

BROTE DE LISTERIOSIS CAUSADO POR CARNE DE CERDO RELLENA CONTAMINADA. ANDALUCÍA ESPAÑA DE JULIO A OCTUBRE DE 2019

Eurosurveillance Volume 27, Issue 43, 27/Oct/2022

Nicolas Francisco Fernández-Martínez^{1,2}, Rafael Ruiz-Montero^{1,2,3}, Eduardo Briones^{4,5}, Elena Baños^{4,6}, Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón⁷, J Alberto Chaves⁶, Raquel Abad⁸, Carmen Varela^{9,10}, en nombre del equipo de LISMOAN¹¹, Nicola Lorusso⁶

1. Preventive Medicine and Public Health Unit, Reina Sofia University Hospital, Córdoba, Spain
2. Preventive Medicine and Public Health Research Group, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Córdoba, Spain
3. Department of Medical and Surgical Sciences, University of Córdoba, Córdoba, Spain
4. Public Health Unit, Sevilla Health District, Sevilla, Spain
5. CIBER in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Sevilla, Spain
6. Directorate General of Public Health and Pharmaceutical Management, Regional Ministry of Health and Consumer Affairs, Sevilla, Spain
7. Coordinating Centre for Health Alerts and Emergencies (CCAES), Directorate General of Public Health, Ministry of Health, Madrid, Spain
8. Neisseria, Listeria and Bordetella Unit, National Centre for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain
9. National Centre of Epidemiology, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain
10. CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain
11. Los miembros del equipo de LISMOAN aparecen en la sección de agradecimientos.

Correspondencia: Rafael Ruiz-Montero (rafaelruizmontero@gmail.com)

Cita: Fernández-Martínez Nicolás Francisco, Ruiz-Montero Rafael, Briones Eduardo, Baños Elena, García San Miguel Rodríguez-Alarcón Lucía, Chaves J. Alberto, Abad Raquel, Varela Carmen, on behalf of the LISMOAN team, Lorusso Nicola. Listeriosis outbreak caused by contaminated stuffed pork, Andalusia, Spain, July to October 2019. Euro Surveill. 2022;27(43):pii=2200279. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.43.220027>

Mensajes clave de salud pública:

¿Qué querían abordar en este estudio?

Listeria monocytogenes es un patógeno responsable de brotes de origen alimentario, especialmente peligrosos para las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas. Quisimos explorar las características epidemiológicas, el agente causal y la fuente de infección de un gran brote causado por *L. monocytogenes* en una región del sur de España.

¿Qué hemos aprendido de este estudio?

Se detectaron un total de 207 casos confirmados microbiológicamente y más de 3.000 casos sospechosos durante el brote de julio a octubre de 2019, que se relacionó con carne de cerdo rellena contaminada. Observamos un impacto considerable en las mujeres embarazadas y en los neonatos.

¿Cuáles son las implicaciones de sus hallazgos para la salud pública?

La carne de cerdo rellena debe considerarse un nuevo alimento de riesgo. Es importante reforzar la seguridad alimentaria, especialmente en una sociedad en la que se consume una cantidad cada vez mayor de alimentos listos para el consumo. Además, la epidemiología de campo es de gran valor para la detección temprana de brotes.

Entre el 1 de julio y el 26 de octubre de 2019 en Andalucía, España, se identificó un gran brote con 207 casos confirmados de listeriosis. Los casos confirmados tenían una media de edad de 44 años (rango: 0-94) y 114 eran mujeres (55,1%). La mayoría de los casos (n = 154) tuvieron gastroenteritis leve, 141 (68,1%) requirieron hospitalización y tres murieron; cinco de 34 mujeres embarazadas sufrieron un aborto. La mediana del periodo de incubación fue de 1 día (rango: 0-30), y fue significativamente más corto en los casos que presentaban gastroenteritis en comparación con los que no la presentaban (1 día frente a 3 días, respectivamente, valor de $p < 0,001$). Se identificó como fuente de infección la carne de cerdo rellena, un producto listo para consumir sin calentar, procedente de un único productor contaminado con *Listeria monocytogenes* ST388. La cepa del brote se identificó en 189 muestras humanas y 87 muestras no humanas (82 alimentos y 5 ambientales). La notificación de nuevos casos disminuyó bruscamente tras la aplicación de medidas de control. Éstas fueron la retirada de alimentos contaminados, protocolos para el manejo clínico de los casos sospechosos y para la profilaxis post-exposición en mujeres embarazadas y campañas de comunicación con mensajes directos a la población a través de los medios de comunicación. Dado que hubo 3.059 casos probables, este fue el mayor brote de *L. monocytogenes* jamás registrado en Europa.

Antecedentes

Listeria monocytogenes es un bacilo intracelular facultativo omnipresente y el patógeno responsable de la enfermedad de la listeriosis. El consumo de alimentos contaminados es la vía de transmisión más importante en los brotes de listeriosis. *L. monocytogenes* puede persistir en condiciones ambientales adversas, incluidas las bajas temperaturas (es decir, los frigoríficos) y multiplicarse en diversos alimentos, como productos lácteos pasteurizados y no pasteurizados (leche, queso blando), productos cárnicos (salchichas, paté), frutas y verduras frescas (lechuga) y productos de la pesca (salmón ahumado) [1].

El espectro clínico de la listeriosis va desde la infección asintomática y la gastroenteritis febril, a menudo autolimitada, hasta la enfermedad invasiva, con sepsis y meningoencefalitis como principales síndromes clínicos. Los factores de riesgo son la edad avanzada, el embarazo y las situaciones que debilitan el sistema inmunitario, como el cáncer, los trasplantes, la infección por VIH no tratada, el tratamiento con esteroides y las enfermedades crónicas [2]. Menos frecuentes que los casos de transmisión alimentaria -pero con gran repercusión clínica- son los casos de transmisión vertical, que se producen principalmente cuando el patógeno atraviesa la barrera placentaria [3]. La listeriosis asociada al embarazo merece una atención especial, ya que la infección fetal es frecuente y la corioamnionitis puede dar lugar a una meningitis neonatal, caracterizada por una alta tasa de mortalidad a pesar del tratamiento adecuado. La incidencia de la listeriosis ha ido aumentando de forma constante en Europa desde 2008 (con la excepción de 2020, probablemente debido a la falta de notificación durante la pandemia de COVID-19). En 2020, Estonia e Islandia fueron los países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE) con la mayor tasa estandarizada por edad (1,39 y 1,19 por 100.000 habitantes, respectivamente) [4]. Según los registros de hospitalización, España ha experimentado una tendencia al alza desde 1997. Por ejemplo, durante el periodo 1997-2015, la tasa de hospitalización en el grupo de edad ≥ 65 años aumentó de 0,5 por 100.000 habitantes a casi 3,0 por 100.000 [5]. En España, la notificación de los casos de listeriosis es obligatoria. En la región de estudio, Andalucía, una comunidad autónoma del sur de España, la listeriosis es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1996, desde el desarrollo de su sistema de vigilancia epidemiológica (SVEA, Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía), que está integrado en la red nacional de vigilancia.

Detección del brote

El 5 de agosto de 2019, los epidemiólogos locales de atención primaria del Distrito Sanitario Aljarafe, en la provincia de Sevilla (Andalucía), notificaron al SVEA tres casos de intoxicación alimentaria ocurridos la semana anterior. Uno de los casos fue hospitalizado; el hemocultivo de este paciente reveló posteriormente el crecimiento de *L.*

monocytogenes. En los días siguientes, se notificaron otros cinco clusters con un total de 32 casos en Sevilla y una provincia andaluza adyacente, y se identificó el mismo patógeno en dos de esos clusters. Estos hechos motivaron la respuesta de las autoridades sanitarias locales el 7 de agosto, con instrucciones para intensificar la vigilancia epidemiológica y la toma de muestras ambientales en determinados establecimientos alimentarios. Para el 9 de agosto, el recuento total de pacientes había alcanzado los 22, que incluían otros cuatro casos que requerían hospitalización. En los días siguientes, a la vista de la información procedente de las entrevistas epidemiológicas, junto con los resultados microbiológicos de las muestras no humanas, el gobierno regional constituyó un comité multidisciplinar para investigar el brote, compuesto por profesionales de la vigilancia epidemiológica, de asistencia sanitaria (incluida la atención de urgencias y de enfermedades infecciosas), la microbiología, la seguridad alimentaria y las autoridades sanitarias. El objetivo de la investigación del brote era doble: (i) identificar el agente causal y la fuente de infección para prevenir cualquier otro caso y (ii) descubrir las razones que explican la rápida progresión del brote. Aquí describimos el brote y las investigaciones epidemiológicas, microbiológicas y ambientales que se llevaron a cabo para responder a estas preguntas.

