

ORIGINAL

TENDENCIA Y VARIACIONES ESTACIONALES DE LAS GASTROENTERITIS POR *CAMPYLOBACTER* EN VALLADOLID. SERIE DE CINCO AÑOS: 2000-2004

Francisco Javier Luquero Alcalde (1), Elisabeth Sánchez Padilla (2), José María Eiros Bouza (3), Marta Domínguez-Gil González (3), Carmen Gobernado Serrano (3), Rosario Bachiller Luquer (4), Jose Javier Castrodeza Sanz (1), y Raúl Ortiz de Lejarazu (3)

(1) Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

(2) Servicio de Medicina Preventiva y Salud pública. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

(3) Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

(4) Centro de Salud Pilarica. Valladolid.

RESUMEN

Fundamento: El *Campylobacter* es uno de los principales patógenos entéricos, sin embargo algunos aspectos de su epidemiología no se conocen con precisión. El objetivo de este trabajo es analizar en la provincia de Valladolid la tendencia y variación estacional de las gastroenteritis que provoca.

Métodos: Se realizó un análisis de series temporales mediante un modelo aditivo a partir de las declaraciones realizadas al Sistema de Información Microbiológico por los dos principales hospitales de la provincia de Valladolid. Se consideró como caso a los pacientes que presentaron un coprocultivo con un aislamiento de *Campylobacter* spp. en el período 2000-2004. Se determinaron la tendencia, los coeficientes estacionales de la serie de casos, las tasas de incidencia en función de la edad, el sexo y el año de declaración y las razones de tasas.

Resultados: Se observó una tendencia descendente en la declaración de casos durante el periodo de estudio y se detectó un coeficiente estacional significativo en la cuatrisesmana seis ($c=12,854$, $p=0,023$). La tasa de incidencia fue mayor en los menores de cinco años y en los hombres, ascendiendo a 1841,9 casos (IC 95: 1797,2-1889,6) y 99,7 casos (IC 95% 96,9-102,4) por 100.000 habitantes-año respectivamente.

Conclusiones: La infección por *Campylobacter* tiene lugar en mayor medida en la época del final de la primavera, afectando principalmente a los niños. Es necesario profundizar en el conocimiento de la epidemiología de este microorganismo a nivel local con un abordaje multidisciplinar que considere tanto aspectos microbiológicos como epidemiológicos.

Palabras clave: *Campylobacter*. Epidemiología. Estacionalidad. Tendencia.

ABSTRACT

Trend and Seasonal Variations of *Campylobacter* Gastroenteritis in Valladolid, Spain. A Five-Year Series, 2000-2004

Background: *Campylobacter* is one of the main enteric pathogens, nevertheless many aspects of its epidemiology still are not well known. This study aims to analyze the trend and seasonal pattern in Valladolid.

Methods: A time series analysis was developed using an additive model. The information sources were the reports to the Microbiological Information System from the main hospitals in Valladolid. Patients who showed a positive coproculture to *Campylobacter* spp. in the period 2000-2004 were considered cases. Trend, seasonal coefficients, incidence rates by age, sex and year of notification and incidence rate ratios were calculated.

Results: A decreasing trend in reported cases was observed. A significant seasonal coefficient was obtained in the 6th four-week period ($c=12,854$, $p=0,023$). The incidence rate was higher among those under five years of age and among males, rising up to 1841.9 cases (95% CI: 1797.2-1889.6) and 99.7 cases (95% CI: 96.9-102.4) per 100,000 inhabitants-year respectively.

Conclusions: *Campylobacter* infections occurs to a greater extent in late springtime, affecting mainly children. It is necessary to delve deeper into the knowledge of the epidemiology of this microorganism at the local level with a multidisciplinary approach, taking both microbiological and epidemiological aspects into account.

Key words: *Campylobacter*. Epidemiology. Seasonality. Trend.

