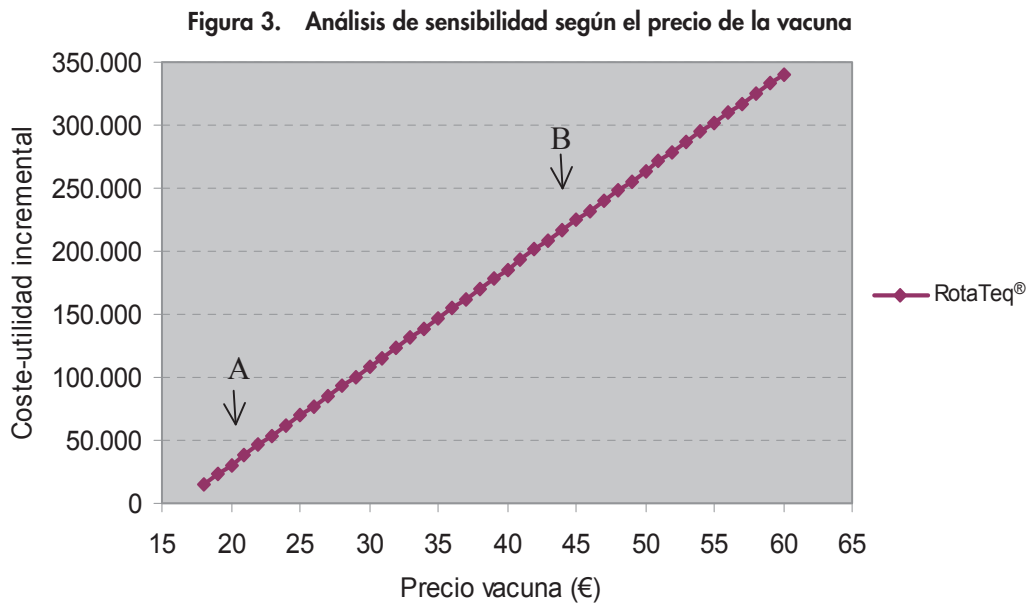
B. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

El efecto de las modificaciones en la eficacia vacunal sobre el coste-utilidad incremental se presentan en la figura 2. Se han tenido en cuenta los valores de eficacia para toda infección por rotavirus y no sólo para los casos graves y se ha considerado exclusivamente la perspectiva social. El valor de eficacia vacunal considerado en el caso base corresponde con un 74% de reducción de la infección por rotavirus (datos procedentes del estudio de Vesikari¹²). En este ensayo clínico el intervalo de confianza varió entre 67% y 80% de eficacia. El aumento de la eficacia hasta el valor superior del intervalo de confianza disminuye de forma moderada la RCUI. Si se aumenta el nivel de eficacia del 74 al 80% se pasa de una RCUI de 210.167 €/AVAC a 176.579 €/AVAC.



El efecto que las modificaciones en el precio de la vacuna tienen sobre la RCUI se muestra en la figura 3. En el gráfico se marca con una flecha y la letra B el resultado del caso base desde la perspectiva social, que corresponde con una RCUI de 210.167 €/AVAC con un precio de venta de laboratorio de la dosis de RotaTeq[®] 44,5 €. Si el precio de venta de laboratorio se redujera a la mitad se

obtendrían RCUI entre los 30.000 y los 40.000 €/AVAC (flecha A). Con un precio de 21 € por dosis el RCUI sería de 32.584 €/AVAC, y con un precio de 22 € el RCUI sería de 40.140 €/AVAC.



X. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la introducción de la vacunación universal para la prevención de GEA infantil por rotavirus utilizando RotaTeq® no resultaría eficiente en España. Los niveles de coste-utilidad que se observan no parecen aceptables ni desde la perspectiva social ni desde la perspectiva del SNS. Por otra parte, el impacto presupuestario de pasar desde el escenario de no vacunación a la introducción de la vacuna universal es elevado.

El incremento de la eficacia vacunal hasta el 80 %, nivel superior del intervalo de confianza al 95 % obtenido en el ensayo de Vesikari¹², supondría reducir levemente los niveles de coste-utilidad incremental. Sin embargo, la reducción a la mitad del precio de la vacuna conseguiría bajar la RCUI hasta niveles de aceptabilidad.