Métodos

Definición de los casos

La ventana temporal del brote abarcó desde el 1 de julio hasta el 26 de octubre de 2019. El inicio del brote se definió por un aumento sostenido de nuevos casos semanales (más de tres casos semanales durante al menos 2 semanas consecutivas) y el final se definió por 70 días (el período máximo de incubación de la listeriosis) después de la retirada de los productos alimenticios contaminados. Los casos confirmados se definieron como pacientes que, dentro de este periodo, tenían una muestra en la que se había detectado *L. monocytogenes* con confirmación genómica por secuenciación del genoma completo (WGS) o síntomas compatibles con listeriosis y antecedentes de consumo de productos potencialmente contaminados (cualquier producto cárnico del establecimiento X o carne de cerdo rellena de cualquier establecimiento). Los casos probables se definieron como los pacientes que, dentro de este periodo, presentaban criterios clínico-epidemiológicos, pero no la detección de *L. monocytogenes*. Los criterios para la definición de los casos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios clínicos, microbiológicos y epidemiológicos de definición de casos del brote de listeriosis, Andalucía, España, 1 de julio-26 de octubre de 2019.

Criterios de definición de caso		Tipo de caso asociado		
		Confirmado (por WGS)	Confirmado	Probable
Clínicos	Criterio A: cualquier síntoma compatible con listeriosis	No requerido	X	X
	Criterio B: consumo de cualquier producto cárnico de la instalación X o de carne de cerdo rellena de cualquier instalación en los 70 días anteriores al inicio de los síntomas	No requerido	X	X
Microbiológicos	Criterio A: aislamiento de <i>L. monocytogenes</i> en un lugar normalmente estéril (o en las heces, si hay una alta sospecha clínica epidemiológica)	X	X	NA
	Criterio B1: genoma relacionado con la cepa del brote (CC388; ST-388; CT-8466)	X	NA	NA
	Criterio B2: el genoma no está disponible	NA	X	X
Epidemiológicos	Criterio A: consumo de cualquier producto cárnico de la instalación X o de carne de cerdo rellena de cualquier instalación en los 70 días anteriores al inicio de los síntomas	No requerido	X	X
	Criterio B: inicio de los síntomas o fecha de diagnóstico compatible con el periodo del brote (1 de julio-26 de octubre de 2019)	X	X	X

CC: complejos clonales; CT: tipo cluster; L.: Listeria; NA: no aplicable; ST: tipo de secuencia; WGS: secuenciación del genoma completo; X: criterio requerido para cumplir una definición de caso específica.

a Los síntomas compatibles con la listeriosis incluyen (i) en todos los casos, gastroenteritis aguda, fiebre, enfermedad similar a la gripe, meningitis o meningoencefalitis, sepsis e infecciones localizadas (como abscesos, artritis y endocarditis); (ii) en mujeres embarazadas, aborto espontáneo, mortinato y parto prematuro; y (iii) en recién nacidos, granulomatosis infantiséptica, meningitis o meningoencefalitis, sepsis, disnea y lesiones mucocutáneas.

La listeriosis invasiva se definió como la listeriosis que se presenta con el aislamiento de *L. monocytogenes* de un sitio normalmente estéril o, en el marco de los casos asociados al embarazo, de la placenta o del tejido fetal: (i) pérdida del embarazo (incluyendo el aborto espontáneo, antes de la 20ª semana de gestación y el nacimiento de un bebé muerto, después de este periodo), (ii) nacimiento prematuro (antes de la 37ª semana) o (iii) infección por *L. monocytogenes* en el recién nacido: (i) granulomatosis infantil, (ii) meningitis o meningoencefalitis, (iii) sepsis, (iv) disnea y (v) lesiones mucocutáneas. La asociación de los casos neonatales a este brote se evaluó individualmente, independientemente de la fecha de inicio de los síntomas (en adelante, inicio de la enfermedad).

La inmunosupresión se definió como trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre hematopoyéticas, cáncer sólido con metástasis, cáncer sólido sometido a quimioterapia y/o radioterapia, neoplasias hematológicas, neutropenia grave (< 500 neutrófilos/ μ L) enfermedad renal crónica en estadio IV, inmunodeficiencias primarias (excepto el déficit de IgA), infección por VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/ml en los 6 meses anteriores a la hospitalización, y enfermedades inflamatorias crónicas tratadas con terapia inmunosupresora de alto nivel [6].

Las secuelas se definieron como signos o síntomas persistentes presentes al menos 3 meses después del alta hospitalaria o, en el caso de la listeriosis gestacional, la pérdida del embarazo.

Investigación epidemiológica

Cuestionario

La información clínico-epidemiológica de los casos (i.e. síntomas, consumo de alimentos, periodo de incubación, hospitalización) se extrajo de dos fuentes: los registros del SVEA, que recogen datos epidemiológicos basados en los casos, y las historias clínicas digitales del Servicio Andaluz de Salud, de las que se extrajeron detalles clínicos complementarios con el uso de un formulario estandarizado de investigación de casos. Los epidemiólogos del SVEA intentaron entrevistar a todos los pacientes con listeriosis confirmada o probable en un plazo de 24 horas, utilizando un cuestionario estandarizado (el Suplemento S1 contiene el cuestionario epidemiológico del SVEA).

El cuestionario incluía información epidemiológica, clínica y de laboratorio, así como una serie de preguntas sobre la exposición a alimentos (productos cárnicos, leche y lácteos, pescado y marisco, verduras, platos precocinados) en los 21 días anteriores al inicio de la enfermedad. Se evaluó tanto la dieta del paciente como los alimentos ingeridos en eventos especiales. Si el paciente era un niño (de edad \leq 12 años) o no podía responder, se entrevistó al familiar más cercano. Algunas cuestiones, como las exposiciones a alimentos y los criterios de definición de caso, se modificaron en el transcurso del brote en agosto de 2019, para adaptar el cuestionario a la investigación del brote (Suplemento S1: Cuestionario epidemiológico de la SVEA).

Búsqueda activa de casos

Se realizó una búsqueda activa de casos prospectiva y retrospectiva. Las autoridades sanitarias aconsejaron a la población general que evitara el consumo de alimentos sospechosos de ser un posible vehículo (véase más adelante) y alentaron a las personas que desarrollaron síntomas de listeriosis a buscar atención médica. Las actualizaciones del brote se compartieron con los epidemiólogos del SVEA y el personal sanitario para mejorar la detección de nuevos casos; todos los aislados de *L. monocytogenes* disponibles de 2017 a 2019 fueron secuenciados por WGS. También se recopiló información sobre posibles casos relacionados con el brote en otras regiones de España, así como en otros países, a partir de la base de datos de vigilancia nacional (SiViEs) y la plataforma de comunicación con la UE/EEE (Sistema de Alerta y Respuesta Temprana (EWRS)). A nivel nacional, cualquier caso con una muestra, incluyendo heces, con la cepa del brote (IVb; CC388; ST-388; CT-8466) se consideró como un caso de brote confirmado (esta definición difería ligeramente de la de la región de estudio). Los casos detectados a nivel nacional e internacional se describen brevemente en una sección aparte.

Análisis estadístico

Para comparar la duración del periodo de incubación entre grupos con diferentes presentaciones clínicas, se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para analizar los factores asociados a la duración del periodo de incubación, se aplicó un modelo de regresión logística multivariable, ajustando por sexo, edad y días transcurridos desde el inicio del brote. La hipótesis era que un mayor número de días transcurridos desde el inicio del brote podría implicar un mayor grado de contaminación y, por tanto, un periodo de incubación más corto, mientras que lo contrario sería cierto para algunas formas clínicas (por ejemplo, la listeriosis gestacional). La colinealidad del modelo se midió mediante los factores de inflación de la varianza, fijando el umbral de no colinealidad en $< 2,5$. La calibración del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. La significación de los coeficientes de regresión se evaluó mediante la prueba de Wald, con valores de $p \leq 0,05$ considerados significativos. Los análisis se realizaron con el software R versión 4.1.0 [7].