Correspondencia:

Francisco Javier Luquero Alcalde.
Medicina Preventiva y Salud Pública
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
C/ Ramón y Cajal, 3. 47005. Valladolid. España.
Correo electrónico: luquero@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos que se realizan desde distintos estamentos, los problemas relacionados con el consumo de alimentos siguen hoy presentes. En España, los dos principales microorganismos involucrados en este ámbito son *Salmonella* y *Campylobacter* en cuanto a número de casos se refiere¹. Ambos son zoonosis que afectan de manera diferenciada a todos los grupos de edad, dan lugar a casos espontáneos y también aparecen como brotes epidémicos². Algunos aspectos, como son las fuentes de infección, están descritos con mayor precisión para el caso de *Salmonella* que para el *Campylobacter*³.

Este último es uno de los principales patógenos entéricos en muchos países⁴. Así se estima que en Estados Unidos es el responsable de unos dos millones de casos anuales, siendo la principal causa de procesos entéricos en este país⁵. No obstante, la evolución temporal del *Campylobacter* como agente patógeno difiere entre países y regiones, lo que justifica la realización de estudios locales^{3,5,6}. Se han desarrollado diferentes estudios que han pretendido determinar el patrón estacional de este microorganismo, y en ellos se ha demostrado que el riesgo se incrementa con la llegada del verano^{3,7-9}. Son también interesantes las diferencias que se encuentran al analizar la ocurrencia de enfermedad en función de la edad y el sexo, siendo los niños y los hombres, respectivamente, los

que se ven afectados con mayor frecuencia^{2,5,10}.

En España los estudios dirigidos a determinar las características epidemiológicas del *Campylobacter* son más bien escasos. En contraste, su importancia como agente productor de patología entérica no disminuye sino que sigue ocupando un lugar preferente^{7,11-13}, lo que ha motivado la realización de este trabajo.

El objetivo del presente estudio es describir la distribución por edad y sexo de la infección por *Campylobacter*, así como analizar su tendencia y variación estacional en la provincia de Valladolid para el periodo 2000-2004. En último término se pretende que este análisis sirva para generar hipótesis que permitan llegar a un mejor conocimiento de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

La provincia de Valladolid se divide en dos Áreas Sanitarias (Este y Oeste) cuyos hospitales de referencia son el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y el Hospital Universitario Río Hortega (HURH). La actividad de los laboratorios de microbiología da cobertura diagnóstica a toda la provincia de Valladolid, excepto al área de captación del Hospital Comarcal de Medina del Campo. El área asistencial al que dan cobertura el HCUV y el HURH, es similar en sus características geográficas, climatológicas y demográficas (tabla 1).

Tabla 1

Características climatológicas, indicadores de actividad, muestras procesadas y pacientes incluidos en el estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH). Periodo 2000-2004

Variable	HCUV	HURH
Clima	Mediterráneo continental	Mediterráneo continental
Camas	777	530
Ingresos anuales	23.827	20.869
Urgencias anuales	93.858	96.572
Coprocultivos procesados	19.826	16.337
Resultados positivos para <i>Campylobacter</i> spp.	1.439	742

Ambos hospitales son de titularidad pública y participan voluntariamente en el Sistema de Información Microbiológico (SIM), haciendo notificaciones semanales de los casos de *Campylobacter spp.* que se diagnostican en los laboratorios de microbiología procedentes de los centros de salud y el hospital de referencia de cada área.

Se realizó un estudio observacional descriptivo. Las fuentes de información utilizadas fueron exclusivamente las declaraciones semanales que hacen estos hospitales al SIM. En ellas se indica la semana de declaración, la especie bacteriana, el tipo de muestra, la técnica de aislamiento, el sexo y la edad. Se definió como caso a todo enfermo que presentase un coprocultivo con un aislamiento de *Campylobacter spp.* en el período de 2000-2004.

Se contactó con los laboratorios de microbiología de estos hospitales para confirmar que excluían los casos repetidos de la declaración semanal al SIM.

