

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2017/2018

Epidemiología descriptiva de
la gastroenteritis por
Salmonella en Castellón.
2014- 2017

Alumno: Adrián Martínez Martínez

Tutor: Juan Bellido Blasco (Unidad Predepartamental-Medicina)

Grado en Medicina

Facultat de Ciències de la Salut – Universitat Jaume I



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

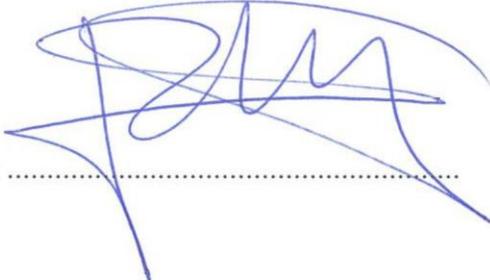
TÍTULO del TFG: Epidemiología descriptiva de la gastroenteritis por *Salmonella* en Castellón

ALUMNO/A: Adrián Martínez Martínez

DNI: 73658455 N

PROFESOR/A TUTOR/A: Dr. Juan B Bellido Blasco

Fdo (Tutor/a):



COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

Índice

1. Resumen	p. 4
2. Abstract	p. 5
3. Extended summary	p. 6
4. Introducción	p. 9
a. Rasgos generales de la infección por <i>Salmonella</i> no tifoidea	p. 9
b. Antecedentes y justificación	p. 11
c. Objetivos	p. 11
5. Material y métodos	p. 12
a. Diseño del estudio	p. 12
b. Variables seleccionadas	p. 13
c. Métodos de análisis epidemiológico y estadístico	p. 13
d. Métodos microbiológicos	p. 14
e. Aspectos éticos	p. 14
6. Resultados	p. 15
7. Discusión y conclusiones	p. 17
8. Agradecimientos	p. 22
9. Bibliografía	p. 23
10. Tablas y figuras	p. 25
Tabla 1: Características de los casos por diversas variables principales y sexo	p. 25
Figura 1: Distribución de casos por edad y sexo	p. 26
Figura 2: Distribución de los casos por mes y sexo. Estacionalidad	p. 27
Figura 3: Serie temporal. Distribución semanal de casos por sexo	p. 28
Tabla 2: Casos y tasas de incidencia por 1000 personas-año en función de los Departamentos de Salud por sexo	p. 29
Figura 4: Tasas de incidencia x 1000 personas-año con IC95% por grupos de edad y sexo	p. 30
11. Anexos: Tablas suplementarias	p. 31
Tabla S1: Demografía. Poblaciones por edad y Departamento de Salud	p. 31
Tabla S2: Casos totales por edad y sexo	p. 32
Tabla S3: Tasas de incidencia x 1000 personas-año por sexo y edad	p. 33
Tabla S4: Casos por centro de salud asignado	p. 35
Tabla S5: Aislamiento de <i>Salmonella</i> según especie cuando se dispone de ese dato	p. 37

1. Resumen

La forma más común de infección por *Salmonella* es la gastroenteritis aguda. Constituye la segunda causa de gastroenteritis bacteriana aguda, por detrás de *Campylobacter*. Resulta especialmente relevante en edad pediátrica. Los dos serotipos más prevalentes son *S. typhimurium* y *S. enteritidis*. La principal forma de transmisión es a través de alimentos contaminados, y son más frecuentes los casos esporádicos que los epidémicos.

En este estudio se persigue describir sus rasgos epidemiológicos principales en función de las variables persona, lugar y tiempo, así como estimar el riesgo de infección (incidencia) entre los años 2014-2017 en la población de Castellón. Para ello se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo observacional. Se han incluido todos los casos de coprocultivo positivo para *Salmonella* analizados en los hospitales de los dos Departamentos de Salud de Castellón, excepto aquellos casos en los que el paciente reside fuera del área de estudio.

Se ha encontrado una tasa de 62×10^5 p-a. La incidencia ha sido mayor en el Departamento de Salud de la Plana comparado con el de Castellón. El riesgo de enfermar es mayor en edad pediátrica, alcanzando un pico entre los 0 y 4 años.

Se presentan estos y otros resultados obtenidos, se discuten con otros estudios similares y se finaliza proponiendo recomendaciones futuras.

Palabras clave: *Salmonella*, Castellón, epidemiología, gastroenteritis

2. Abstract

Acute gastroenteritis is the most common form of *Salmonella* infections. It is the second cause of acute bacterial gastroenteritis, after *Campylobacter*. It is really relevant in pediatric age. The two most prevalent serotypes are *S. typhimurium* and *S. enteritidis*. The main modes of transmission is through contaminated food, and sporadic cases are most frequent than epidemic ones.

This study aims to describe its main epidemiological features according to the variables person, place and time as well as estimate the risk of infections (incidence) between the years 2014-2017 in the town of Castellón. For this, an observational descriptive epidemiology study was carried out. All cases of positive stool culture for *Salmonella* analyzed in the hospitals of the two Health Departments in Castellón have been included, except those in which the patient resides outside the study area.

A rate of 62×10^5 p-a has been found. The incidence has been higher in the Health Department of La Plana compared to that of Castellón. The risk of getting sick is higher in pediatric age, reaching a peak between 0 and 4 years old.

These and other results are presented, discussed with other similar studies and finalized by proposing future recommendations.

Keywords: *Salmonella*, epidemiology, Castellón, gastroenteritis

3. Extended summary

Gastroenteritis due to *Salmonella* is the second cause of acute bacterial gastroenteritis. This study focuses on gastroenteric salmonellosis, with regards to *Salmonella Typhi*, which causes typhoid fever, is not being studied.

Clinically, there is a stage of fever, nausea, vomiting, abdominal pain and bloody diarrhoea, which in the general population without other risk factors is self-limiting and in low-morbidity and mortality. *Salmonella* is a gram-negative, facultatively anaerobic enterobacteria whose genus has two species: *enteric* and *bongori*. There are more than 2000 *Salmonella* serotypes that cause gastroenteritis in humans. However, there are currently two of the most frequent types: *S. typhimurium* and *S. enteritidis*. Historically they have both competed to be the predominant serotype. In the past, it was *S. enteritidis*, and at present *S. typhimurium*.

The worldwide incidence of salmonellosis has been estimated at 100 million cases and 155.000 deaths per year. In Europe, the latest reports show an annual rate of 21,2 cases per 10⁵ inhabitants for the year 2015, of which Spain contributed to 9045 cases. The majority of cases are sporadic, and their transmission is associated with the gastrointestinal tract because of contaminated food. The reservoir may vary depending on the serotype. Being the products of avian origin characteristic of *S. enteritidis*, while other meat products, especially pork are of *S. typhimurium*.

A descriptive epidemiological study has been carried about in order to describe the most relevant epidemiological features of this infection according to the variables such as person, place and time. The risk of infection in the Health Department 2 (Castellón) and Health Department 3 (La Plana) is also estimated for the period between 2014 (year in which this disease was considered as a notifiable disease) to the present, 2017.

The cases are defined by the positivity of the study of stool culture for *Salmonella*, excluding those patients whose place of residence is outside of our study population. They have been able to be identified thanks to their inclusion in the RedMIVA. While the populations needed for the calculation of the rates have been obtained from the Valencian Institute of Statistics.

The variables used were age, sex, membership, hospital admission, country of family origin, death, Health Department, year, month and quarters of declaration and serotype (when they have been available).

As statistical methods for the description of the cases, Pearson's Chi2 and Fisher's exact Test have been used as well as Mann-Withney's U. Also, graphical analysis have been used to make visual representations of the study of time-based variables. Incidence rates and Relative Risk have been calculated, the estimates come accompanied by 95% confidence intervals.

Microbiological methods have been commonly used for the detection of enteropathogens and identification of *Salmonella*. The permission from the Public Health Center management in Castellón has been present in the process and the ethical framework in the management of anonymised data has been respected too.

The results found indicate an incidence that reaches 62 cases per 105 inhabitants per year. The risk of getting sick in the Health Department of La Plana compared to that of Castellón has been 27% more. The risk of getting sick is also higher in children under 4 years of age, reaching rates of 5,36 cases x 10³ p-a. An inverted U-shaped graphic that indicates a peak of incidence between 12 and 23 months of age is described. The cases associated with outbreaks and hospital admission account for a small percentage of the total. A clear seasonal pattern hasn't been found. The secular trend has remained stable throughout the period studied.

There may be a selection effect, since the study is only based on cases confirmed by microbiological study, leaving out the rest of the patients who wouldn't have been treated. It could increase the greater risk of getting sick from children compared to adults.

The incidence found in Castellón is higher than the European average, and higher than similar studies carried out in other areas of Spain. *Salmonella* has different epidemiological features with regards to *Campylobacter*, where the infection has clearly been found more in males in the study of the same population with the same methodology as used here.

As the age profile, the inverted U-shaped graphic could be explained with maternal antibodies and for differences in the susceptibility to infection depending on the stage of life. The infection is mild in severity easily manageable on an outpatient basis. The differences found in the Health Departments could be explained if La Plana doctors requested stool cultures more frequently than the ones from Castellón.