Investigación microbiológica

Recogida de muestras clínicas y secuenciación del genoma completo

Las muestras humanas (por ejemplo, sangre, líquido cefalorraquídeo, placenta, muestras de heces) se recogieron ante la sospecha clínica de listeriosis por parte de los profesionales sanitarios en Andalucía. Para la investigación de este brote, todos los aislados de *L. monocytogenes* disponibles procedentes de casos confirmados entre 2017 y 2019 en Andalucía fueron remitidos al Centro Nacional de Microbiología (CNM) para su secuenciación. Brevemente, el proceso consistió en la extracción de ADN de un cultivo puro, que fue cuantificado y cualificado, la preparación de librerías *paired-end* y la realización de WGS en las plataformas MiSeq o NextSeq (Illumina). Una vez secuenciado el genoma, las lecturas se ensamblaron de *ново* para caracterizar los aislados.

La caracterización implicó: (i) la identificación del serogrupo/serotipo mediante un ensayo de PCR *in silico* múltiple [8,9], (ii) la determinación del tipo de secuencia (ST) mediante la tipificación de secuencias multilocus (MLST), combinando fragmentos de siete genes [10], (iii) el complejo clonal [10], (iv) la determinación del tipo de cluster (CT) siguiendo el esquema de MLST del genoma central de Ruppitsch, que contiene un perfil alélico de 1701 genes [11] y (v) comparación del genoma, definiendo como aislados potencialmente relacionados aquellos con cuatro o menos diferencias en el perfil alélico, según el MLST del genoma central [12]. No todas las muestras humanas se sometieron a análisis de laboratorio, ya que una minoría de las muestras estaban contaminadas o no tenían suficiente material para realizar la WGS.

Investigaciones de búsqueda alimentaria y ambiental

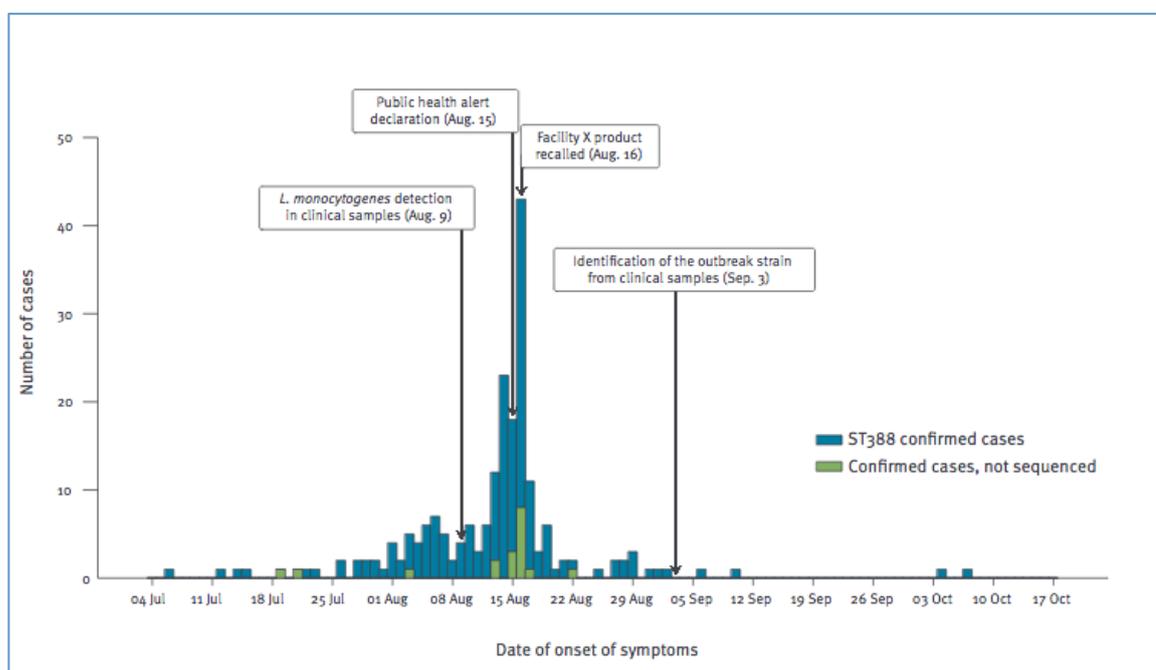
Las muestras alimentarias y ambientales (de superficies potencialmente expuestas) se obtuvieron de establecimientos alimentarios, incluyendo fábricas, mercados y tiendas de comestibles, bares y restaurantes; algunas muestras fueron proporcionadas por los consumidores desde sus hogares, cuando estaban disponibles. Estas investigaciones se guiaron por los lugares donde se producían, vendían o consumían los productos alimentarios sospechosos. Se realizó una inspección en la instalación principal sospechosa de ser la fuente de la infección, en la que se tomaron muestras de materias primas, alimentos procesados, superficies de trabajo, equipos de procesamiento de alimentos y otros tipos de maquinaria. Las investigaciones de rastreo se basaron en la detección de bacterias según el método ISO 11290-2, que especifica que la cuantificación de las unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g) es obligatoria en los productos alimentarios listos para el consumo (RTE) que no soportan el crecimiento de *L. monocytogenes*; y/o el método ISO 11290-1, que consiste en determinar la ausencia o presencia de *L. monocytogenes*. En total, se tomaron más de 200 muestras no humanas durante la investigación del brote. Para confirmar la asociación entre los casos confirmados y el vehículo alimentario sospechoso, el CNM también realizó WGS en determinadas muestras de alimentos siguiendo el proceso descrito anteriormente.

Resultados

Epidemiología descriptiva

Durante el periodo del brote en Andalucía, se investigaron 3.582 casos sospechosos: 207 fueron confirmados y 3.059 probables; 316 casos fueron excluidos por no cumplir los criterios de definición de caso. De los casos confirmados, 197 (95,2%) fueron entrevistados, la mayoría en las 48 horas siguientes a su notificación. Las fechas de inicio de los síntomas oscilaron entre el 7 de julio y el 7 de octubre de 2019, alcanzando el máximo el 16 de agosto con 43 casos (Figura 1). Los casos confirmados tenían una media de edad de 44 años (rango: 0-94) y 114 eran mujeres (55,1%). Sus características demográficas y epidemiológicas se muestran en la Tabla 2. A pesar de estar afectadas cuatro provincias, la mayoría de los casos confirmados se produjeron en Sevilla (78,7%) (Figura 2).

Figura 1. Casos confirmados de listeriosis por fecha de inicio de los síntomas, Andalucía, España, 1 de julio-26 de octubre de 2019 (n = 207)



Instalación X: centro de producción sospechoso de ser la fuente de los productos alimentarios contaminados responsables del brote de listeriosis

Se evaluó el periodo de incubación en todos los casos confirmados de los que se disponía de información sobre la fecha de inicio de la enfermedad y la fecha de exposición a los alimentos (n = 179, 86,5%), lo que arrojó una mediana de 1 día (rango intercuartil (IQR): 1-3 días, rango: 0-30). Hubo diferencias estadísticamente significativas (valor p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon < 0,001) entre los casos confirmados de listeriosis que se presentaron con gastroenteritis (n = 154, mediana: 1 día, IQR: 1-2) y sin gastroenteritis (n = 53, mediana: 3 días, IQR: 1-7,5). La figura 3 representa la distribución del periodo de incubación entre ambos subgrupos. Las variables "presentación gastrointestinal" y "mayor número de días transcurridos desde el inicio del brote" se asociaron de forma independiente con un periodo de incubación más corto (de 2 días o menos) en un modelo de regresión logística multivariable, ajustado por edad, sexo e inmunosupresión (el Suplemento S2 muestra el modelo de regresión logística multivariable).