Como denominador para las tasas anuales se utilizó la población a mitad de período obtenida del padrón municipal para la provincia de Valladolid publicada por el Instituto Nacional de Estadística (tabla 2).

El estudio sobre la tendencia y la estacionalidad se realizó mediante la aplicación de un modelo aditivo, es decir, se asumió que las oscilaciones eran regulares a lo largo de la serie. Los datos se agruparon previamente en periodos de cuatro semanas. Este agrupamiento tiene como finalidad evitar la fluctuación aleatoria debida a la irregularidad en la petición de pruebas y en la declaración de la enfermedad. La comparación de tasas de incidencia se realizó mediante un modelo lineal generalizado asumiendo una distribución de Poisson, obteniéndose las razones de tasas de incidencia en función de la edad, el sexo y el año de declaración.

Para los cálculos se utilizaron los programas informáticos MS® Excel 2003© y R© 2.4.0.

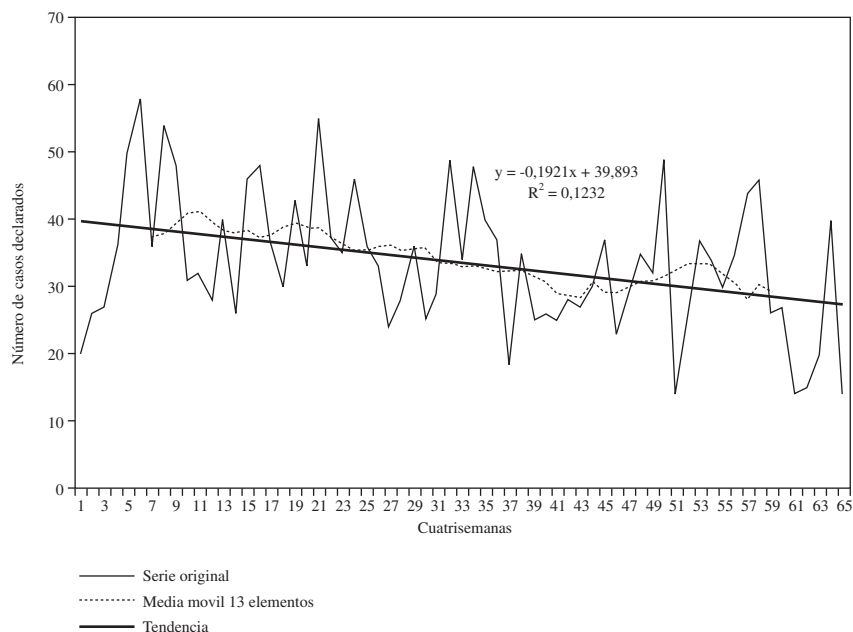
Tabla 2

Número de casos totales de aislamientos de *Campylobacter spp.* declarados al SIM, porcentajes anuales por grupo de edad y sexo y población a riesgo en la provincia de Valladolid (2000-2004)