The distribution of the serotypes shows similarities to the rest of studies nationally and internationally. *S. typhimurium* maintains a stable trend and is the most isolated serotype.

It is recommended to study the risk factors that exist for the main serotypes, and thus be able to explain why *S. typhimurium* is taking the place of *S. enteritidis*. It is convenient to study if

the differences found between the two Health Department are due to differences in exposure or they constitute an artifact.

4- Introducción

4.a- Rasgos generales de la infección por *Salmonella* no tifoidea

Salmonella debe su nombre al veterinario estadounidense Daniel Elmer Salmon (1850-1914), cuyo equipo fue quien identificó este microorganismo a finales del siglo XIX.

Aunque más adelante se explicará con más detalle, conviene advertir ya de inicio que este estudio se centra en las comúnmente llamadas `salmonelosis gastroentéricas', que ocasionan principalmente –aunque no solo- cuadros de gastroenteritis aguda. No es objeto de este trabajo *Salmonella Typhi* y *Paratyphi*, agentes etiológicos de la fiebre tifoidea cuyo reservorio es humano exclusivamente.

La forma más común de infección por *Salmonella* es la gastroenteritis aguda. El período de **incubación** oscila entre 6 y 72 horas. El **cuadro clínico** se inicia de forma aguda con fiebre y escalofríos, náuseas y vómitos, dolor abdominal y diarrea. La fiebre desaparece en 72 horas. La diarrea suele ser autolimitada –entre 3 y 7 días– y sanguinolenta. La bacteriemia es poco frecuente, y en pocas ocasiones puede derivar en infección focal (meningitis, infección de huesos y articulaciones)^[1].

La **susceptibilidad** aumenta en enfermedades debilitantes y estados inmunodeprimidos. La salmonelosis es más grave en menores de 5 años, mayores de 70 e inmunodeprimidos (VIH+, tratados con corticoides o citostáticos). La resistencia antimicrobiana también se asocia a mayor gravedad. El riesgo de enfermedad invasiva es más de seis veces mayor en pacientes con infección por *Salmonella* no tifoidea en comparación con otras causas bacterianas de gastroenteritis^[2]. Hay estudios que observan un cierto efecto protector de las bebidas alcohólicas frente a la salmonelosis clínica, cuando el alcohol se ingiere simultáneamente al inóculo infeccioso^[3].

Salmonella es una enterobacteria gram negativa anaerobia facultativa, oxidasa negativa y, prácticamente todas, lactosa negativas. El género *Salmonella* consta de 2 especies, *entérica* y *bongori*. La *entérica* se divide en otras 6 subespecies. Es la *Salmonella* no tifoidea la causante de los cuadros llamados salmonelosis, y se ven implicados más de 2000 serotipos^[4].

Existe una amplia variación en la frecuencia relativa entre diferentes **serotipos** de un país a otro, pero en la mayoría de los países con vigilancia de *Salmonella*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium* (comúnmente *S. typhimurium*) y *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Enteritidis* (*S. enteritidis*) son los más comunes. Cabe recordar por su

importancia epidemiológica histórica que *S. Enteritidis* despertó una gran crisis para la seguridad alimentaria en Europa y América durante la década de 1980. Era el serotipo más frecuente en humanos en 1993 y, típicamente transmitido por las aves de corral, se propagó a los sistemas de producción de pollo del resto del mundo ^[5]. Actualmente es *S. typhimurium* la que ha experimentado un aumento de su incidencia, ocupando el puesto que anteriormente pertenecía a *S. enteritidis* ^[6].

La **incidencia** global de gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea se ha estimado en alrededor de 94 millones de casos (en su mayoría, transmitidos por los alimentos) y 155.000 muertes por año. Parece ser particularmente alta en Asia^[7]. De acuerdo con la OMS, los alimentos insalubres son la causa más común de las enfermedades diarreicas. Enfermando cada año 550 millones de personas, y siendo 220 millones niños menores de 5 años. *Salmonella* se sitúa como una de las cuatro principales causas de enfermedades diarreicas a nivel mundial^[8].

Según el último informe publicado por la *European Food Safety Authority* (EFSA) y el *European Centres for Disease Control* (ECDC), en 2015 fueron notificados un total de 94.625 casos confirmados de salmonelosis, lo que corresponde con una tasa anual de 21,2 casos por 10⁵ habitantes. Es, de este modo, la segunda causa de gastroenteritis bacteriana en la Unión Europea después de *Campylobacter*^[9]. En este informe España notifica 9.045 casos, y, a partir de esa cifra, se le estima una incidencia de 43,3 casos por 10⁵ habitantes.

La tasa de incidencia es mayor en niños. Numerosos estudios describen que las tasas más altas de infección por *Salmonella* ocurren en niños con edades de entre 0 y 4 años^[10, 11].

Desde el punto de vista epidemiológico es interesante la distinción entre casos esporádicos y casos asociados a **brotes**. En el caso de la gastroenteritis por *Salmonella* son mucho más numerosos los primeros que los segundos^[12].

La salmonelosis es una zoonosis cuyo **reservorio** se encuentra en animales domésticos y salvajes (aves de corral, cerdos, ganado, roedores y mascotas como iguanas, tortugas, galápagos, perros, gatos, hámsteres y erizos). Los productos de origen aviar, incluido huevo, son preferentemente reservorio de *S. Enteritidis*; otros productos cárnicos, especialmente porcino y menos vacuno, lo son de *S. Typhimurium*. Los humanos pueden intervenir sólo como un reservorio accidental transitorio^[9].

La **transmisibilidad** es muy variable. Se da durante el transcurso de la infección y puede prolongarse hasta varias semanas. No hay portadores crónicos como ocurre con *Salmonella* serotipo *Typhi* (*S. typhi*). Hay, eso sí, portadores convalecientes y casos asintomáticos no

reconocidos que pueden actuar como fuente de infección de forma temporal. La **vía de transmisión** principal es la digestiva a partir de algún elemento contaminado. De esta manera, puede producirse por ingestión de las bacterias a través de comida proveniente de animales infectados, o comida contaminada por heces de un animal o una persona infectada. Las fuentes de alimentos incluyen: huevos, productos lácteos, productos cárnicos, aves de corral y otros productos como fruta y verduras contaminadas en la cocina. También mediante el contacto con animales infectados o su entorno. Además es posible la transmisión fecal-oral de persona a persona ^[5].

4.b- Antecedentes y justificación

La gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea es una infección con una elevada presencia en la asistencia médica, tanto ambulatoria como hospitalaria, que afecta en gran medida a niños. Tal es la importancia de esta afectación, que pasó a formar parte del listado de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en el año 2014^[13]. Con anterioridad sólo eran de notificación obligatoria los casos asociados a brotes (como cualquier otra enfermedad que se presente en forma de brote o epidemia). En la línea de lo comentado anteriormente, en el informe anual del Sistema de Información Microbiológica de 2015^[6], la salmonelosis se colocaba en el 2º puesto de causas de GEA bacteriana, por detrás de la infección por *Campylobacter spp.*

Aun así, existen pocos estudios de carácter poblacional sobre esta enfermedad. Para poder conocer el alcance real y el coste socioeconómico de la salmonelosis, se necesitan más datos epidemiológicos que los existentes hasta el momento. De este modo se podría valorar la instauración de medidas profilácticas orientadas a disminuir su incidencia, así como tratamientos para mejorar la situación actual de estos pacientes.

4.c- Objetivos

El primer **objetivo consiste en** la descripción de los rasgos epidemiológicos más importantes de la infección por *Salmonella* no tifoidea en los términos de las variables clásicas de la epidemiología: persona, lugar y tiempo; y, en el subgrupo de pacientes con información microbiológica detallada (Departamento 2), distinguir los serotipos más frecuentes. Este es un objetivo restringido a los **casos**.

El segundo **objetivo** de este trabajo es la estimación del riesgo de infección por *Salmonella* no tifoidea -es decir la incidencia- en los Departamentos de Salud de Castellón y La Plana durante el periodo de 4 años que discurre desde 2014, año en que fue incluida como EDO, hasta la actualidad (fin de 2017), según año de incidencia, edad y sexo. Este es un objetivo poblacional, tiene en cuenta la población de los Departamentos de Salud del estudio.

5- Material y métodos

5.a- Diseño del estudio

Se realizó un **tipo de estudio** epidemiológico observacional, descriptivo y retrospectivo de base individual. Se ha tenido en cuenta las características clásicas de la epidemiología descriptiva: persona, lugar y tiempo. La **población** objeto de estudio fue la que ocupa el Departamento de Salud 2 (Castellón) y el Departamento de Salud 3 (La Plana), que incluyen a unos 460.000 habitantes (año 2016). El **tiempo** del trabajo se limita al período comprendido entre los años 2014 -año en el que la salmonelosis fue considerada como EDO- hasta la actualidad, 2017. El **tamaño muestral** vendrá determinado por el número de casos que son notificados anualmente al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE).