Características clínicas

Se diagnosticó una forma clínica invasiva en casi todos los pacientes con listeriosis confirmada (n = 194, 93,7%) y dos de cada tres requirieron hospitalización (n = 141, 68,1%). Se observó listeriosis gestacional en 14 pacientes (6,8%), similar a la listeriosis neonatal (n = 11, 5,3%). La inmunosupresión (10,1%), la diabetes mellitus (9,7%) y el cáncer (4,3%) constituyeron las principales condiciones subyacentes. El desenlace fue conocido en 203 pacientes (98,1%). De ellos, la mayoría se curó (91,6%), mientras que el 6,9% desarrolló secuelas y tres fallecieron (tasa global de letalidad: 1,5%). En concreto, de las 34 mujeres embarazadas, cinco experimentaron una pérdida de embarazo. Las características clínicas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2. Características epidemiológicas de los casos confirmados de listeriosis. Andalucía. España 1 Julio – 26 Octubre 2019. (n=207)

Variable	Casos confirmados					
	Total		Hembra		Varón	
	n	%	n	%	n	%
Número de casos	207	100	114	55,1	93	44,9
Edad, años						
Mediana IQR	44	33-61	38	31-58	47	35-64
0 – 4	8	3,9	0	0	8	8,6
5 – 19	11	5,3	9	7,9	2	2,2
20 – 29	25	12,1	17	14,9	8	8,6
30 – 39	45	21,7	32	28,1	13	14,0
40 – 49	36	17,4	17	14,9	19	20,4
50 – 59	26	12,6	12	10,5	14	15,1
60 – 69	24	11,6	12	10,5	12	12,9
70 - 79	19	9,2	8	7,0	11	11,8
80 – 100	13	6,3	7	6,1	6	6,5
Provincia						
Sevilla	163	78,7	95	83,3	68	73,1
Huelva	29	14,0	13	11,4	16	17,2
Cádiz	11	5,3	2	1,8	9	9,7
Málaga	4	1,9	4	3,5	0	0
Exposición a alimento ^a						
Cerdo relleno	186	89,9	105	92,1	81	87,1
Pollo/pavo	1	0,5	1	0,9	0	0
Jamón curado	1	0,5	1	0,9	0	0
Doner kebab	1	0,5	0	0	1	1,1
Carne a la pimienta	1	0,5	1	0,9	0	0
Jamón cocido con queso	1	0,5	0	0	1	1,1
Desconocido	16	7,7	6	5,3	10	10,8
Productor ^a						
Establecimiento X	127	61,4	75	65,8	52	55,9
Otro productor	1	0,5	1	0,9	0	0
Desconocido	79	38,2	38	33,3	41	44,1

IQR: rango intercuartil.

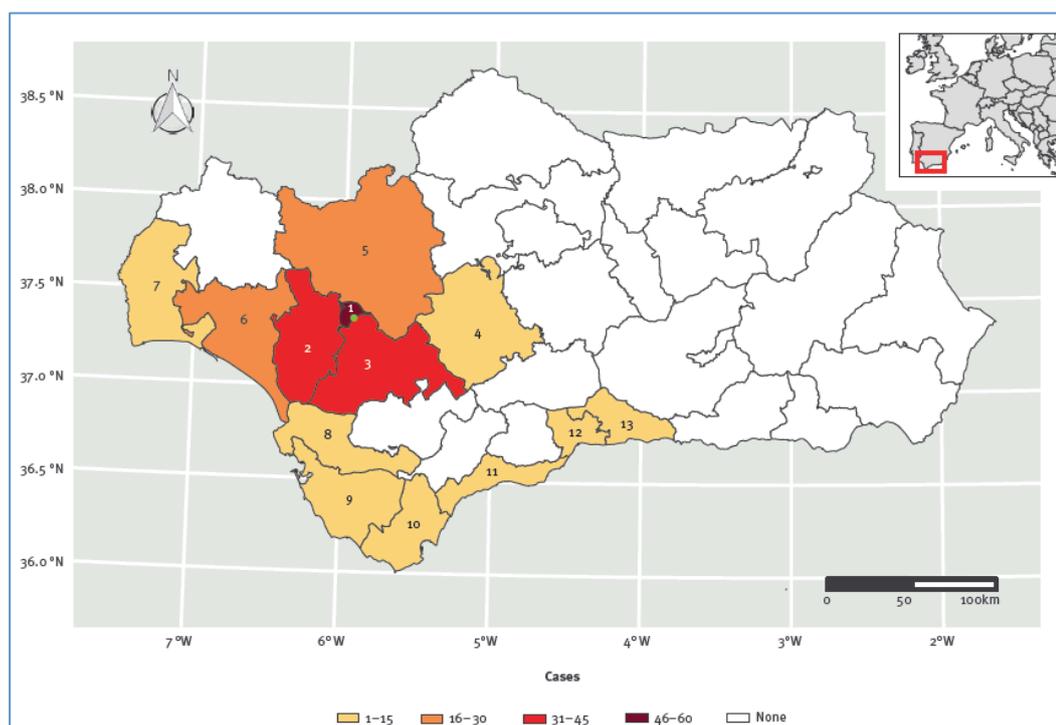
^a Los valores que faltan se presentan como "desconocidos".

Detección de *Listeria monocytogenes* en muestras humanas

Las muestras clínicas, es decir, la matriz biológica/los tejidos, tomadas durante el brote en las que se aisló *L. monocytogenes* se conocieron en 173 pacientes (83,6%). La sangre fue, con mucho, la muestra más frecuente recogida de los individuos (n = 145, 83,8%), seguida del líquido cefalorraquídeo (n = 13, 7,5%), las muestras de heces (n = 5, 2,9%) y el tejido placentario (n = 4, 2,3%). Entre los pacientes asintomáticos (n = 15), *L. monocytogenes* también se detectó principalmente en la sangre (n = 12, 80%). Sin embargo, en 34 muestras (17,4%) se desconocía el tipo de muestra clínica.

Mediante WGS de muestras clínicas tomadas ante la sospecha clínica de listeriosis antes del brote (entre 2017 y 2019), la búsqueda activa de casos identificó 16 casos adicionales confirmados por WGS que precedieron al inicio del brote en varios meses (las fechas de inicio de la enfermedad oscilaron entre noviembre de 2018 y junio de 2019). Las entrevistas epidemiológicas revelaron que solo uno de estos casos había consumido el producto cárnico contaminado. Por lo tanto, se consideraron casos históricamente asociados y no se incluyeron en la investigación del brote; el Suplemento S3 muestra los detalles de las características epidemiológicas y clínicas de los casos históricamente asociados.

Figura 2. Distribución espacial de los casos confirmados de listeriosis. Andalucía. España 1 Julio – 26 Octubre 2019. (n=207)

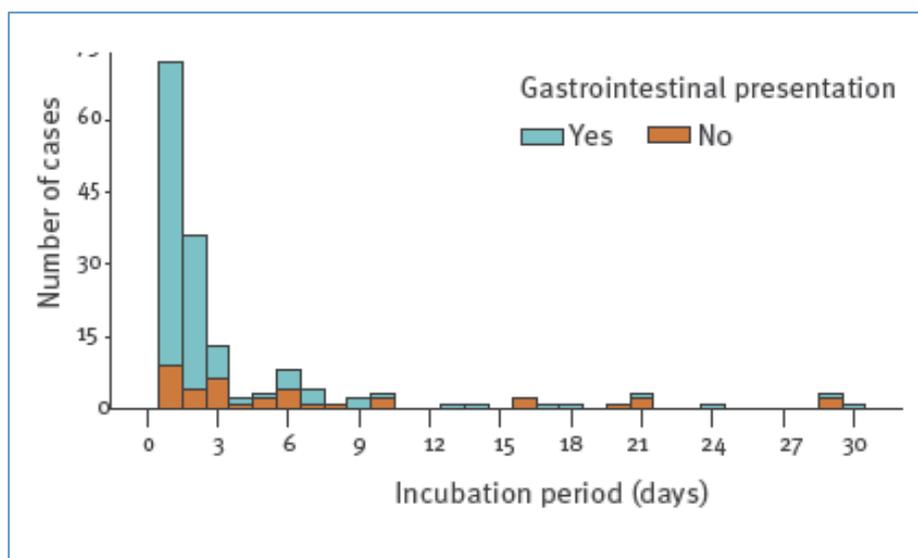


Los distritos sanitarios están marcados de la siguiente manera: 1. Sevilla, 2. Aljarafe, 3. Sevilla Sur, 4. Sevilla Este, 5. Sevilla Norte, 6. Condado-Campaña, 7. Huelva-Costa, 8. Jerez-Costa Noroeste, 9. Bahía de Cádiz-La Janda, 10. Campo de Gibraltar, 11. Costa del Sol, 12. Málaga, 13. Axarquía. Los distritos de salud 1 a 5 pertenecen a la provincia de Sevilla, 6 y 7 a la de Huelva, 8 a 10 a la de Cádiz y 11 a 13 pertenecen a la provincia de Málaga. La ubicación del centro X se indica con un punto verde. Véase el Suplemento S4 para la incidencia por 100.000 población, por distrito sanitario.