Variables	2000		2001		2002		2003		2004						
	Casos (%)	P-año*	Casos (%)	P-año*	Casos (%)	P-año*	Casos (%)	P-año*	Casos (%)	P-año*					
Hombres															
0-4 años	216	(45)	8.373	211	(42)	8.463	203	(47)	8.676	171	(45)	9.250	169	(44)	9.804
5-9 años	34	(7)	9.635	36	(7)	9.547	24	(6)	9.523	23	(6)	9.623	29	(8)	9.781
10-19 años	8	(2)	26.473	6	(1)	25.174	4	(1)	24.229	7	(2)	23.549	3	(1)	22.920
20-39 años	13	(3)	80.623	11	(2)	80.804	11	(3)	81.045	4	(1)	80.856	6	(2)	80.371
40-69 años	14	(3)	92.459	21	(4)	93.759	11	(3)	95.264	14	(4)	96.915	7	(2)	98.542
> 70 años	3	(1)	35.800	8	(2)	36.870	4	(1)	37.758	2	(1)	38.693	7	(2)	39.616
0-4 años	154	(32)	8.560	157	(31)	8.630	136	(32)	8.906	122	(32)	9.614	129	(34)	10.285
Mujeres															
5-9 años	18	(4)	10.327	26	(5)	10.098	19	(4)	9.952	14	(4)	9.949	13	(3)	9.988
10-19 años	5	(1)	28.004	6	(1)	26.660	5	(1)	25.685	6	(2)	24.974	4	(1)	24.304
20-39 años	5	(1)	82.581	5	(1)	83.276	2	(0)	84.018	6	(2)	84.141	3	(1)	83.850
40-69 años	9	(2)	89.885	11	(2)	91.350	5	(1)	93.049	7	(2)	94.709	7	(2)	96.293
> 70 años	6	(1)	24.108	7	(1)	24.931	5	(1)	25.627	4	(1)	26.312	5	(1)	27.016
Total	485	(100)	496.826	505	(100)	499.559	429	(100)	503.730	380	(100)	508.583	382	(100)	512.769

* P-año = personas-año a riesgo.

Figura 1

Evolución temporal del número de casos de aislamientos de *Campylobacter* declarados al SIM en Valladolid (2000-2004)

RESULTADOS

Durante el período de estudio se declararon un total de 2181 casos de infección por *Campylobacter* spp. La media anual de casos declarados fue de 436,2 (DE 57,58), alcanzándose el máximo en el año 2001 (Tabla 2). La edad media de los pacientes fue de 7,7 años (DE 15,35) y el porcentaje de varones (59%) fue mayor que el de mujeres.

Para describir la tendencia se aplicó una media móvil con una ventana 13 observaciones, obteniéndose una tendencia descendente para el periodo de estudio. Al realizar una regresión lineal sobre la serie original se obtuvo una tendencia lineal significativa ($p=0,004$) que presentó una pendiente descendente ($\beta = -0,192$) (figura 1). La tasa de incidencia más elevada se observó en el año 2001, ascendiendo a 101,1 casos notificados por 100.000 personas-año (IC 95%: 96,6-105,6) (tabla 3).

En relación a la estacionalidad, cabe destacar que el pico más importante tuvo lugar en la cuatrisesmana seis ($c=12,854$), que representa el periodo entre el final de la primavera y el comienzo del verano. También fue importante el pico que se observó en la cuatrisesmana ocho ($c=9,256$). El coeficiente estacional de la cuatrisesmana seis estuvo por encima del límite de confianza del 95% ($p=0,023$) (figura 2).

Al considerar la edad a la hora de analizar los datos, se observó que el mayor número de casos se localizaba en el estrato de cero a diez años (tabla 2). Más concretamente, el grupo de edad de menores de cinco años concentró el mayor porcentaje de casos, superando holgadamente todos los años el 70% (tabla 2). La tasa específica para este grupo de edad ascendió a 1841,9 casos notificados por 100.000 personas-año (IC 95%: 1797,2-1886,6), lo que supone un