La **definición de caso** para incluirse en el estudio fue la de pacientes con positividad en el estudio de coprocultivo para *Salmonella* en el Laboratorio del Hospital General de Castellón, que cubre el área del Departamento de Salud 2, y en el Laboratorio del Hospital La Plana, que cubre el área del Departamento de Salud 3. Son casos confirmados. **Criterios de exclusión:** se excluyeron a aquellas personas cuya residencia se encuentra fuera de nuestra población de estudio; y los casos con coprocultivo positivo con el mismo resultado microbiológico dentro de un plazo de 30 días desde el primero.

La identificación de los casos se ha podido llevar a cabo gracias a la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA). La RedMIVA es un sistema de información de la Conselleria de Sanitat orientado a la vigilancia e investigación. Recoge los resultados microbiológicos de los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana para analizarlos de forma centralizada y difundirlos. De esta red se nutre el SVE del Centro de Salud Pública de Castellón (CSPC) de donde se han extraído los casos para el presente estudio.

Las poblaciones para realizar el cálculo de las tasas se han obtenido del Instituto Valenciano de Estadística (IVE), a partir del padrón de habitantes a enero de cada año en 2014, 2015 y 2016. Para el año 2017 se han asumido las poblaciones de 2016. La suma de las poblaciones de los 4 años, total y por estratos de edad, resultan en una cantidad de personas-año para cada estrato (Tabla suplementaria S1).

5.b- Variables

Se tuvieron en cuenta las variables edad, sexo, pertenencia a brote, ingreso hospitalario, país de origen familiar, fallecimiento, Departamento de Salud, año, mes y trimestres de declaración. El serotipo no está disponible en todos los casos. Para disponer de él se ha

consultado una base de datos RedMIVA distinta, en la que consta el serotipo de los casos diagnosticados en el Departamento 2. Estas variables las podemos clasificar en:

- a) Variables categóricas: sexo (hombre/mujer), Departamento de Salud (2/3), pertenencia a brote (sí/no), hospitalización (sí/no), fallecimiento (sí/no) como variables dicotómicas y origen familiar (español/árabe/rumano/otros) como variable con 4 categorías.
- b) Variables cuantitativas: la edad que, en base a la misma, se realizó la distribución por edad en grupos de 5 años. Los pacientes pediátricos, menores de 15 años, se han estudiado por año de edad. Además, los pacientes menores de 3 años, se han estudiado por semestres (grupos de 6 meses).
- c) Variables de dimensión temporal: año, mes y trimestres de declaración.

5.c- Métodos de análisis epidemiológico estadístico

a) Descripción de los casos:

Se ofrecen los resultados obtenidos para cada variable categórica estudiada según el sexo, incluyendo porcentajes. Se ha empleado la prueba X^2 de Pearson como test no paramétrico para evaluar en qué medida las diferencias existentes se deben al azar en el contraste de hipótesis. En los casos en los que el valor esperado por grupo es menor de 5 observaciones del suceso analizado, se ha utilizado el Test exacto de Fisher. Completamos los resultados mostrando los valores P de significación estadística y la razón de masculinidad.

Para analizar las diferencias de edad por sexo, se ha empleado el test no paramétrico de comparación de medias, U de Mann-Withney, ya que la hipótesis de igualdad de varianzas no se cumplía y la población no sigue una distribución normal. Los resultados se ofrecen acompañados de sus valores P de significación estadística. De manera visual, gracias a un análisis gráfico, se representan el número de casos en ambos sexos en función de la edad.

También se ha empleado el análisis gráfico para llevar a cabo el estudio sobre la evolución temporal. Se representa en forma de diagrama de barras los casos según sexo y mes de declaración, lo cual sirve para analizar la estacionalidad. La estacionalidad también se ha analizado mediante la representación gráfica de la media móvil agrupando los datos semanales en períodos de 4 semanas. La tendencia secular se ha analizado con los datos de incidencia semanal (52 semanas por año, para un período de 4 años, suman 208 semanas consecutivas).

b) Cálculo de tasas:

Se han calculado las tasas de incidencia por edad, sexo y Departamento de Salud. Son expresadas en términos de casos/persona-año. El denominador incluye la suma de personas-año desde enero de 2014 a diciembre de 2017.

Se ha estimado el Riesgo Relativo (RR) para comparar las diferencias de incidencias entre sexos y entre Departamentos de Salud. Las estimaciones se acompañan de los intervalos de confianza al 95% (IC95%).

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc, Chicago EEUU), el programa Epi Info V6.04 y con la herramienta Excel 2013.

5.d- Métodos microbiológicos

Las muestras han sido procesadas por los laboratorios de microbiología del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) y el Hospital Universitario de La Plana (HULP), ambos de gestión pública y con experiencia y calidad constatada. Las muestras de heces se siembran en medios habituales para la recuperación de enteropatógenos e identificación de *Salmonella*. En el HGUCS se dispone de antisueros poli y monovalentes para antígenos somáticos y flagelares (Bio-Rad), con los que se consigue identificar los serotipos *Typhimurium*, *Enteritidis*, *Typhi*, *Hadar* y *Virchow*. El resto de cepas se caracterizan sólo a nivel de serogrupo B, C y D, o como *Salmonella spp.* En el HULP se dan los resultados como *Salmonella spp.* Los datos de la RedMIVA se nutren de estos dos hospitales.

5.e- Aspectos éticos

Se ha contado con el permiso de la Dirección del Centro De Salud Pública de Castellón. Todos los elementos que permitirían la identificación de los pacientes han sido eliminados de las bases de datos para poder trabajar manteniendo el anonimato de los pacientes. Debido a que los datos con los que se han trabajado pertenecen al SVE de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), no se requiere la aprobación por el Comité de Ética para realizar los análisis de los mismos.

6- Resultados

El total de casos notificados al SVE fue de 1.151 entre 2014 y 2017. Sin embargo, de acuerdo a nuestros criterios de exclusión, quedaron fuera del estudio 31 casos por tener su residencia fuera de los Departamentos de Salud 2 y 3. De estos 31 casos, 19 fueron hombres y 12 fueron mujeres. La media de edad de los casos excluidos fue de 17,3 años, muy similar a la de nuestra

muestra, 18,6. Esta diferencia de edad resultó no significativa (valor $P=0,764$). Por lo tanto, los resultados que aquí se presentan provienen del análisis de los **1120 casos** restantes. Para presentar los resultados obtenidos, se clasifican según estudio de casos y de tasas.

a) Casos

En total hubo 558 hombres y 562 mujeres, lo que expresado en porcentajes correspondería al 50% para cada sexo. La distribución de ambos sexos en función de las variables estudiadas: Departamento de Salud, edad en estratos, brote y origen familiar; no muestra diferencias estadísticamente significativas. Sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la hospitalización respecto al sexo, siendo más numerosa la hospitalización en el sexo masculino ($p=0,036$). El porcentaje de hospitalización fue bajo -12% para ambos sexos- siendo 76 hombres y 54 mujeres. De igual modo, el porcentaje de casos asociados a brote fue muy bajo, suponiendo un 5% del total (Tabla 1).

La media de edad para los hombres fue de 17,3 años, y para las mujeres de 19,9; esta diferencia resultó marginalmente significativa (Tabla 1). En las tablas no se incluyen los siguientes resultados que sí fueron estadísticamente significativos respecto a la media de edad. Los pacientes hospitalizados tuvieron una media de edad de 36,4 años, mientras que en los no hospitalizados la media fue de 16,2 años (valor $P<0,001$). La media de los 58 casos asociados a brotes fue de 13,0 años frente a los 18,9 años de los casos sin vínculo conocido con brotes (valor $P<0,001$). La distribución de los casos por edad y sexo se incluye en la Tabla suplementaria 2 (TS2).

La razón de masculinidad fue de 0,99 para el conjunto de los casos y similar en el resto de subgrupos que podemos observar en la tabla 1. Como excepción, para la variable hospitalización la razón fue de 1,41; mientras que para el subgrupo origen árabe fue de 0,5.

Para el estudio de la edad, se debe atender a la figura 1, donde se representa la distribución de los casos por edad y sexo. La figura 1a nos demuestra que la mayoría de casos se acumulan entre los 0 y los 15 años. De la tabla 1 también podemos concluir que solamente 340 casos (30%) no están incluidos en ese rango de edad. Para estudiar con más detenimiento la franja de menores de 15 años, centramos la atención en la figura 1b. Aquí podemos observar cómo el rango más numeroso es el situado entre 1 y 2 años. En la figura 1c pasamos a fijar el análisis en los menores de 3 años, por semestre de edad, donde concluimos que entre los 12 y los 23 meses se acumulan la mayoría de casos, describiendo así una curva en forma de U invertida.

La distribución de los casos por mes y sexo podemos analizarla observando la figura 2. Encontramos, en la figura 2a, que el mayor pico de casos se encuentra en los meses de agosto y septiembre. Febrero y diciembre, aparecen como los meses con menor número de casos. No podemos intuir ningún patrón por el cual exista un predominio de un sexo respecto al otro en función del mes.

La figura 2b nos permite identificar cada año de estudio por separado. En el mes de agosto del año 2015 existe un aumento llamativo del número de casos, así como en septiembre del mismo año y del 2014. En diciembre, enero y febrero de los años 2016 y 2017, podemos ver que el número de casos es pequeño.