Resultados epidemiológicos e investigación de la fuente de infección

En Andalucía, la mayoría de los casos confirmados se distribuyeron en el distrito sanitario de Sevilla y sus distritos vecinos; el distrito Condado-Campiña, en la provincia de Huelva, tuvo la mayor incidencia de listeriosis, con 15,6 casos por cada 100.000 habitantes (el Suplemento S4 muestra la incidencia de listeriosis por distrito sanitario). La exposición a los alimentos en los 21 días anteriores al inicio de la enfermedad comunicada por los casos de estos distritos dio lugar a una sospecha inicial. En particular, 186 casos (94,4% de los entrevistados) informaron de que habían comido carne de cerdo rellena (un alimento listo para consumir; una imagen representativa se muestra en la figura 4), y 127 (64,5% de los entrevistados) de que habían comido ese alimento de la misma marca (tabla 2). Por ello, se añadió al cuestionario estándar un ítem específico sobre el consumo de carne de cerdo rellena. Cuando se les preguntó, la mayoría de los casos informaron de que habían comprado la carne de cerdo rellena en diversos establecimientos alimentarios, principalmente supermercados y bares. De hecho, como uno de los primeros casos confirmados se produjo después de la adquisición de carne de cerdo rellena en una tienda de comestibles, la investigación de rastreo en ese establecimiento apuntó a una instalación específica donde se producía, como se describe en la siguiente sección. También se notificó el consumo de otros alimentos, aunque en menor medida, con cinco casos que informaron del consumo de pollo o pavo, jamón curado, döner kebab, carne a la pimienta o jamón cocido con queso, como se muestra en la Tabla 2.

Figura 3. Duración del periodo de incubación entre casos confirmados de listeriosis con (n= 154) y sin (n=53) presentación gastrointestinal. Andalucía. España 1 Julio – 26 Octubre 2019.



Investigación microbiológica

Se dispuso de datos de identificación del serogrupo y de WGS para 189 muestras humanas (91,3%). Todas pertenecían al serogrupo IVb y la cepa del brote se caracterizó como tipo de secuencia (ST) 388, complejo clonal (CC) 388 y tipo de cluster (CT) 8466.

Investigación ambiental

El 8 de agosto, antes de la detección de *L. monocytogenes* en las muestras clínicas, una familia informó de síntomas gastrointestinales en algunos de sus miembros después de comprar y consumir carne de cerdo rellena en una tienda de comestibles. La inspección de dicha tienda reveló que vendía carne de cerdo rellena de dos marcas, cada una

producida por una empresa diferente, por lo que se tomaron muestras de ambos productos de estas dos marcas y se analizaron para detectar *L. monocytogenes*. Una de las dos muestras dio positivo para *L. monocytogenes*; nos referimos al lugar donde se obtuvo esta muestra como Instalación X. Hubo una inspección en la Instalación X el 15 de agosto de 2019, pero no hubo muestras contaminadas en la inspección inicial de la Instalación X. Sin embargo, hubo nueve muestras no humanas contaminadas (cuatro alimentos y cinco muestras ambientales) de la instalación X identificadas en los primeros 10 días. Durante los dos meses siguientes, se detectaron 55 muestras alimentarias adicionales del establecimiento X que estaban contaminadas. No se conocen las fechas exactas del muestreo en la instalación X, pero la mayoría de las muestras se tomaron entre el 15 y el 30 de agosto de 2019.

Tabla 3. Características clínicas de los casos confirmados de listeriosis. Andalucía. España 1 Julio – 26 Octubre 2019. (n=207)

Variable	Casos confirmados					
	Total N = 207		Hembra N = 114		Varón N = 93	
	n	%	n	%	n	%
Factores predisponentes						
Embarazo	34	16,4	34	29,8	NA	NA
Inmunosupresión	21	10,1	12	10,5	9	9,7
Diabetes mellitus	20	9,7	10	8,8	10	10,8
Cáncer	9	4,3	3	2,6	6	6,5
Cirrosis hepática	2	1,0	0	0	2	22,6
Infección VIH ^a	1	0,5	0	0	1	67,7
Forma clínica						
Listeriosis invasiva	194	93,7	110	96,5	84	90,3
- Listeriosis gestacional	14	6,8	14	12,3	NA	NA
- Listeriosis neonatal	11	5,3	5	4,4	6	6,5
- Meningoencefalitis o sepsis	28	13,5	7	6,1	21	22,6
Enfermedad gastrointestinal	154	74,4	91	79,8	63	67,7
Hospitalización						
Número	141	68,1	87	76,3	54	58,1
Duración de estancia (mediana de días, IQR)	9	6 – 15	8	6 – 14	12	6 – 21
Desenlace^b						
Curación	186	89,9	104	91,2	82	88,2
Secuelas ^c	14	6,8	7	6,1	7	7,5
Muerte ^d	3	1,4	2	1,8	1	1,1
Desconocido	4	1,9	1	0,9	3	3,2

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IQR: rango intercuartil.

a El caso tenía un recuento de células T CD4+ > 200 células/μL y, por tanto no se consideró inmunodeprimido.

b Los valores que faltan se presentan como "desconocidos".

c Las secuelas, definidas como signos o síntomas persistentes presentes al menos 3 meses después del alta hospitalaria o, en caso de listeriosis gestacional, la pérdida del embarazo, incluía: hidrocefalia, disfgia persistente, artralgias persistentes, debilidad muscular, deterioro del estado general, infección por citomegalovirus refractaria, mortinatos y abortos espontáneos.

d Todas las muertes registradas fueron notificadas en pacientes de más de 70 años.

Se cuantificaron las unidades formadoras de colonias de *L. monocytogenes* por gramo (UFC/g) en 42 muestras de alimentos, encontrando valores entre 987 y 52×10^6 UFC/g, muy por encima del límite de seguridad establecido por la normativa de la Unión Europea (UE) (en 100 UFC/g [13]) y, por tanto, reflejando un alto grado de contaminación (el Suplemento S5 muestra los valores de UFC/g de *L. monocytogenes* en las diferentes muestras de alimentos contaminados). Algunas muestras analizadas se tomaron en la Instalación X, mientras que el resto fueron aportados directamente por los consumidores desde sus hogares, donde es posible que no se dieran las condiciones para la correcta conservación de los alimentos.

Coordinación a nivel nacional e internacional

El 16 de agosto de 2019 se notificó la alerta al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), organismo del Ministerio de Sanidad encargado de la coordinación nacional de las alertas de salud pública y punto focal nacional de comunicación con el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). El CCAES, junto con el CNM, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y todas las comunidades autónomas, establecieron un protocolo común para la investigación del brote y una definición de caso a nivel nacional. Se comunicaron al SIVIes otros 10 casos de brotes procedentes de seis regiones diferentes de España. A través de la plataforma del SAPR, las autoridades sanitarias francesas notificaron un caso confirmado en un individuo que había consumido carne de cerdo en Sevilla el 13 de agosto. Además, el 5 de agosto de 2019, el Punto Focal Nacional de España se puso en contacto con el Punto Focal Nacional de Alemania a través del SAPR para verificar la información sobre varios casos de listeriosis comunicados por los medios de comunicación. Sin embargo, las autoridades de salud pública alemanas no pudieron verificar dichos casos.