En España no se han establecido explícitamente unos niveles de aceptabilidad (basados en la RCUI) para la introducción de prestaciones sanitarias. En la mayoría de los países de nuestro entorno tampoco existe un umbral explícito de eficiencia para decidir sobre la adopción de tecnologías. El Instituto por la Excelencia Clínica británico (NICE) ha explicitado un umbral de eficiencia entre las 20.000 y las 30.000 libras esterlinas por AVAC ganado (23.070 – 34.605 €/AVAC). En EEUU la cifra de 50.000 \$/AVAC (36.663 €) ha estado presente de forma continuada en publicaciones y debates relacionados³⁸, aunque, se han realizado análisis que critican esa cifra y la sitúan entre los 109.000 y los 297.000 \$/AVAC³⁹.

Una propuesta muy citada en la literatura española ha sido la realizada en el año 2002 por Sacristán et al., que sin embargo se refería a años de vida ganados sin ajustar por calidad⁴⁰. La propuesta de Sacristán et al., de situar el umbral en 30.000 € por año de vida ganado ha estado presente en numerosos trabajos de evaluación económica en España. Por todo ello, hemos optado por explicitar a modo de ejercicio teórico unos niveles de aceptabilidad entre los 30.000 y los 45.000 euros por AVAC adicional ganado con una intervención frente a otra.

En Holanda se ha evaluado recientemente la introducción de la vacunación frente al rotavirus según la perspectiva social y del servicio de salud mediante un modelo dinámico que sigue a la cohorte durante 20 años²³. El estudio holandés obtuvo una RCUI para RotaTeq® de 55.000 y 58.000 €/AVAC según la perspectiva sea del servicio de sanidad o social respectivamente. La valoración global de los autores fue que de acuerdo a los datos considerados, introducir la vacunación frente al rotavirus en el programa de inmunización infantil no sería eficiente en Holanda.

En Bélgica, Bilcke et al. realizaron un análisis coste-utilidad utilizando un modelo de cohortes determinístico estático que incluye un seguimiento de hasta 7 años y considera la disminución de la eficacia de la vacuna a lo largo del tiempo¹⁹. En el estudio de Bilcke, la RCUI para RotaTeq® fue de 30.227 €/AVAC según la perspectiva social y 65.767 €/AVAC según la perspectiva del servicio de salud. Las conclusiones de los autores fueron que con los precios y parámetros considerados en el modelo la introducción de la vacunación universal no sería eficiente en comparación con la no-vacunación, aunque sería una opción más eficiente y equitativa que la situación

actual en la que la vacunación es opcional y se reembolsa el 85% del precio de mercado.

En Francia Melliez et al. realizaron un análisis coste-utilidad mediante un modelo de cohortes determinístico estático que considera una cobertura vacunal del 75% y sigue la cohorte durante 3 años²⁵. El RCUI para RotaTeq[®] fue de 151.000 €/AVAC según la perspectiva social. El estudio no consideró la perspectiva del servicio de salud. Los autores concluyen que la introducción de la vacunación no sería eficiente a menos que los precios de las vacunas se redujeran considerablemente.

Un estudio comparativo de cinco países europeos realizado desde la perspectiva del servicio de salud concluyó que sólo en el caso de Finlandia se podría considerar eficiente la introducción de la vacunación asumiendo un umbral de 30.000 €/AVAC²². Los valores de RCUI para RotaTeq[®] sin tener en cuenta la inmunidad de grupo fueron de 31.000 €/AVAC para Finlandia, 65.000 €/AVAC para Holanda, 70.000 para Bélgica, 97.000 €/AVAC para Francia y 162.000 €/AVAC para Inglaterra y Gales.

A pesar de las diferencias en las RCUI obtenidas en los distintos estudios puede decirse que, al igual que en nuestro estudio, las evaluaciones económicas identificadas en países de nuestro entorno no encuentran eficiente la vacunación universal con RotaTeq[®]. Las diferencias observadas en los niveles de RCUI obtenidos en los estudios reseñados podrían explicarse por varios factores: duración del seguimiento, año de referencia para los parámetros, consideración de la inmunidad de grupo, consideración de la infección nosocomial, tasas de descuento, contexto o país en el que se realiza la evaluación, diferencias en los contextos considerados y otras diferencias en los modelos.

Las evaluaciones económicas son muy dependientes del contexto y de la información local que las sustenta por lo que la transferibilidad y comparabilidad entre países es muy limitada. La estructura de los distintos sistemas sanitarios influye de forma considerable en los costes directos sanitarios, por lo que los análisis económicos deberían compararse desde la perspectiva de la sociedad.

Estudios llevados a cabo para evaluar la eficiencia de la vacunación frente al rotavirus en países en desarrollo muestran generalmente unos ratios coste-utilidad mucho más favorables a la vacunación debido a la alta mortalidad por diarrea que presentan estos países y a un menor precio de la vacuna gracias a la ayuda de organismos internacionales como Global Alliance for Vaccines and Immunization⁴¹.