En la figura 3 podemos analizar la serie temporal. En la figura 3a aparecen el número de casos totales para cada semana de los 4 años seguidos según el sexo. La tendencia secular lineal es muy estable, puesto que apenas desciende desde los 3 puntos en enero de 2014 hasta los 2,5 puntos en diciembre de 2017. En la figura 3b nos encontramos con los casos semanales de ambos sexos en azul, y la media móvil agrupada en 4 semanas a lo largo de los 4 años. Los picos de incidencia a enero del año 2014, o agosto de 2015 y 2017 probablemente se traten de pequeños brotes.

No se han analizado completamente los datos relativos al estudio de la especie de *Salmonella*, en la tabla suplementaria S5 podemos ver los serotipos aislados referentes al Departamento de Salud 2. Estos datos proceden de una RedMIVA diferente que incluye los resultados microbiológicos realizados en el Hospital General de Castellón sin ninguna exclusión. *Salmonella entérica* subsp. *entérica* *Typhimurium* ha resultado la predominante, con un 63% del total. Le ha seguido de lejos *Salmonella entérica* subsp. *entérica* serotipo *Enteritidis*, con un 17%.

Se registraron 4 fallecidos (0.4%). Uno en 2014, otro en 2015 y dos en 2016. Hombres de 59, 83, 87 y 90 años.

b) Tasas

La tasa total para ambos sexos, incluyendo ambos Departamentos de Salud, es de 0,62 casos x 1000 personas-año (o lo que es lo mismo, 62×10^5 personas-año). Se han calculado los RR del hombre respecto a la mujer a partir de las tasas, y no han arrojado resultados estadísticamente significativos. Tampoco existen diferencias entre los RR en función del sexo al estudiar cada departamento por separado (Tabla 2a).

Sin embargo, podemos observar que las tasas varían en función del Departamento de Salud. Así, la tasa total para ambos sexos en el Departamento de Castellón fue de 0,56 casos x 1000 personas-año, mientras que para el Departamento de la Plana, ascendía a 0,71 casos x 1000 personas-año. El RR del Departamento de La Plana respecto al de Castellón fue de 1,27 IC95% (1,13-1,43) con un valor $P < 0,001$. Este RR resultó también significativo para ambos sexos por separado (Tabla 2b).

La tasa de incidencia por sexo la encontramos en la Figura 4. Existe una mayor tasa en el sexo femenino respecto al masculino solamente apreciable en el rango de edad de 0-4 años (5,72 casos x 1000 personas-año frente 5,04 casos x 1000 personas-año). En el resto de grupos de edad estas diferencias, aunque a veces se dan, son de menor magnitud (Tabla S3).

7. Discusión y conclusiones

Resultados clave

1. Consideramos que se trata de una patología con elevada incidencia, alcanzando 280 casos anuales, con una tasa total para ambos sexos de 0,62 casos x 1000 personas-año, o lo que es lo mismo, 62×10^5 p-a.
2. La incidencia ha sido mayor en el Departamento de Salud de la Plana que en el de Castellón, con un RR de 1,27 IC95% (1,13-1,43) y valor $P < 0,001$. Esto significa una incidencia o riesgo de un 27% más en ese Departamento de Salud (entre un 13% y un 43% más).
3. El riesgo de enfermar es mayor en los menores de 4 años, alcanzando una tasa de 5,36 x 1000 personas-año IC95% (4,88-5,84). Además, el 37% de los casos totales se acumulan en la franja de edad que comprende desde el año de edad hasta los 4 años. Incluso hemos identificado que es entre los 12 y los 23 meses donde más casos se encuentran entre los menores de 4 años, describiendo una gráfica de U invertida.
4. Tanto los casos asociados a brote como los ingresos hospitalarios suponen un porcentaje pequeño del total. La edad sí que influye en estas variables.
5. La hospitalización es más frecuente en hombres que en mujeres (valor $P = 0,036$).
6. No hemos encontrado un patrón estacional claro, sin embargo parece que los meses más fríos cuentan un menor número de casos. Los brotes se ven reflejados en la serie temporal en forma de picos de incidencia.
7. La tendencia secular se ha mantenido estable en todo el período estudiado.

Limitaciones

No podemos extraer conclusiones explicativas para las diferencias encontradas. No obstante, este aspecto va relacionado con el tipo de estudio realizado. En un estudio observacional como el que nos ocupa, se busca describir los casos según las variables disponibles y las tasas. Por lo tanto es un objetivo que hemos cumplido.

Las tasas calculadas en nuestro estudio, están subestimando los datos reales poblacionales. No todos los pacientes con salmonelosis padecen síntomas de igual magnitud, por lo que puede haber pacientes que superen la enfermedad sin acudir al médico. Además, no a todos los pacientes se les solicita coprocultivo. Nuestro estudio se basa en casos con diagnóstico confirmado. Por lo tanto, estamos reflejando la punta de la pirámide diagnóstica de esta enfermedad, es decir, aquellos que presentan síntomas, acuden al médico y se les solicita cultivo de heces. Se trata de un efecto de selección. Este aspecto no creemos que afecte en el estudio de la variable sexo, sin embargo sí que podría infraestimar las tasas de los pacientes no pediátricos. Los menores de 15 años, tenderían a acudir al médico (llevados por su familia) con más frecuencia que los adultos ante una gastroenteritis. Y los esfuerzos para alcanzar el diagnóstico etiológico podrían ser mayores en los facultativos que atienden a la población pediátrica.

Los métodos de estudio microbiológico y los sistemas de recogida de datos no han variado durante el período estudiado, por lo que no existen posibles artefactos en el estudio de la serie temporal. Además son iguales en ambos Departamentos de Salud.

Interpretación

Los resultados indican una incidencia elevada para esta enfermedad, que continúa siendo la segunda causa de gastroenteritis bacteriana detrás de las ocasionadas por *Campylobacter* ^[14].

La tasa encontrada ha sido de 0,62 casos x 10³ p-a, ligeramente superior a la publicada en un estudio de 2016 referente a la población de Salamanca, donde se situó en 0,42 x 10³ p-a ^[15]. En un informe de la Comunidad Valenciana que nos habla de datos relativos al año 2016, la tasa encontrada ha sido de 0,36 casos x 10³p-a ^[16]. En un informe de la EFSA publicado en 2016, se constata que la incidencia en el año 2015 resultó en 0,21 casos x 10³ p-a en la Unión Europea^[9]. Por lo tanto, podemos concluir que nuestra tasa es superior respecto a la media europea, e incluso notablemente superior respecto a la propia Comunidad Valenciana. Ese hecho podría ser explicado si pensamos en que en nuestra población solamente existe un hospital privado, por lo tanto nuestro Sistema de Vigilancia Epidemiológica está captando prácticamente la totalidad de los casos. En otras ciudades donde existan laboratorios privados,

es posible que no estén realizando adecuadamente la declaración de la infección, ya que es un sistema que se automatiza desde los laboratorios de gestión pública.

El hecho de que la variable sexo no influya en los resultados, está en consonancia con el resto de estudios publicados hasta la fecha^[9,17]. Se contrapone así a lo que sucede en la gastroenteritis por *Campylobacter*, en el que un estudio reciente realizado sobre la misma población que hemos analizado aquí con la misma metodología, ha encontrado un claro predominio en la masculinidad de los casos en prácticamente todos los rangos de edad estudiados^[18].

En cuanto al perfil etario, el mayor riesgo encontrado en la población menor de 5 años de padecer salmonelosis podría estar en parte, como hemos comentado en las limitaciones del estudio, relacionado con un mayor esfuerzo por parte de padres y médicos de llegar al diagnóstico etiológico de las diarreas en este grupo de edad. La descripción gráfica de la U invertida en los primeros años de vida, es probablemente un reflejo de diferentes factores de riesgo y de susceptibilidad de estas infecciones en nuestro entorno. El efecto protector de la lactancia materna por la presencia de anticuerpos IgA, el tipo de dentición y el tipo de alimentación son diferentes en estas etapas de la vida^[19].

A pesar de que hemos encontrado una baja presencia de casos asociados a brotes, la salmonelosis continúa representando la principal causa de brotes de transmisión alimentaria a nivel nacional^[14]. El porcentaje de brotes ha supuesto solamente un 5% del total, pero por ejemplo en la primera causa de gastroenteritis bacteriana, *Campylobacter*, para la misma población y período, ha supuesto un 2%^[18].

También podemos constatar el carácter leve de esta enfermedad, puesto que el porcentaje de pacientes que ingresaron fue del 12%. La letalidad también ha sido muy baja. Esto puede deberse a que la deshidratación provocada por la diarrea es fácilmente controlable de forma ambulatoria, y que la capacidad de la bacteria de producir enfermedad invasiva es baja. El hecho de que la media de edad de los pacientes ingresados sea superior a la de no ingresados, nos indica que conforme aumenta la edad las complicaciones son más severas, probablemente porque se trate de pacientes con mayores comorbilidades^[2]. Sin embargo, no hemos podido encontrar explicación alguna en la bibliografía para conocer el motivo por el cual los ingresos hospitalarios hayan sido más numerosos en el sexo masculino, podría ser debido a un peor control de síntomas, o a mayor invasividad de la bacteria.