Medidas de control del brote

Las autoridades sanitarias regionales declararon una alerta de salud pública el 15 de agosto de 2019. Al día siguiente, se fomentó la limpieza y desinfección de la instalación X y se dio la orden de retirar la carne de cerdo rellena de la instalación X, tras lo cual se observó una reducción abrupta del número de nuevos casos confirmados de listeriosis. El 19 de agosto, se detuvo la producción de cualquier alimento en la instalación X hasta que se pudiera garantizar la seguridad. El 20 de agosto, la orden de retirada del mercado se amplió a toda la carne o los derivados cárnicos producidos en el centro X, y tres días después se actualizó la alerta para incluir todos los productos alimentarios del centro X. Paralelamente a las medidas de seguridad alimentaria, se elaboraron y difundieron entre el personal sanitario dos protocolos de gestión clínica. El primer protocolo era para el manejo de pacientes con sospecha de listeriosis. El segundo protocolo fue para la profilaxis post-exposición (PEP) con amoxicilina (después de que las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana excluyeran la resistencia a la ampicilina en la cepa del brote) en mujeres embarazadas con antecedentes de consumo de carne de cerdo rellena, incluyendo un seguimiento para evaluar si desarrollaban síntomas de listeriosis. Durante el período comprendido entre el 5 y el 27 de septiembre de 2019, se entrevistó a más de 30.000 mujeres embarazadas en Andalucía durante el período del brote y, tras la evaluación individual, se recomendó la PEP a un 5% aproximadamente. Este protocolo se desarrolló para este brote específico en un intento de limitar el impacto potencial en las mujeres embarazadas.

El SVEA adaptó su protocolo para casos de listeriosis a las necesidades de la respuesta al brote. Junto con la alerta de salud pública, se lanzó una campaña de comunicación en los medios de comunicación nacionales el 15 de agosto de 2019 para aumentar la conciencia pública del brote. A través de los medios de comunicación tradicionales y sociales se difundieron diariamente mensajes claros y concisos sobre los productos afectados por la alerta, las medidas de higiene básicas relacionadas con la preparación y el consumo de alimentos, los síntomas compatibles con la listeriosis, la orientación a las mujeres embarazadas con antecedentes de consumo de productos potencialmente contaminados y las recomendaciones generales sobre cuándo buscar atención médica.

Al final del brote, se habían inspeccionado más de 1.800 establecimientos alimentarios, con contaminación por *L. monocytogenes* en 87 muestras no humanas. La mayoría de las muestras positivas procedían de productos alimentarios que incluían carne de cerdo rellena (n = 76) y otros derivados del cerdo (n = 6). Las muestras restantes (n = 5) eran ambientales, en su mayoría procedentes de superficies de maquinaria en la instalación X. Entre ellas se

encontraban un carro de horno, inyectores de carne (jeringas metálicas utilizadas para añadir condimentos a la carne) y un respiradero de aire acondicionado. En cuanto a la WGS, se demostró que ocho muestras de alimentos albergaban la cepa del brote.

El último caso confirmado de listeriosis se notificó el 7 de octubre de 2019. El 26 de octubre, una vez transcurridos 70 días desde la retirada de la carne de cerdo rellena potencialmente contaminada, se declaró el fin del brote. La distribución de los productos de la Instalación X se limitó casi exclusivamente a la región del estudio, pero se calcula que la retirada de alimentos afectó a más de 8 toneladas de productos cárnicos. Cabe destacar que, paralelamente a este brote, hubo otras dos alertas alimentarias debidas a *L. monocytogenes* en la región del estudio. La WGS demostró que había al menos cinco diferencias alélicas en los perfiles genéticos, por lo que estas alertas no estaban relacionadas con el brote (datos no mostrados), pero seguían planteando dificultades para su control.

Figura 4. Imagen representativa de la carne de cerdo rellena similar al tipo implicado en el brote de listeriosis. Andalucía. España. 1 julio – Octubre 2019.



El cerdo relleno es una de las tapas más populares en las provincias afectadas por el brote. Consiste en una pieza de lomo de cerdo relleno de ajo, diversas especias y sal que se asa durante unas 2 horas hasta que esté tierna. Los consumidores suelen conservar la carne de cerdo rellena en el frigorífico entre 0°C y 4°C, ya que se consume como un corte frío (sin calentamiento previo).

Fuente: Reconocimiento-no comercial-compartido 2.0 genérico (CC BY-NC-SA 2.0). No se han realizado cambios en la imagen. Disponible de: <https://www.flickr.com/photos/annalibera/6384563207/in/photostream>

Discusión

Hasta donde sabemos, reportamos el mayor brote de listeriosis en España y uno de los mayores en Europa hasta la fecha. Entre 2018 y 2019, se produjo un gran brote en Alemania, que incluyó 112 casos confirmados de listeriosis invasiva asociada con morcilla contaminada [14]. No se había notificado ningún brote europeo con 200 o más casos confirmados desde 1992, cuando se registraron 279 casos confirmados de listeriosis relacionados con el consumo de lengua de cerdo en gelatina en Francia [15]. En el presente estudio, la contaminación de carne de cerdo rellena procedente de un único productor dio lugar a un gran brote a nivel nacional en España, que afectó principalmente a cuatro provincias de la región de Andalucía durante un periodo de 17 semanas. Una vez detectado el brote a

principios de agosto, la fuente alimentaria se identificó rápidamente en 10 días mediante entrevistas epidemiológicas y posteriormente se confirmó mediante WGS, que detectó la cepa del brote (IVb; CC388; ST-388; CT-8466, disponible en la base de datos de Listeria PasteurMLST) en los aislados clínicos y en los aislados no humanos de las muestras alimentarias tomadas en la instalación X. La notificación de nuevos casos cesó tras la aplicación temprana de las medidas de control, es decir, la retirada de los productos, lo que sugiere que los productos alimentarios de otras instalaciones no desempeñaron un papel importante en el desarrollo del brote.

La listeriosis invasiva fue el resultado clínico más frecuente según los criterios microbiológicos (*L. monocytogenes* detectada en sangre) y los síntomas gastrointestinales fueron las manifestaciones más frecuentes. Sorprendentemente, sólo el 12% de los casos estaban asociados al embarazo (listeriosis gestacional y neonatal) y pocos casos estaban gravemente inmunocomprometidos, a pesar de ser los principales grupos de riesgo afectados por la listeriosis invasiva. Esta paradoja clínica puede haberse visto influida por una mayor sensibilidad de la detección clínica, en parte debido a la atención mediática.

Contrariamente a las estimaciones de otros grandes brotes de listeriosis, en este brote se encontró una CFR relativamente baja (1,5%). Por ejemplo, la CFR fue del 6,3% (7/112) en el brote de listeriosis invasiva citado en Alemania. En Dinamarca, la CFR en un brote a nivel nacional en 2013-14 fue del 41,5% (17/41) [16], y se informó de una CFR del 13,0% (14/108) en un brote multiestatal en los Estados Unidos (EEUU) en 1998 [17]. El brote de listeriosis que causó el mayor número de muertes registrado ocurrió en Sudáfrica de 2017 a 2018 y tuvo una CFR del 26,5% (193/728) [18]. Sin embargo, hay que tener en cuenta varias advertencias al comparar estas tasas. En primer lugar, este brote incluyó casos sin síntomas de listeriosis invasiva, que no se notifican rutinariamente en otros sistemas de vigilancia epidemiológica. En segundo lugar, en cuanto a los resultados, las pérdidas de embarazos se clasificaron como secuelas en lugar de muertes. En tercer lugar, no todos los alimentos favorecen por igual el crecimiento de *L. monocytogenes*, que varía en función del tipo de producto, su preparación, almacenamiento y consumo. Existen disparidades incluso entre los productos RTE, como muestran los valores de UFC/g de *L. monocytogenes* en las muestras de alimentos observados en este estudio. Esto contrasta con los resultados del brote de Alemania (todas las muestras de morcilla sin abrir estaban por debajo de 100 UFC/g) en el que la contaminación probablemente se produjo después de la producción [14]. Por último, las características clínicas de los individuos infectados constituyen uno de los factores más determinantes de la gravedad del resultado. Aunque los tres pacientes que murieron en este brote tenían más de 70 años y uno de ellos padecía una neoplasia maligna, la mayoría de los casos descritos aquí eran mayoritariamente sanos, con una edad media de 44 años. Este perfil no suele coincidir con el de los casos de los estudios citados. Por ejemplo, el brote de Dinamarca incluía pacientes hospitalizados con una edad media de 71 años, más de la mitad de los cuales tenían un diagnóstico de cáncer. Sin embargo, a pesar de la relativamente baja CFR calculada en este estudio según las definiciones de los casos, el impacto del brote fue considerable, dado que se contabilizaron cinco pérdidas de embarazos adicionales.