En países desarrollados sin embargo, la mortalidad por rotavirus es muy baja. Cada episodio de GEA por rotavirus que no resulta en muerte tiene poco impacto en la calidad de vida del niño y los padres debido a su corta duración. En países desarrollados la mayoría de los episodios son leves, recayendo la carga del cuidador fundamentalmente en las familias. Esto explica las importantes diferencias que se observan en las evaluaciones económicas de la vacunación frente al rotavirus según si se han realizado tomando en cuenta la perspectiva del servicio de salud o la perspectiva social.

Sin embargo, la medición de los costes indirectos necesaria para adoptar la perspectiva social no está exenta de limitaciones. Existen datos sobre los costes médicos ocasionados por las hospitalizaciones, pero hay poca información sobre la carga que representa a nivel extrahospitalario y la proporción de GEAs leves que no buscan asistencia médica. La incidencia de infección por rotavirus está probablemente infraestimada, porque en la mayoría de los casos de GEAs con asistencia

extrahospitalaria el diagnóstico es clínico, no realizándose diagnóstico etiológico mediante coprocultivo, ya que la enfermedad es autolimitada y el diagnóstico no cambia la actitud terapéutica.

Por otra parte, también son relevantes las dificultades para medir de forma precisa las utilidades de los distintos estados relacionados con la infección por rotavirus, lo que conlleva importantes diferencias entre estudios. La medición de utilidades en pediatría suele hacerse mediante cuestionarios cumplimentados por los padres o los médicos, y se obtienen de los casos que acuden al sistema sanitario. Existe discrepancia sobre qué utilidad atribuir a los que no requieren asistencia médica y sobre si se debe aplicar la pérdida de calidad de vida sólo al niño enfermo, o también a los padres.

Otras limitaciones de nuestro estudio proceden de las dificultades para incorporar en el modelo las infecciones nosocomiales, la inmunidad de grupo o la pérdida de efecto progresivo de la vacuna a lo largo del tiempo. Debido a las dificultades para obtener datos de incidencia de GEA por rotavirus para el conjunto de España, se ha optado por utilizar los datos de ámbito local publicados en el marco del estudio REVEAL²⁹. Existen publicaciones con datos epidemiológicos de infección por rotavirus en España^{5, 42-48} y Europa⁴⁹⁻⁵¹, centrados en el ámbito hospitalario y sobre infección nosocomial^{52, 53}. Sin embargo, hay pocos estudios sobre incidencia en el nivel extrahospitalario^{54, 55}. Los datos de incidencia que hemos considerado en el modelo, sin embargo, aunque son de ámbito local integran los tres niveles asistenciales (primaria, urgencias y hospitalización) y fueron recogidos en la temporada 2004-2005, previos a la comercialización de las vacunas en Europa.