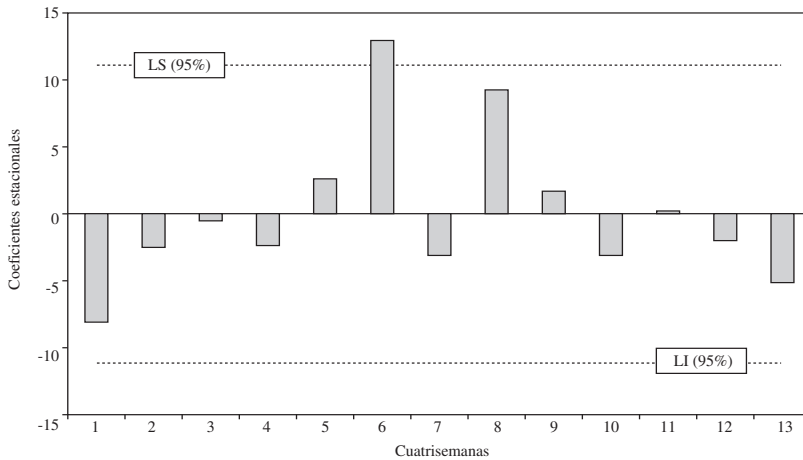
Tabla 3

Tasas de incidencia (TI) de casos notificados de *Campilobacter spp.* al SIM en Valladolid y razones de tasas de incidencia (RTI) en función de la edad, el sexo y el año de declaración. Período 2000-2004

Variable	TI	95% CI			RTI	95% CI			p-valor
Edad									
0-4 años	1.841,9	(1797,2	-	1886,6)	-				
5-9 años	239,8	(224,2	-	255,4)	0,130	(0,114	-	0,149)	<0.001
10-19 años	21,4	(18,5	-	24,3)	0,012	(0,009	-	0,015)	<0.001
20-39 años	8,0	(7,0	-	9,0)	0,004	(0,003	-	0,006)	<0.001
40-69 años	11,2	(10,2	-	12,3)	0,006	(0,005	-	0,007)	<0.001
> 70 años	16,1	(13,8	-	18,4)	0,009	(0,007	-	0,012)	<0.001
Sexo									
Hombres	99,7	(96,9	-	102,4)	-				
Mujeres	72,8	(70,4	-	75,3)	0,731	(0,671	-	0,796)	<0.001
Año									
2000	97,6	(93,2	-	102,1)	-				
2001	101,1	(96,6	-	105,6)	1,036	(0,914	-	1,173)	0,583
2002	85,2	(81,1	-	89,3)	0,872	(0,766	-	0,993)	0,039
2003	74,7	(70,9	-	78,5)	0,765	(0,669	-	0,875)	<0.001
2004	74,5	(70,7	-	78,3)	0,763	(0,667	-	0,873)	<0.001

Figura 2

Coefficientes estacionales cuatrimestrales de los casos de *Campylobacter spp.* declarados al SIM en Valladolid (2000-2004)



85% más de riesgo que el resto de grupos (tabla 3).

Por otro lado, los hombres presentaron unas tasas de incidencia más altas, lo que supone un 27% más de riesgo que las mujeres (tabla 3).

DISCUSIÓN

Del análisis de nuestros hallazgos cabe señalar que en el periodo de estudio considerado la tendencia fue descendente, aunque en 2004 el número de casos aumenta respecto al 2003. Este patrón descendente

se ha descrito en otros países como Estados Unidos⁵, si bien en otros estudios se observa una tendencia ascendente en el número de casos^{3,6}, lo cual aboga por una variabilidad en la misma y avala la oportunidad de estudios locales. Se ha de tener en cuenta para una correcta interpretación de los resultados el carácter crudo de las estimaciones realizadas y las limitaciones inherentes a la utilización de fuentes de información secundarias que utiliza este estudio, lo que impide el ajuste por otras variables de interés.

Respecto al análisis del componente estacional, cabe destacar el aumento en el número de casos que se produce en el paso de la primavera al verano, siendo estadísticamente significativo el coeficiente estacional de la cuatrisesmana 6; así mismo se observó un repunte en los meses finales de la época estival. Esta misma distribución se observa en otros estudios^{3,7,14}. Para explicar este hecho se han propuesto tres posibles explicaciones: variaciones en los estilos de vida de las personas que supongan un mayor riesgo; mayor proliferación del *Campylobacter* en sus reservorios; o bien una combinación de ambas situaciones³. Se ha sugerido que durante los meses más cálidos podrían aumentar los hábitos que conllevan mayor riesgo. Entre estas actividades están las comidas fuera del hogar, los platos menos cocinados o un mayor número de viajes^{9,15}. Por lo que respecta a la segunda posibilidad (aumento del *Campylobacter* en sus reservorios), se ha intentado relacionar el incremento de casos en humanos con un aumento de los niveles de *Campylobacter* en los pollos destinados al consumo. Así, mientras algunos trabajos ven en esta circunstancia una clara explicación^{16,17}, otros reflejan que el pico en las muestra de pollo es anterior al que aparece en humanos². Para explicar este hecho se ha propuesto la posibilidad de que exista un factor estacional común que explique los dos incrementos y que aun no se haya determinado¹⁸, aunque se han señalado distintas hipótesis