Parece que durante los meses cálidos la incidencia es mayor, y que en los meses fríos es inferior. Esta estacionalidad sin embargo no resulta muy marcada en nuestro entorno. En agosto se han encontrado picos de incidencia prácticamente en cada año estudiado. Probablemente, las altas temperaturas, junto con las vacaciones estivales en las que se consume mayor comida fuera de casa, podrían provocar pequeños brotes de salmonelosis. Estos resultados están en consonancia con otros estudios similares ^[20].

Podemos comparar nuestra tasa total de salmonelosis (0,62 x 1000 p-a) con la obtenida en un estudio realizado también sobre la población de Castellón, pero en 2004, cuando se situó en 0,75 x 1000 p-a^[19]. Desde entonces hasta la fecha actual, ha disminuido muy ligeramente. Otro estudio español realizado en Salamanca evaluó la tendencia entre 2005 y 2014, mostrando resultados similares^[15]. Estos datos sugieren que la tendencia se mantiene prácticamente estable.

Parece que la distribución de los serotipos es similar respecto a otras zonas de la península. Podemos comprobar en la Tabla suplementaria S5 que *S. Typhimurium* ha supuesto un 63% de los aislamientos totales, mientras que en Salamanca supuso un 57%. En otros estudios realizados fuera de España, *S. Typhimurium* también se posiciona como el serotipo más aislado. Tomamos como ejemplo un estudio realizado en Canadá, donde alcanzó el 64% del total^[11].

En 2004 se presentó el Programa de Control de Salmonella en Huevos y Ovoproductos que consiguió disminuir notablemente la incidencia de salmonelosis, sobre todo, del serotipo *S. Enteritidis*. Incluía medidas de vigilancia, prevención y control. Sin embargo, parece que la efectividad del programa no está tan clara en el caso de *S. Typhimurium*, puesto que su incidencia se mantiene estable y se ha colocado como el serotipo más frecuentemente aislado^[6]. Podría ser porque la transmisión de este serotipo está menos vinculada al consumo de huevos y ovoproductos contaminados –las medidas de control ambiental fueron dirigidas hacia estos mecanismos de transmisión–. Además puede indicar un reemplazo del serotipo *S. Enteritidis* por el *S. Typhimurium*.

Un hecho observado llamativo, es que el riesgo de enfermar ha sido mayor en el Departamento de La Plana en comparación con el de Castellón. Podríamos elaborar una hipótesis para comprobar en futuros estudios. Es posible que los profesionales de La Plana, estén más predispuestos a solicitar coprocultivo ante una diarrea de probable origen infeccioso. Este hallazgo también se ha producido en el estudio de *Campylobacter*^[18].

Recomendaciones

- Los programas epidemiológicos para disminuir la incidencia de esta enfermedad, no están controlando los casos de *S. Typhimurium*, pero sí que lo están haciendo con *S. Enteritidis*. Deberíamos estudiar los factores de riesgo en función del serotipo, para así poder mejorar la prevención.
- Se podría estudiar el diferente comportamiento epidemiológico respecto a *Campylobacter*, para así descubrir nuevos factores de riesgo en grupos de pacientes determinados, pues ambas enfermedades comparten rasgos comunes (cuadro clínico de gastroenteritis, vía de transmisión, zoonosis).
- Sería conveniente estudiar si las diferencias encontradas entre ambos Departamentos de Salud se deben a artefactos o a diferencias reales en la exposición.

8- Agradecimientos

Agradecer a mi tutor, Juan Bellido Blasco, todos los conocimientos que me ha transmitido, su gran ayuda para realizar este trabajo, y los buenos momentos que me ha hecho pasar durante la realización del mismo. A los/las trabajadores/as de los laboratorios de microbiología del Hospital General Universitario de Castellón y del Hospital Universitario La Plana de Villarreal por su gran labor que ha permitido llevar a cabo este estudio. A los/las enfermeros/as y médicos/as del Centro de Salud Pública de Castellón cuyo trabajo también ha resultado fundamental.

9- Bibliografía

- [1]- Chen H-M, Wang Y, Su L-H, Chiu C-H. Nontyphoid Salmonella Infection: Microbiology, Clinical Features, and Antimicrobial Therapy. *Pediatrics & Neonatology*. junio de 2013;54(3):147-52.
- [2]- Helms M, Simonsen J. Foodborne Bacterial Infection and Hospitalization: A Registry-Based Study. 2018;9.
- [3]- Bellido-Blasco JB, Arnedo-Pena A, Cordero-Cutillas E, Canós-Cabedo M, Herrero-Carot C, Safont-Adsuara L. The Protective Effect of Alcoholic Beverages on the Occurrence of a Salmonella Food-Borne Outbreak: *Epidemiology*. marzo de 2002;13(2):228-30.
- [4]- Tindall BJ. Nomenclature and taxonomy of the genus *Salmonella*. *International Journal Of Systematic And Evolutionary Microbiology*. 1 de enero de 2005;55(1):521-4.
- [5]- Heymann DL, American Public Health Association. Control of communicable diseases manual: an official report of the American Public Health Association. 2015.
- [6]- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional De Vigilancia Epidemiológica. Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica 2015. Madrid, 2017
- [7]- Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, et al. The Global Burden of Nontyphoidal Salmonella Gastroenteritis. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de marzo de 2010;50(6):882-9.
- [8]- Organización Mundial de la Salud: *Salmonella* (no tifoidea). Centro de prensa: nota descriptiva. 2018 [internet]. Disponible en:
[http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))
Consultado el 15/03/2018
- [9]- European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal*. Diciembre de 2016
- [10]- Bassal R, Reisfeld A, Andorn N, Yishai R, Nissan I, Agmon V, et al. Recent trends in the epidemiology of non-typhoidal *Salmonella* in Israel, 1999–2009. *Epidemiology & Infection*. agosto de 2012;140(8):1446-53.

- [11]- Wilson HL, Kennedy KJ, Moffatt CRM. Epidemiology of non-typhoid Salmonella infection in the Australian Capital Territory over a 10-year period: Non-typhoid Salmonella in the ACT. *Internal Medicine Journal*. Marzo de 2018;48(3):316-23.
- [12]- Bellido-Blasco J, Arnedo-Pena A. Epidemiology of Infectious Diarrhea. En: *Encyclopedia of Environmental Health*. Elsevier; 2011. p. 569-81.
- [13]- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013
- [14]- Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2013. Madrid, 2015
- [15]- Cores-Calvo O, Félix Valero-Juan L, Sanchez JE, Garcia Sanchez E, García M. [Changes in the epidemiology of gastroenteritis caused by Salmonella during 2005-2014 in Salamanca, Spain]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 18 de marzo de 2016;29.
- [16]- Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Enfermedades de Vigilancia Microbiológica. Comunitat Valenciana. 2016
- [17]- Faulder KE, Simmonds K, Robinson JL. The Epidemiology of Childhood Salmonella Infections in Alberta, Canada. *Foodborne Pathogens and Disease*. junio de 2017;14(6):364-9.
- [18]- González-López P, Bellido-Blasco JB. Epidemiología descriptiva de la gastroenteritis por *Campylobacter* en Castellón. Trabajo Fin de Grado. Curso 2017-2018. Facultad de Medicina. Universitat Jaume I
- [19]- Bellido-Blasco JB, Celades-Porcar ME, Tirado-Balaguer MD, González-Cano JM, Gil-Ortuño M, Arnedo-Pena A. Estudio de la diarrea infecciosa en Castellón (EDICS): incidencia poblacional de casos esporádicos en 2004 y comparación con el año 2000. *Medicina Clínica*. septiembre de 2006;127(12):448-50.
- [20]- Bellido JB, Galiano JV, Tirado MD, González-Cano JM, Safont L. Incidencia de casos esporádicos de las infecciones intestinales más frecuentes en Castellón. *Revista Española de Salud Pública*. octubre de 2003