XI. CONCLUSIONES

Con los parámetros introducidos en el modelo y las asunciones realizadas, la vacunación universal infantil mediante tres dosis de RotaTeq® no sería eficiente en España. Una reducción a la mitad del precio de la vacuna podría hacer que la vacunación universal fuera eficiente. Sin embargo, el incremento de la eficacia vacunal dentro de los niveles publicados en la literatura científica no modificaría de forma relevante los resultados de eficiencia encontrados.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control. Prevention, Rotavirus surveillance—worldwide, 2001–2008. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*, 2011; 57 (46): 1255-7.
2. PARASHAR UD, BURTON A, LANATA C, BOSCHI-PINTO C, SHIBUYA K, STEELE D ET AL. *Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004*. *J Infect Dis*, 1-11-2009; 200 Suppl 1: S9-S15.
3. BERNSTEIN DI. *Rotavirus Overview*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009; 28 (3).
4. The Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT). *The paediatric burden of rotavirus disease in Europe*. *Epidemiol Infect*, 2006; 134 (5): 908-16.
5. LÓPEZ-DE-ANDRÉS A, JIMÉNEZ-GARCÍA R, CARRASCO-GARRIDO P, ÁLVARO-MECA A, GALARZA PG, DE MIGUEL AG. *Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005*. *BMC Public Health*, 2008; 8: 109.
6. DENNEHY PH. *Rotavirus Vaccines: an Overview*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1-1-2008; 21 (1): 198-208.
7. VILA J, MARTÍNEZ A, MIRIAM J, BUESA J, CASTILLA J. *Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2009; 27 (7): 406-11.
8. CORTESE MM. *Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep*, 2009; 58 (RR-2): 1-25.
9. ALEMANY VILCHES L, MORAGA LLOP F, GARCÍA JIMÉNEZ S. *Epidemiología de las infecciones por rotavirus. Hospitalizaciones, casos comunitarios e infección nosocomial*. En: Bellido Blasco JB, García AM, ed. *Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas*. Serie: 6.ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Valencia: EMISA; 2007; p. 79-98.
10. VELÁZQUEZ FR. *Protective effects of natural rotavirus infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28 (3 Suppl): S54-S56.
11. TATE JE, CURNS AT, CORTESE MM, WEINTRAUB ES, HAMBIDGE S, ZANGWILL KM ET AL. *Burden of acute gastroenteritis hospitalizations and emergency department visits in US children that is potentially preventable by rotavirus vaccination: a probe study using the now-withdrawn rotashield vaccine*. *Pediatrics*, 2009; 123 (3): 744-9.
12. VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P, VAN DAMME P, SANTOSHAM M, RODRÍGUEZ Z ET AL. *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*. *N Engl J Med*, 5-1-2006; 354 (1): 23-33.
13. 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; 29 (10): 957-63.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: detección de ADN de circovirus porcino tipo 1 y 2 (PCV-1 y PCV-2) en la vacuna frente a rotavirus Rotateq®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2010/NI-circovirus-rotateq_junio-2010.htm [Consulta: 30-9-2011].
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Liberación de lotes de la vacuna Rotateq®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2010/NI-circovirus-rotateq_noviembre-2010.htm [Consulta: 30-9-2011].
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios. Detección de ADN de un circovirus porcino 1 (PCV-1) en la vacuna Rotarix®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2010/NI-circovirus_marzo-2010.htm [Consulta: 30-9-2011].
17. DIEZ-DOMINGO J, SURINACH N, ALCALDE N, BETEGON 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 (1): 469.

18. RHEINGANS RD, HEYLEN J, GIAQUINTO C. *Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense?* *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25 (1 Suppl): S48-S55.
19. BILCKE J, VAN DAMME P, BEUTELS P. *Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and "no medical care" disease impact in Belgium.* *Med Decis Making*, 2009; 29 (1): 33-50.
20. GOOSSENS LM, STANDAERT B, HARTWIG N, HOVELS AM, AL MJ. *The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands.* *Vaccine*, 20-2-2008; 26 (8): 1118-27.
21. JIT M, EDMUNDS WJ. *Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales: Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination.* *Vaccine*, 16-5-2007; 25 (20): 3971-9.
22. JIT M, BILCKE J, MANGEN MJE, SALO H, MELLIEZ H, EDMUNDS WJ ET AL. *The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe.* *Vaccine*, 19-10-2009; 27 (44): 6121-8.
23. MANGEN MJ, VAN DUYNHOVEN YT, VENNEMA H, VAN PELT W, HAVELAAR AH, DE MELKER HE. *Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program?* *Vaccine*, 19-3-2010; 28 (14): 2624-35.
24. MARTIN A, BATTY A, ROBERTS JA, STANDAERT B. *Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK.* *Vaccine*, 16-7-2009; 27 (33): 4520-8.
25. MELLIEZ H, LEVYBRUHL D, BOELLE PY, DERVAUX B, BARON S, YAZDANPANAH Y. *Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France.* *Vaccine*, 30-1-2008; 26 (5): 706-15.
26. TILSON L, JIT M, SCHMITZ S, WALSH C, GARVEY P, MCKEOWN P ET AL. *Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland.* *Vaccine*, 6-10-2011; 29 (43): 7463-73.
27. Instituto Nacional de Estadística. Página web del Instituto Nacional de Estadística, 27-1-2011. www.ine.es [Consulta: 27-1-2011].
28. WARD RL, BERNSTEIN DI. *Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection.* *US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. J Infect Dis*, 1994; 169 (4): 900-4.
29. VAN DAMME P, GIAQUINTO C, HUET F, GOTHEFORS L, MAXWELL M, VAN DER WIELEN M. *Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study.* *J Infect Dis*, 1-5-2007; 195 Suppl 1: S4-S16.
30. TAKALA AK, KOSKENNIEMI E, JOENSUU J, MAKELA M, VESIKARI T. *Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine.* *Clin Infect Dis*, 1998; 27 (2): 272-82.
31. RUUSKA T, VESIKARI T. *Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes.* *Scand J Infect Dis*, 1990; 22 (3): 259-67.
32. JOENSUU J, KOSKENNIEMI E, PANG XL, VESIKARI T. *Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis.* *Lancet*, 25-10-1997; 350 (9086): 1205-9.
33. VESIKARI T, ITZLER R, MATSON DO, SANTOSHAM M, CHRISTIE CD, COIA M ET AL. *Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries).* *Int J Infect Dis*, 2007; 11 Suppl 2: S29-S35.
34. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Coberturas de Vacunación [En línea]. Página web del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 27-1-2011. www.msc.es [Consulta: 7-9-2011].
35. GIAQUINTO C, VAN DAMME P, HUET F, GOTHEFORS L, VAN DER WIELEN M, *on behalf of the REVEAL Study Group.* *Costs of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The Reveal Study.* *Journal of Infectious Diseases*, 1-5-2007; 195 (Supplement 1): S36-S44.
36. BRISSON M, SENEAL M, DROLET M, MANSI JA. *Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents: a Canadian prospective study.* *Pediatr Infect Dis J*, 2010; 29 (1): 73-5.
37. LÓPEZ-BASTIDA J, OLIVA J, ANTOÑANZAS F, GARCÍA-ALTÉS A, GISBERT R, MAR J, PUIG-JUNOY J. *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias (Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies).* *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*, n.º 2006/22. Madrid: Plan Nacional para el SNS, Ministerio de Sanidad y Consumo, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud, 2008.
38. EICHLER HG, KONG SX, GERTH WC, MAVROS P, JONSSON B. *Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?* *Value Health*, 2004; 7 (5): 518-28.