como una temperatura adecuada para que bacterias latentes logren reactivarse^{9,15} o el papel que podrían jugar las moscas como vectores^{19,20}.

Cabe también destacar el pico negativo que aparece durante el verano (cuatrisesmana siete), así como el incremento que se observa en la cuatrisesmana once (en nuestro estudio de muy baja cuantía), que aparecen descritos en otros trabajos^{5,7}. Este patrón estaría más en consonancia con una distribución bimodal que se suele asociar a la aparición de brotes más que a la producción de casos esporádicos⁵. Aunque se ha considerado a la campylobacteriosis como una infección que aparecía en forma de casos esporádicos²¹, se está reconsiderando el papel que pueden tener los brotes en la epidemiología de la misma². Posiblemente se esté infraestimando la importancia de éstos, y como resultado, algunos factores de riesgo que se asocian a las agregaciones temporoespaciales estén pasando inadvertidos.

Otro aspecto a considerar es la distribución en función de la edad y el sexo. En nuestro estudio, el porcentaje de casos por grupo de edad muestra que los niños por debajo de 10 años son los que aportan la mayor parte de los casos. Las tasas específicas por edad para este tramo son mayores que las que aparecen en otros trabajos, especialmente para el grupo de 0-4 años⁵. Es posible que este patrón se vea influido por una sobrerrepresentación de los casos más graves, que con mayor frecuencia se observan en edades pediátricas, ya que los casos incluidos en este estudio son los que han requerido atención médica y un diagnóstico etiológico. No obstante, se han sugerido distintos factores que estarían relacionados con un mayor riesgo en los primeros años de la vida: falta de inmunidad frente a *Campylobacter*, factores de riesgo relacionados con las guarderías y los colegios, o mayor número de visitas a los médicos de atención primaria ante los procesos entéricos^{2,22}.

En relación a la distribución por sexo, en nuestro estudio los hombres presentan un riesgo superior que las mujeres. Esto se halla en consonancia con lo observado por otros autores. Para explicar este exceso de riesgo se ha propuesto que éstos puedan llevar a cabo prácticas que favorezcan la infección con mayor frecuencia que las mujeres. Se ha señalado que podrían tener menor cuidado en la manipulación y preparado de los alimentos y un mayor consumo de productos poco cocinados^{10,23}. También se ha sugerido que los hombres podrían presentar una mayor susceptibilidad personal para la infección por *Campylobacter*²⁴.

En conclusión, parece oportuno, al hilo de lo documentado en la presente serie, mantener una actitud de vigilancia activa e implementar estudios que esclarezcan los factores determinantes de la infección y puedan explicar las diferencias observadas entre los distintos grupos, así como el patrón estacional descrito. Para ello será necesario un abordaje multidisciplinar en el que tengan cabida aportaciones desde distintas áreas del conocimiento que consideren aspectos del ámbito clínico, del diagnóstico y de la salud pública.