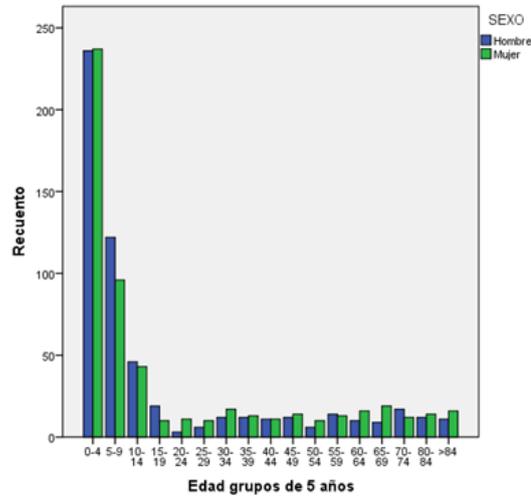
10- Tablas y figuras

Tabla 1: Características de los casos por diversas variables principales y sexo

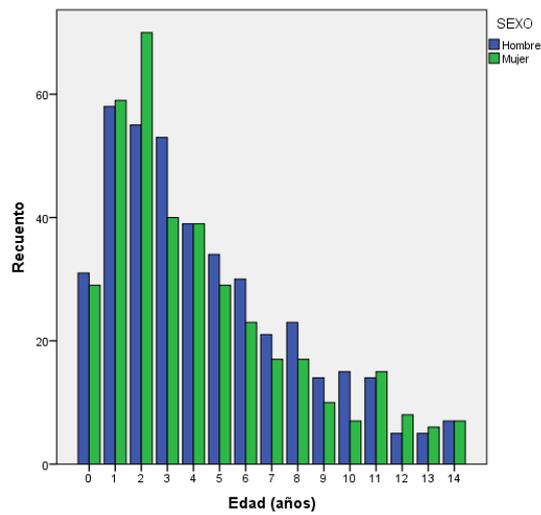
		Total		Hombre		Mujer		Valor p	Ratio H/M
		n	%	n	%	n	%		
TOTAL		1120		558		562		0,99	
Dep.	Dep. 2	594	53	292	52	302	51	0,637	0,97
	Dep. 3	526	47	266	48	260	49		1,02
Edad (media en años)		18,6		17,3		19,9		0,065	
Edad (estratos)	<1	60	5	31	6	29	5	0,179	1,07
	1-4	413	37	205	37	208	37		0,99
	5-9	218	20	122	22	96	17		1,27
	10-14	89	8	46	8	43	8		1,07
	Resto	340	30	154	28	186	33		0,83
Trimestre	1	206	18	104	19	102	18	0,708	1,02
	2	269	24	139	25	130	23		1,07
	3	376	34	189	34	187	33		1,01
	4	269	24	126	23	143	25		0,88
Hospitalización	No	983	88	482	86	508	90	0,036	0,95
	Sí	130	12	76	14	54	10		1,41
Brote	Sí	58	5	31	6	27	5	0,571	1,15
	No	1060	95	526	94	534	95		0,99
Origen familia (apellido)	Español	984	88	493	88	491	87	0,504	1,00
	Árabe	21	2	7	1	14	2		0,5
	Rumano	64	6	32	6	32	6		1
	Otros	51	4	26	5	25	4		1,04

Figura 1: Distribución de casos por edad y sexo

1a) Todas las edades



1b) Menores de 15 años por año de edad



1c) Menores de 3 años por semestre de edad

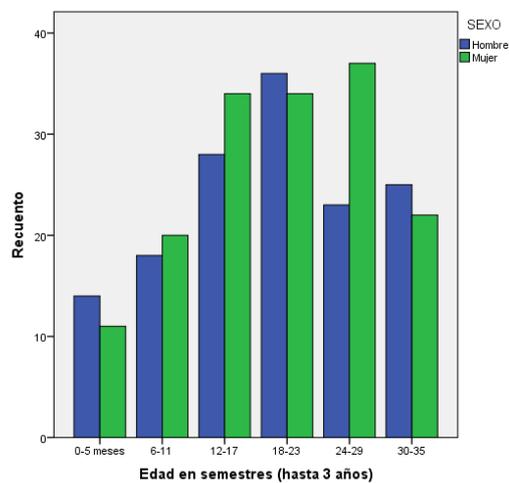
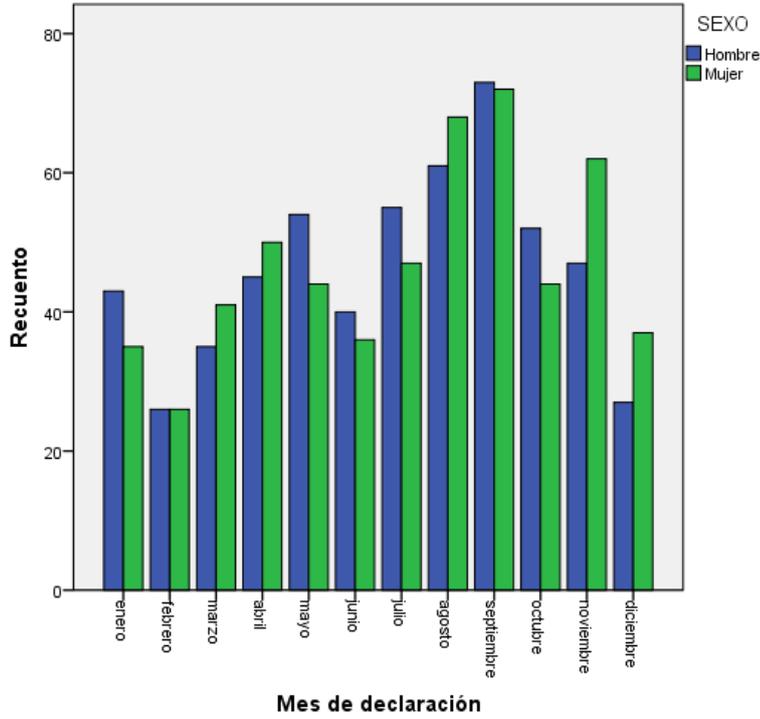


Figura 2: Distribución de los casos por mes y sexo. Estacionalidad

a) Todo el período agrupado



b) Diferenciando cada año

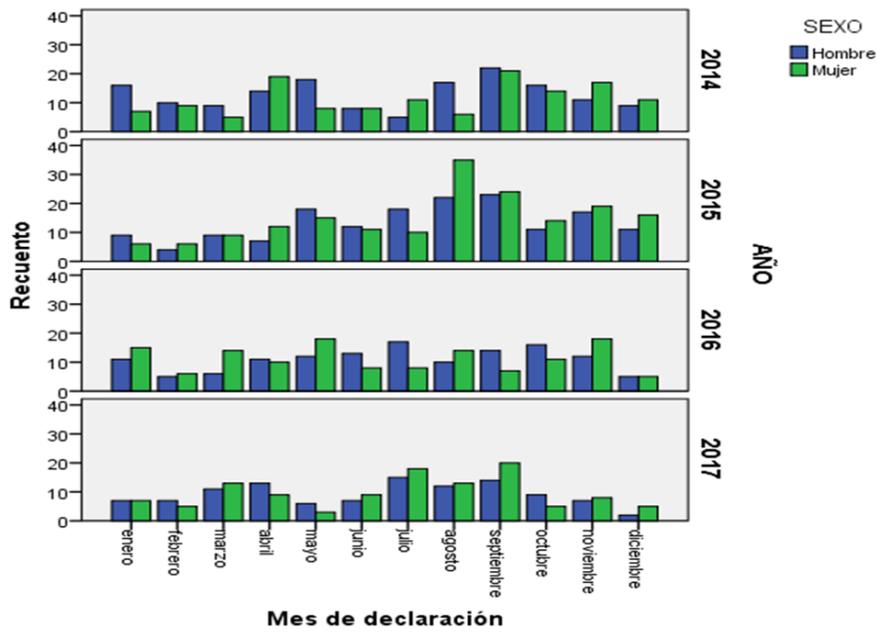
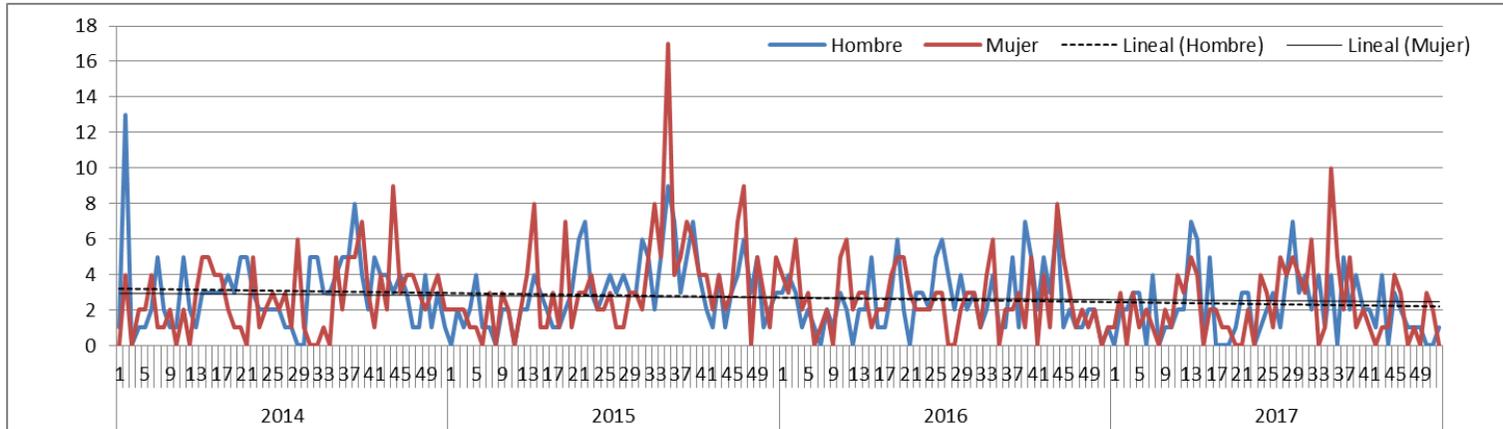