La mediana del periodo de incubación fue de 1 día. Reconociendo la escasez de datos sobre el periodo de incubación de los grandes brotes de listeriosis de origen alimentario, este hallazgo es hasta cierto punto coherente con los notificados en dichos brotes [19-21]. Casi todos los casos se diagnosticaron mediante hemocultivos y tres de los cuatro pacientes presentaron gastroenteritis; tanto la bacteriemia como la gastroenteritis se han relacionado con un periodo de incubación corto, con una duración media de 1 a 7 días [22,23] y de 2 días [23], respectivamente. Además, después de que los medios de comunicación difundieran la alerta de salud pública, es probable que los pacientes fueran conscientes del brote y buscaran atención médica antes. Otros factores que pueden haber contribuido al breve periodo de incubación observado son la elevada dosis de exposición, en la que influyó el grado de contaminación por *L. monocytogenes*, la cantidad de alimentos ingeridos, la forma en que se prepararon y consumieron (por ejemplo, cuando los establecimientos de alimentación vendían sándwiches de carne de cerdo rellena, la gente no siempre informaba de que los había comido o refrigerado inmediatamente), y las condiciones ambientales del verano.

Dado que los productos RTE pueden ser consumidos sin calentamiento previo y su consumo va en aumento [24], se están convirtiendo rápidamente en un vehículo relevante para los brotes de listeriosis [25]. En Andalucía, la carne de cerdo rellena es muy popular a nivel local, ya que es un alimento tradicional de bajo coste. Consiste en un corte frío

de cerdo asado con ajo, especias y sal. Consumido a menudo en verano y en ocasiones especiales, constituye una de las tapas más populares y es un ingrediente habitual de aperitivos y sándwiches. Las marcas de carne de cerdo rellena de la Instalación X también estaban entre las más populares en al menos tres de las provincias afectadas por este brote (Sevilla, Huelva y Cádiz); sin embargo, los productos de estas marcas rara vez se vendían en el resto de España.

Más allá de los riesgos atribuibles a los productos RTE, las medidas óptimas de seguridad alimentaria para evitar los brotes de *L. monocytogenes* no se han aclarado totalmente. Mientras que algunos países han implementado normas más estrictas (por ejemplo, Estados Unidos sigue una política de tolerancia cero [26]), la prevención de incidentes de seguridad alimentaria requiere la convergencia de múltiples elementos, como el análisis de riesgos de los puntos críticos de control o la formación adecuada de los empleados en las plantas de procesamiento de alimentos, ya que la mayoría de las enfermedades transmitidas por los alimentos se derivan de las malas prácticas de higiene de los trabajadores [27]. En este caso, sin embargo, no había pruebas de tales prácticas en lo que respecta a los trabajadores, pero las malas condiciones de higiene en la instalación X podrían explicar la contaminación de los productos cárnicos, que podría haberse producido después del tratamiento térmico y antes de su entrega a los comercios o vendedores. Además, es necesario mejorar los registros de distribución de alimentos. Aunque la colaboración entre los profesionales de la seguridad alimentaria y los de la salud pública en este brote fue adecuada, la identificación de todos los establecimientos a los que se había distribuido la carne de cerdo rellena no fue tan rápida como se deseaba. En la región del estudio, esta alerta de salud pública impulsó el desarrollo de un plan de tres pasos para el control de *L. monocytogenes* [28].

Nuestros hallazgos ilustran los beneficios de la combinación de datos epidemiológicos y WGS para identificar y controlar los brotes de origen alimentario, y subrayan la importancia de la colaboración transfronteriza -a través de la decisión 1082/2013 de la UE [29] y el Reglamento Sanitario Internacional de 2015- para identificar nuevos casos y compartir resultados entre países. La magnitud de la transmisión internacional señalada por Moura *et al.* [30] sugiere que algunos brotes causados por *L. monocytogenes* no se detectan, lo que subraya la necesidad de mejorar la coordinación entre los sistemas de información de vigilancia (microbiología, seguridad alimentaria y salud humana). Para adaptar la respuesta a la listeriosis, se recomienda investigar la transmisión alimentaria en todos los casos confirmados por el laboratorio y limitar la ventana de exposición a 10 días antes del diagnóstico para los casos que presentan gastroenteritis.

Este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, es probable que se haya subestimado el número real de casos confirmados por las siguientes razones: los casos asintomáticos y leves no siempre buscan atención médica, los medios de cultivo no específicos son poco sensibles para detectar *L. monocytogenes*, no todos los aislados estaban disponibles para la tipificación WGS y faltaban datos para 11 casos detectados en las seis regiones españolas fuera de Andalucía. No obstante, creemos que esta infravaloración no tuvo mucho impacto en la investigación, ya que la mayoría de los resultados positivos procedían de muestras de sangre. Además, la puesta en marcha de una campaña de comunicación aumentó el conocimiento de la alerta de salud pública. En segundo lugar, no pudimos acceder a los registros electrónicos de los pacientes hospitalizados en hospitales privados (11,3%), lo que perjudica la calidad de los datos clínicos. En tercer lugar, utilizamos una definición compleja para los casos confirmados que incluía el consumo de alimentos, mientras que lo ideal sería que las definiciones de los casos se limitaran a las categorías de la enfermedad y a las características demográficas. En cuarto lugar, no mostramos análisis de parentesco genético, ya que las comparaciones genómicas según el esquema MLST del genoma central de Ruppitsch se están evaluando en un trabajo diferente en el contexto del proyecto LISMOAN. En quinto lugar, se sospechó de un vehículo alimentario específico al identificar una exposición común a un producto en todas las entrevistas epidemiológicas, debido a la elevada proporción de casos confirmados entrevistados (95,2%). Sin embargo, no se puede descartar el sesgo de recuerdo y la exposición a los alimentos se evaluó en un único momento, ya que no hubo entrevistas de seguimiento. Por último, durante las investigaciones de brotes, las comparaciones de casos y controles pueden permitir la identificación de las exposiciones alimentarias, pero requieren muchos recursos. En este brote, el crecimiento exponencial de la epidemia y el elevado número de hospitalizaciones impidieron a los epidemiólogos locales realizar un estudio analítico adecuado.

Conclusión

Este brote, con 207 casos confirmados y tres víctimas mortales, fue uno de los mayores registrados en Europa. La carne de cerdo rellena procedente de un único establecimiento contaminado con *L. monocytogenes* ST388 fue identificada como la fuente de infección mediante las investigaciones epidemiológicas y de búsqueda. La notificación de nuevos casos disminuyó bruscamente después de que se aplicaran medidas de control, incluida una importante retirada de alimentos. Para la prevención y el control de la listeriosis son esenciales los esfuerzos por incorporar la WGS a las investigaciones de los brotes y coordinar los diferentes sectores a nivel regional y nacional.

***Erratum**

En los Métodos, el nivel de significación se anotó como 'valores $p \geq 0,05$ ' en la versión originalmente publicada. Esto se corrigió a "valores $p \leq 0,05$ " el 28 de octubre de 2022. Pedimos disculpas por las molestias que esto haya podido causar.

Declaración ética

Se obtuvo la aprobación ética de los Comités de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena y del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) el 10 de julio de 2020. Código del estudio: CS2020Listeriosis;1616-N-20.

Declaración de financiación

Este artículo forma parte del proyecto PI-0001-2020 de la Fundación Pública Progreso y Salud: '*Análisis epidemiológico, microbiológico y clínico del brote de listeriosis en Andalucía. Estudio LISMOAN*' (Fundación Pública Progreso y Salud, Sevilla, España).