39. BRAITHWAITE RS, MELTZER DO, KING JT JR, LESLIE D, ROBERTS MS. *What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule?* Med Care, 2008; 46 (4): 349-56.
 40. SACRISTÁN JA, OLIVA J, DEL LLANO J, PRIETO L, PINTO JL. *¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?* Gaceta Sanitaria, 2002; 16: 334-43.
 41. KIM SY, SWEET S, SLICHTER D, GOLDIE SJ. *Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries.* BMC Public Health, 2010; 10: 253.
 42. GIL-DE-MIGUEL A, CARRASCO GARRIDO P, ESTEBAN HERNÁNDEZ J, SAN MARTÍN RODRÍGUEZ M, GONZÁLEZ LÓPEZ A. *[Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in the Autonomous Region of Madrid, Spain, period 1999-2000].* An Pediatr (Barc), 2006; 64 (6): 530-5.
 43. 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; 138 (9): 1235-41.
 44. GIMÉNEZ-SÁNCHEZ 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; 99 (5): 738-42.
 45. VISSER LE, CANO PORTERO R, GAY NJ, MARTÍNEZ NAVARRO JF. *Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus.* Acta Paediatr Suppl, 1999; 88 (426): 72-6.
 46. TÉLLEZ CASTILLO CJ, TIRADO BALAGUER MD, COLOMER REVUELTA J, MORENO MUÑOZ R, BELTRÁN GARRIDO JM. *[Ten-year retrospective study of rotavirus infection in the province of Castellon (Spain)].* An Pediatr (Barc), 2008; 68 (1): 39-44.
 47. GIL-DE-MIGUEL A, CARRASCO GARRIDO P, JIMÉNEZ-GARCÍA R, SAN MARTÍN RODRÍGUEZ M, OYAGÜEZ I, GONZÁLEZ LÓPEZ A. *Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000.* Vaccine, 2-6-2004; 22 (17-18): 2221-5.
 48. 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; 167 (5): 549-55.
 49. Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). *The paediatric burden of rotavirus disease in Europe.* Epidemiol Infect, 2006; 134 (5): 908-16.
 50. WILLIAMS CJ, LOBANOV A, PEBODY RG. *Estimated mortality and hospital admission due to rotavirus infection in the WHO European region.* Epidemiol Infect, 2009; 137 (5): 607-16.
 51. FORSTER J, GUARINO A, PAREZ 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; 123 (3): e393-e400.
 52. 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 Suppl): S12-S21.
 53. 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 (1): 23-7.
 54. SÉNÉCAL M, BRISSON M, LEBEL MH, YAREMKO J, WONG R, GALLANT LA ET AL. *Measuring the Impact of Rotavirus Acute Gastroenteritis Episodes (MIRAGE): A prospective community-based study.* Can J Infect Dis Med Microbiol, 2008; 19 (6): 397-404.
 55. DÍEZ-DOMINGO J, MARTÍN IO, SANZ AB, LÓPEZ AG, MARTÍNEZ CC, BORONAT CP ET AL. *Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain.* Pediatr Infect Dis J, 2006; 25 (5): 455-7.
-