Figura 3: Serie temporal. Distribución semanal de casos por sexo

a) Casos semanales y línea de tendencia lineal (regresión lineal simple)



b) Casos semanales y suavización mediante media móvil de 4 semanas

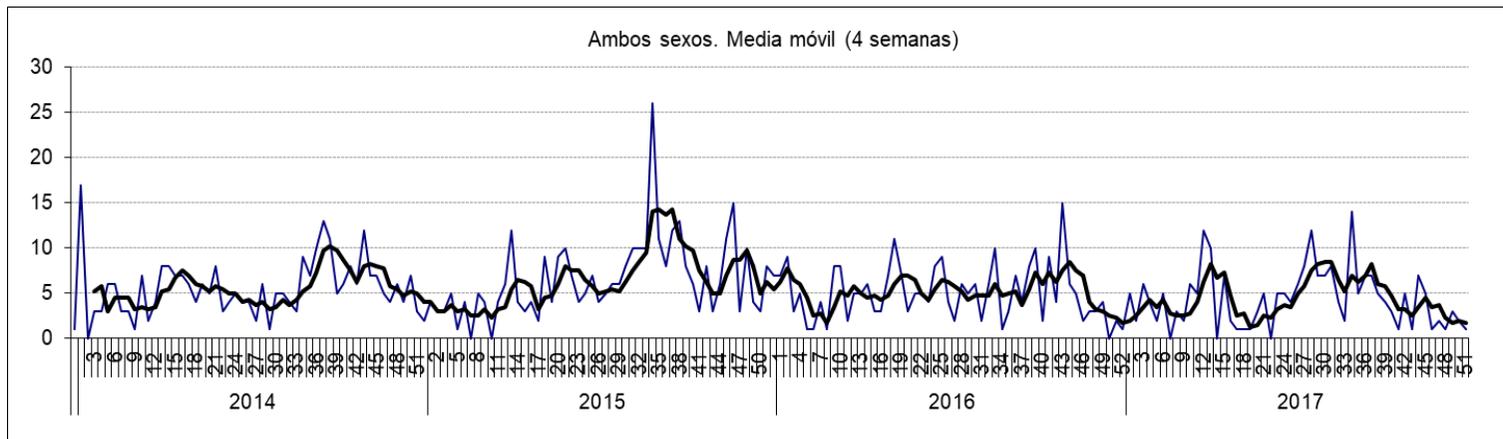


Tabla 2: Casos y tasas de incidencia por 1000 personas-año en función de los Departamentos de Salud por sexo. Incluye RR e IC95%. Período 2014-2017

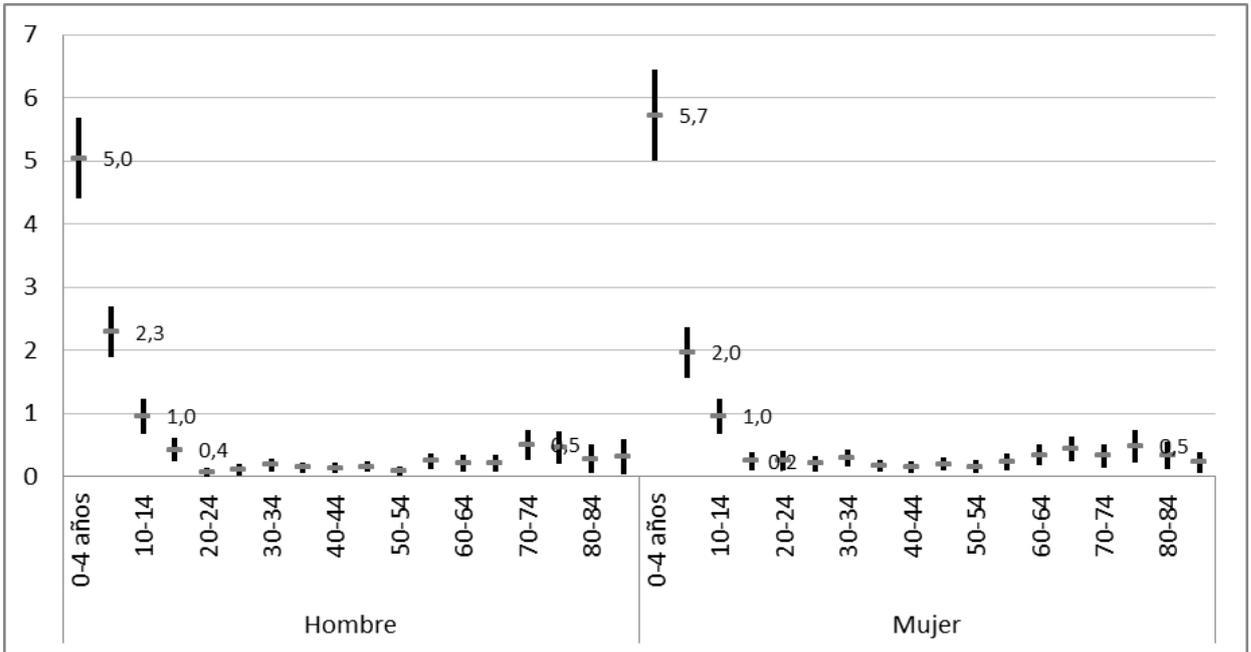
a) Tasas y RR de Hombres y Mujeres

	D2y3				D2				D3			
	T	H	M	RR (H/M)	T	H	M	RR (H/M)	T	H	M	RR (H/M)
Casos	1120	558	562		594	292	302		526	266	260	
Población (personas-año)	1.795.774	913.776	881.998	0,96	1.057.667	545.755	511.912	0,91	738.107	368.021	370.086	1,03
Tasa x 1000 casos p-a	0,62	0,61	0,64		0,56	0,54	0,59		0,71	0,72	0,70	
IC95%	0,59-0,66	0,56-0,66	0,58-0,69	0,85-1,08	0,52-0,61	0,47-0,60	0,52-0,66	0,77-1,07	0,65-0,77	0,64-0,81	0,62-0,79	0,87-1,22
Valor P				0,492				0,234				0,76

b) RR de los Departamentos de Salud

	RR (D3/D2)		
	Total	Hombres	Mujeres
	1,27	1,35	1,19
IC95%	1,13-1,43	1,14-1,6	1,01-1,41
Valor P	<0,001	<0,001	0,004

Figura 4: Tasas de incidencia x 1000 personas-año con IC95% por grupos de edad y sexo. Departamentos 2 y 3 juntos. Período 2014-2017



11- Anexo: Tablas suplementarias

Tabla S1: Demografía. Poblaciones por edad y Departamento de Salud. Fuente: Padrón municipal (IVE)

Edad	2014		2015		2016		2017		Total
	Dep. 2	Dep. 3							
0-4	11.854	9.639	13.348	9.286	13.112	8.937	13.112	8.937	88.225
5-9	13.310	11.003	15.288	10.729	15.281	10.658	15.281	10.658	102.208
10-14	11.978	10.008	13.747	9.735	13.978	9.957	13.978	9.957	93.338
15-19	11.373	9.188	12.871	8.822	12.805	9.045	12.805	9.045	85.954
20-24	11.825	9.564	13.716	9.277	13.529	9.186	13.529	9.186	89.812
25-30	13.292	10.656	15.682	10.525	15.068	9.980	15.068	9.980	100.251
30-34	17.059	13.563	19.693	13.497	18.195	12.391	18.195	12.391	124.984
35-39	21.918	17.252	24.987	16.827	24.156	16.310	24.156	16.310	161.916
40-44	20.731	16.330	24.256	15.636	24.356	15.802	24.356	15.802	157.269
45-49	19.250	15.336	22.707	14.805	22.941	14.921	22.941	14.921	147.822
50-54	16.753	13.545	19.857	13.226	20.041	13.398	20.041	13.398	130.259
55-59	14.284	11.416	17.106	11.437	17.665	11.827	17.665	11.827	113.227
60-64	11.631	9.201	14.485	9.304	14.830	9.513	14.830	9.513	93.307
65-69	10.664	8.402	13.510	8.708	13.567	8.729	13.567	8.729	85.876
70-74	8.105	6.548	11.177	7.495	11.226	7.336	11.226	7.336	70.449
75-79	6.649	5.225	8.431	5.541	8.780	5.914	8.780	5.914	55.234
80-84	5.306	4.349	7.729	5.278	7.765	5.248	7.765	5.248	48.688
85 y más	6.789	4.354	7.058	4.566	7.329	4.765	7.329	4.765	46.955
Total	232.771	185.579	275.648	184.694	274.624	183.917	274.624	183.917	1.795.774

Tabla S2: Casos totales por edad y sexo

Edad (grupos 5 años)	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
0-4 años	236	237	473
5-9	122	96	218
10-14	46	43	89
15-19	19	10	29
20-24	3	11	14
25-29	6	10	16
30-34	12	17	29
35-39	12	13	25
40-44	11	11	22
45-49	12	14	26
50-54	6	10	16
55-59	14	13	27
60-64	10	16	26
65-69	9	19	28
70-74	17	12	29
75-79	12	14	26
80-84	6	9	15
85 y más	5	7	12
Total	558	562	1120