AGRADECIMIENTOS

A Rosa Cano Portero y a Carmen Varela Santos del Centro Nacional de Epidemiología, así como a Plácido López Encinar del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del HCUV, por su inestimable colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Sistema de Información Microbiológico. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/ve/ve.htm>. [citado el 15 de mayo de 2006].
2. Gillespie IA, O'Brien SJ, Adak GK, Tam CC, Frost JA, Bolton FJ, et al. Point source outbreaks of *Campylobacter jejuni* infection--are they more common than we think and what might cause them? *Epidemiol Infect.* 2003; 130:367-75.
3. Nylen G, Dunstan F, Palmer SR, Andersson Y, Bager F, Cowden J, et al. The seasonal distribution of *Campylobacter* infection in nine European countries and New Zealand. *Epidemiol Infect.* 2002;128:383-90.
4. Butzler JP. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10:868-76.
5. Samuel MC, Vugia DJ, Shallow S, Marcus R, Segler S, McGivern T, et al. Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(S3): S165-74.
6. Neimann J, Engberg J, Molbak K, Wegener HC. A case-control study of risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in Denmark. *Epidemiol Infect.* 2003; 130: 353-66.
7. Perez-Ciordia I, Rezusta A, Mairal P, Larrosa A, Herrera D, Martinez-Navarro F. Estudio comparado de infección por *Salmonella* y *Campylobacter* en Huesca. 1996-1999. *Rev Esp Salud Publica.* 2001; 75: 459-65.
8. Blaser MJ. Epidemiologic and Clinical Features of *Campylobacter jejuni* infections. *Infect Dis.* 1997; 176 (82):1103-5.
9. Louis VR, Gillespie IA, O'Brien SJ, Russek-Cohen E, Pearson AD, Colwell RR. Temperature-driven *Campylobacter* seasonality in England and Wales. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:85-92.
10. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5:28-35.
11. Dominguez C, Gomez I, Zumalacarreui J. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in retail chicken meat in Spain. *Int J Food Microbiol.* 2000;72:165-8.
12. Bellido-Blasco JB, Celades-Porcar ME, Tirado-Balaguer MD, Gonzalez-Cano JM, Gil-Ortuño M, Arnedo-Pena A. Infectious diarrhea study in Castellon, Spain (EDICS): population incidence of sporadic cases in 2004 and comparison with the year 2000. *Med Clin (Barc).* 2006;127:448-50.
13. World Health Organization. The present state of foodborne disease in OECD countries/ Rocourt J. et al. Food Safety Department World Health Organization Geneva: World Health Organization; 2003.

14. Blaser MJ, Taylor DN, Feldman RA. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. *Epidemiol Rev.* 1983; 5:157-76.
15. Friedman CR, Neimann J, Wegener HC, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*. 2nd ed. Washington, DC: ASM Press; 2000.p.121-38.
16. Vellinga A, Van Loock F. The dioxin crisis as experiment to determine poultry-related *Campylobacter* enteritis. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8:19-22.
17. Engberg J, On SL, Harrington CS, Gerner-Smidt P. Prevalence of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*, and *Sutterella* spp. in human fecal samples as estimated by a reevaluation of isolation methods for *Campylobacter*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 286-291.
18. Meldrum RJ, Griffiths JK, Smith RM, Evans MR. The seasonality of human *Campylobacter* infection and *Campylobacter* isolates from fresh, retail chicken in Wales. *Epidemiol Infect.* 2005; 133: 49-52.
19. Ekdahl K, Normann B, Andersson Y. Could flies explain the elusive epidemiology of campylobacteriosis? *BMC Infect Dis.* 2005; 5:11.
20. Nichols GL. Fly transmission of *Campylobacter*. *Emerg Infect Dis.* 2005;11: 361-364.
21. Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, eds. *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. Washington, DC: ASM Press; 1992, pp. 9-19.
22. Department of Health. A report on the study of infectious intestinal disease in England. London: HMSO; 2000.
23. Yang S, Leff MG, McTague D, et al. Multistate surveillance for food-handling, preparation, and consumption behaviors associated with foodborne diseases: 1995 and 1996 BRFSS food-safety questions. *MMWR CDC Surveill Summ* 1998; 47(SS-4):33-57
24. Green MS. The male predominance in the incidence of infectious diseases in children: a postulated explanation for disparities in the literature. *Int J Epidemiol.* 1992; 21:381-6.