Declaración de disponibilidad de datos

La secuencia representativa de la cepa del brote fue depositada en la base de datos Listeria PasteurMLST con el número de acceso (ID del genoma) 42175.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a los siguientes expertos su colaboración en este brote y su apoyo a este estudio: Dra. Elisa Torres, Dra. Gloria Andérica, Dr. Javier Guillén, Dra. Virtudes Gallardo, Dr. Bernardo Guzmán y todos los miembros del proyecto Lismoan. El equipo de LISMOAN, además de los autores Eduardo Briones, J. Alberto Chaves, Raquel Abad y Nicola Lorusso: Guillermo Antiñolo, Cristina Elías, Jesús Jiménez López, María Reyes López Márquez, Cristina Riazzo, Ramón Santos Luque, Amparo Fernández de Simon Almela, Alejandro Pérez Milena, Younes Smani, Julián de la Torre Cisneros, Elisa Torres Butrón, Julio Vázquez Moreno.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Contribuciones de los autores

NFFM: metodología, análisis formal, redacción - borrador original. RRM: conceptualización, análisis formal, redacción - revisión y edición. EBr: metodología. EBA: metodología, redacción - revisión y edición. LGSMRA: metodología, redacción - revisión y edición. JAC: redacción - revisión y edición. RA: redacción - revisión y edición. CV: redacción - revisión y edición. NL: conceptualización, recursos, supervisión, administración del proyecto.

Referencias

- Schlech WF 3rd. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3):7.3.3. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018> PMID: 31837132
- World Health Organization (WHO). Listeriosis. Key facts. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis>
- Wang Z, Tao X, Liu S, Zhao Y, Yang X. An update review on listeria infection in pregnancy. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1967-78. . <https://doi.org/10.2147/IDR.S313675> PMID: 34079306
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Listeriosis disease data. Stockholm: ECDC. [Accessed: 27 Nov 2021]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
- Herrador Z, Gherasim A, López-Vélez R, Benito A. Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *Euro Surveill.* 2019;24(21). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.21.1800271> PMID: 31138365
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816> PMID: 24421306
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.r-project.org/>
- Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3819-22. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.8.3819-3822.2004> PMID: 15297538
- Doumith M, Jacquet C, Gerner-Smidt P, Graves LM, Loncarevic S, Mathisen T, et al. Multicenter validation of a multiplex PCR assay for differentiating the major *Listeria monocytogenes* serovars 1/2a, 1/2b, 1/2c, and 4b: toward an international standard. *J Food Prot.* 2005;68(12):2648-50. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-68.12.2648> PMID: 16355837
- Salcedo C, Arreaza L, Alcalá B, de la Fuente L, Vázquez JA. Development of a multilocus sequence typing method for analysis of *Listeria monocytogenes* clones. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):757-62. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.757-762.2003> PMID: 12574278
- Ruppitsch W, Pietzka A, Prior K, Bletz S, Fernandez HL, Allerberger F, et al. Defining and evaluating a core genome multilocus sequence typing scheme for whole-genome sequence-based typing of *Listeria monocytogenes*. *J Clin Microbiol.* 2015;53(9):2869-76. <https://doi.org/10.1128/JCM.01193-15> PMID: 26135865
- Van Walle I, Björkman JT, Cormican M, Dallman T, Mossong J, Moura A, et al. Retrospective validation of whole genome sequencing-enhanced surveillance of listeriosis in Europe, 2010 to 2015. *Euro Surveill.* 2018;23(33):1-11. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700798> PMID: 30131096
- European Commission. Commission Regulation (EC) No 2073/2005 of 15 November 2005 on microbiological criteria for foodstuffs. Official Journal of the European Union. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 22.12.2005:L 338. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2005/2073/oj>
- Halbedel S, Wilking H, Holzer A, Kleta S, Fischer MA, Lüth S, et al. Large nationwide outbreak of invasive listeriosis associated with blood sausage, Germany, 2018-2019. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1456-64. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200225> PMID: 32568037
- Jacquet C, Catimel B, Brosch R, Buchrieser C, Dehaumont P, Goulet V, et al. Investigations related to the epidemic strain involved in the French listeriosis outbreak in 1992. *Appl Environ Microbiol.* 1995;61(6):2242-6. <https://doi.org/10.1128/aem.61.6.2242-2246.1995> PMID: 7793944
- Kvistholm Jensen A, Nielsen EM, Björkman JT, Jensen T, Müller L, Persson S, et al. Whole-genome sequencing used to investigate a nationwide outbreak of listeriosis caused by ready-to-eat delicatessen meat, Denmark, 2014. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):64-70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw192> PMID: 27025820
- Graves LM, Hunter SB, Ong AR, Schoonmaker-Bopp D, Hise K, Kornstein L, et al. Microbiological aspects of the investigation that traced the 1998 outbreak of listeriosis in the United States to contaminated hot dogs and establishment of molecular subtyping-based surveillance for *Listeria monocytogenes* in the PulseNet network. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2350-5. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2350-2355.2005> PMID: 15872265
- Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Allam M, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa associated with processed meat. *N Engl J Med.* 2020;382(7):632-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907462> PMID: 32053299
- Jacks A, Pihlajasaari A, Vahe M, Myntti A, Kaukoranta SS, Elomaa N, et al. Outbreak of hospital-acquired gastroenteritis and invasive infection caused by *Listeria monocytogenes*, Finland, 2012. *Epidemiol Infect.* 2016;144(13):2732-42. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002563> PMID: 26493730
- Johnsen BO, Lingaas E, Torfoss D, Strøm EH, Nordøy I. A large outbreak of *Listeria monocytogenes* infection with short incubation period in a tertiary care hospital. *J Infect.* 2010;61(6):465-70. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.08.007> PMID: 20813130
- Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, Marchiaro G, Novara O, Leone L, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1236-41. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421702> PMID: 10781619
- Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, Hoekstra RM, Jackson BR. Assessment of the incubation period for invasive listeriosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1487-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw569> PMID: 27535950
- Goulet V, King LA, Vaillant V, de Valk H. What is the incubation period for listeriosis? *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):11. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-11> PMID: 23305174
- Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. Informe del consumo de alimentación en España 2020. [Report on food consumption in Spain 2020]. Madrid; Spanish government. [Accessed: 14 Dec 2021]. Spanish. Available from: <https://>

- www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-anual-consumo-2020-v2-nov2021-baja-res_tcm30-562704.pdf
25. Mpundu P, Mbewe AR, Muma JB, Mwasinga W, Mukumbuta N, Munyeme M. A global perspective of antibiotic-resistant *Listeria monocytogenes* prevalence in assorted ready to eat foods: A systematic review. *Vet World*. 2021;14(8):2219-29. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2219-2229> PMID: 34566342
 26. Archer DL. The evolution of FDA's policy on *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods in the United States. *Curr Opin Food Sci*. 2018;20:64-8. . <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.03.007>
 27. Lee JC, Daraba A, Voidarou C, Rozos G, El Enshasy HA, Varzakas T. Implementation of food safety management systems along with other management tools (HAZOP, FMEA, Ishikawa, Pareto). The case study of *Listeria monocytogenes* and correlation with microbiological criteria. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2021;10(9):2169.
 28. Junta de Andalucía Consejería de Salud y Consumo. Plan extraordinario de *Listeria Monocytogenes* [Extraordinary plan of *listeria monocytogenes*]. Seville: Junta de Andalucía. [Accessed: 11 Aug 2022]. Spanish. Available from: <https://juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/seguridad-alimentaria/gestion-seguridad-alimentaria/paginas/plan-extraordinario-listeria.html>
 29. European Parliament and of the Council of the European Union. Decision No 1082/2013/EU OF the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/EC. Luxembourg: Official Journal of the European Union. 5 Nov 2013. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32013D1082>
 30. Moura A, Criscuolo A, Pouseele H, Maury MM, Leclercq A, Tarr C, et al. Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes*. *Nat Microbiol*. 2016;2:16185.

Licencia, material complementario y derechos de autor

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia *Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)*. Puede compartir y adaptar el material, pero debe dar el crédito correspondiente a la fuente, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se hicieron cambios.

Todo el material complementario al que se hace referencia en el artículo puede encontrarse en la versión *on line*. Este artículo es propiedad de los autores o de sus instituciones asociadas, 2022.

TRADUCCIÓN LIBRE REALIZADA POR JUAN ANGEL FERRER AZCONA. MICROSERVICES. NOVIEMBRE 2022.