Tabla S3: Tasas de incidencia x 1000 personas-año por sexo y edad. Incluye IC95%

a) Departamentos 2 y 3 juntos

Edad (años)	Departamentos 2 y 3								
	Hombres			Mujeres			Total		
	Tasa x 1000 p-a	Límite inferior	Límite superior	Tasa x 1000 p-a	Límite inferior	Límite superior	Tasa x 1000 p-a	Límite inferior	Límite superior
0-4	5,04	4,40	5,68	5,72	5,00	6,45	5,36	4,88	5,84
5-9	2,29	1,88	2,69	1,96	1,57	2,35	2,13	1,85	2,42
10-14	0,96	0,68	1,23	0,95	0,67	1,23	0,95	0,76	1,15
15-19	0,42	0,23	0,61	0,24	0,09	0,39	0,34	0,21	0,46
20-24	0,06	-0,01	0,14	0,26	0,10	0,41	0,16	0,07	0,24
25-30	0,12	0,02	0,21	0,21	0,08	0,33	0,16	0,08	0,24
30-34	0,18	0,08	0,29	0,29	0,15	0,42	0,23	0,15	0,32
35-39	0,14	0,06	0,22	0,17	0,08	0,26	0,15	0,09	0,21
40-44	0,13	0,05	0,21	0,15	0,06	0,23	0,14	0,08	0,20
45-49	0,16	0,07	0,24	0,20	0,09	0,30	0,18	0,11	0,24
50-54	0,09	0,02	0,16	0,16	0,06	0,26	0,12	0,06	0,18
55-59	0,24	0,12	0,37	0,23	0,11	0,36	0,24	0,15	0,33
60-64	0,22	0,08	0,35	0,34	0,17	0,51	0,28	0,17	0,39
65-69	0,21	0,07	0,35	0,44	0,24	0,64	0,33	0,21	0,45
70-74	0,50	0,26	0,74	0,33	0,14	0,51	0,41	0,26	0,56
75-79	0,46	0,20	0,73	0,48	0,23	0,73	0,47	0,29	0,65
80-84	0,28	0,06	0,50	0,33	0,11	0,55	0,31	0,15	0,46
85 y más	0,32	0,04	0,59	0,22	0,06	0,39	0,26	0,11	0,40
Total	0,61	0,56	0,66	0,64	0,58	0,69	0,62	0,59	0,66

b) Departamentos 2 y 3 por separado

Edad (años)	Departamento 2 (Castellón)						Departamento 3 (La Plana)					
	Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres		
	Tasa	L. inf.	L. sup.	Tasa	L. inf.	L. sup.	Tasa	L. inf.	L. sup.	Tasa	L. inf.	L. sup.
0-4	4,16	3,41	4,92	4,63	3,76	5,49	6,34	5,21	7,47	7,17	5,93	8,40
5-9	2,12	1,61	2,62	2,00	1,48	2,53	2,53	1,87	3,20	1,91	1,32	2,50
10-14	0,96	0,60	1,33	1,01	0,62	1,40	0,95	0,52	1,37	0,87	0,46	1,28
15-19	0,57	0,28	0,85	0,26	0,05	0,46	0,22	0,00	0,43	0,23	0,00	0,45
20-24	0,04	-0,03	0,11	0,28	0,07	0,49	0,11	-0,04	0,25	0,22	0,00	0,43
25-30	0,10	-0,01	0,21	0,21	0,04	0,38	0,14	-0,02	0,30	0,20	0,00	0,39
30-34	0,18	0,05	0,31	0,17	0,03	0,31	0,19	0,02	0,35	0,44	0,18	0,69
35-39	0,14	0,04	0,24	0,25	0,10	0,40	0,15	0,02	0,27	0,06	-0,02	0,15
40-44	0,16	0,05	0,27	0,14	0,03	0,25	0,09	-0,01	0,20	0,16	0,02	0,30
45-49	0,09	0,00	0,17	0,24	0,09	0,39	0,26	0,08	0,44	0,14	0,00	0,27
50-54	0,10	0,00	0,20	0,11	0,00	0,22	0,07	-0,03	0,18	0,23	0,05	0,41
55-59	0,17	0,03	0,31	0,25	0,08	0,42	0,34	0,11	0,58	0,21	0,03	0,40
60-64	0,14	0,00	0,28	0,36	0,14	0,58	0,33	0,07	0,59	0,31	0,06	0,56
65-69	0,19	0,02	0,36	0,60	0,29	0,90	0,24	0,00	0,47	0,23	0,00	0,45
70-74	0,44	0,15	0,73	0,19	0,00	0,37	0,60	0,18	1,01	0,52	0,16	0,88
75-79	0,26	0,01	0,51	0,41	0,11	0,72	0,78	0,24	1,32	0,57	0,15	0,99
80-84	0,16	-0,06	0,37	0,38	0,08	0,68	0,46	0,01	0,91	0,26	-0,03	0,56
85 y más	0,42	0,01	0,82	0,26	0,03	0,50	0,16	-0,15	0,48	0,16	-0,06	0,39
Total	0,54	0,47	0,60	0,59	0,52	0,66	0,72	0,64	0,81	0,70	0,62	0,79

Tabla S4: Casos por centro de salud asignado*

CENTRO DE SALUD	HOMBRE	MUJER	TOTAL
C CS EL GRAO	2	6	8
C CS PZ. CONSTITUCI	8	7	15
C.A. RAVAL UNIVERSITAT	4	13	17
C.S. BURRIANA II	17	14	31
C.S. CS FERNANDO CATOLICO	22	26	48
C.S. ILLES COLUMBRETES	25	18	43
C.S. VILLARREAL EL PILAR	12	9	21
C.S.I. ALMAZORA	15	12	27
C.S.I. CS LA PLANA GRAO	10	8	18
C.S.I. ONDA II	12	11	23
CA ALQUERIAS NIÑO PE	11	10	21
CA BENASAL	3	3	6
CA BORRIOL	7	3	10
CA BURRIANA PUERTO	6	0	6
CA CABANES	2	6	8
CA CASTELLFORT	1	0	1
CA CS LA SALERA	5	6	11
CA CS PLANA BENADRESA	0	1	1
CA CS SAN LORENZO	4	3	7
CA CULLA	1	0	1
CA ESLIDA	2	1	3
CA FIGUEROLES	1	1	2
CA LA POBLA TORNESA	2	0	2
CA LA VILAVELLA	4	6	10
CA LES USERES	0	2	2
CA MONCOFA	11	9	20
CA RIBESALBES	3	0	3
CA SANT JOAN DE MORO	5	1	6
CA SIERRA ENGARCERAN	1	0	1
CA SUERA / SUERAS	1	0	1
CA VILAFAMES	2	0	2
CA VISTABELLA MAESTR	1	0	1
CS ALBOCASSER	3	3	6
CS ALMASSORA	13	16	29
CS ARTANA	4	6	10
CS ATZENETA MAESTRAT	2	2	4
CS BENICASSIM	17	17	34
CS BENLLOCH	3	2	5
CS BETXI	8	6	14

CS BURRIANA	18	29	47
CS COVES VINROMA	1	4	5
CS CS BARRANQUET	4	6	10
CS CS CASALDUCH	1	0	1
CS CS GRAN VIA	11	19	30
CS CS PALLETER	25	23	48
CS CS PINTOR SOROLLA	14	17	31
CS CS RAFALAFENA	21	26	47
CS CS SAN AGUSTIN	10	4	14
CS L'ALCORA	8	10	18
CS LA PLANA 9 D'OCTUBRE	6	12	18
CS LA VALL D'UIXO 1	41	36	77
CS LA VALL D'UIXO 2	7	8	15
CS LUCENA DEL CID	0	2	2
CS NULES	32	31	63
CS ONDA I	24	30	54
CS ORPESA DEL MAR	14	11	25
CS TALES	2	0	2
CS TORREBLANCA	4	4	8
CS V PLAZA SEGOVIA	0	1	1
CS VALL D'ALBA	6	8	14
CS VILA-REAL BOVILA	22	18	40
CS VILA-REAL CARINYE	32	32	64
CS VILAFRANCA CID	2	2	4
H. UNIVERSIT. DE LA PLANA	2	0	2
H.GRAL.UNIV. DE CASTELLON	1	1	2

*En verde los centros pertenecientes a Castellón.

Tabla S5: Aislamiento de *Salmonella* según especie, cuando se dispone de ese dato

Microorganismo	Sexo		Total	%
	H	M		
Salmonella enterica grupo B	17	21	38	6,1%
Salmonella enterica grupo C	20	19	39	6,2%
Salmonella enterica grupo D	8	5	13	2,1%
Salmonella enterica subsp arizonae	2	2	4	0,6%
Salmonella enterica subsp diarizonae	0	1	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Brandenburg	0	1	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Derby	2	1	3	0,5%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Enteritidis	45	64	109	17,4%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Hadar	1	0	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Infantis	0	1	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Java	1	0	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo London	1	0	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Mikawasima	1	0	1	0,2%
Salmonella enterica subsp entérica serotipo poona	0	1	1	0,2%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Rissen	3	0	3	0,5%
Salmonella enterica subsp enterica serotipo Virchow	4	7	11	1,8%
Salmonella enterica subsp enterica Typhimurium	198	201	399	63,5%
Salmonella enterica subsp. enterica serotipo Pomona	0	1	1	0,2%
Total	303	325	628	100%