

comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD



OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Tema 11 (a) del programa

**CX/FH 04/12
Enero de 2004**

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE HIGIENE DE LOS ALIMENTOS

S

Trigésima sexta reunión

Washington DC, Estados Unidos de América, del 29 de marzo al 3 de abril de 2004

PERFIL DE RIESGOS DE *ENTEROBACTER SAKAZAKII* Y OTROS MICROORGANISMOS EN LA FÓRMULA (PREPARADO) EN POLVO PARA LACTANTES

Preparado por Los Estados Unidos de América y Canadá

INTRODUCCIÓN

Los Estados Unidos y Canadá solicitan que un tema adicional sea examinado durante la 36ª reunión del Comité del Codex sobre Higiene de los Alimentos (CCHA) bajo el tema del programa dedicado a Otros asuntos y trabajos futuros.

Durante la 24ª reunión del Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para Regímenes Especiales (CCNFSDU), surgió el tema de patógenos en las fórmulas (preparados) para lactantes. Se recomendó que el CCNFSDU remitiera una solicitud pidiendo al CCHA que revisara el Código Internacional Recomendado de Prácticas de Higiene de los Alimentos para Lactantes y Niños Pequeños (CAC/RCP 21-1979). Las revisiones solicitadas tratarían, entre otras cosas, de las preocupaciones referentes a los patógenos en la fórmula para lactantes, incluido *Enterobacter sakazakii*. Los delegados y observadores de la 24ª reunión del CCNFSDU aprobaron abrumadoramente esta recomendación (Alinorm 03/26A, párrafos 132 al 134).

Con respecto al CCHA, el Comité, en su 33ª reunión, reconoció en general la necesidad de revisar el Código para Huevos y Productos a base de Huevo y el Código sobre Alimentos para Lactantes y Niños (Alinorm 01/13A, párrafo 150). Se han iniciado trabajos para la revisión del Código para Huevos y Productos a base de Huevo, sin embargo, no se ha iniciado trabajo todavía para la revisión del Código sobre Alimentos para Lactantes y Niños.

El CCHA, en su 35ª reunión, solicitó que los Estados Unidos, en colaboración con Canadá, actualizaran el perfil de riesgos citado en el título de este documento. El propósito de dicha actualización es la inclusión de nueva información relacionada con *E. sakazakii*, que haya sido generada a partir de la redacción inicial de este perfil de riesgos. Asimismo, otro propósito de la actualización es ampliar el perfil de riesgos para tratar “otros patógenos de preocupación que podrían estar presentes en la fórmula en polvo para lactantes, incluidos *Clostridium botulinum*, *S. aureus*, y otros tipos de *Enterobacter*....” (17).

ANTECEDENTES

Enterobacter sakazakii ha sido asociada con una variedad de enfermedades severas que podrían ser mortales las cuales incluyen la meningitis, la bacteriemia y la enterocolitis necrosante, especialmente en los neonatos y los lactantes. El organismo es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae, y al género *Enterobacter*. Fue llamada originalmente “*Enterobacter cloacae* de pigmentación amarilla” hasta 1980 cuando fue renombrada *Enterobacter sakazakii*. Urmenyi *et al.* (1) informaron de los dos primeros casos conocidos de meningitis en 1961. Posteriormente en el ámbito mundial, se ha informado de casos de meningitis, septicemia y enterocolitis necrosante causados por *E. sakazakii*. Aunque la frecuencia general de las infecciones por *E. sakazakii* parece ser baja, las consecuencias pueden ser graves. Aunque la mayoría de los casos informados han incluido lactantes, algunos informes han descrito infecciones en niños y en adultos también (2). Por lo general, las tasas de mortalidad de los casos informados han variado considerablemente con tasas tan altas como del 50 por ciento en algunos casos. Las infecciones de *E. sakazakii* han ocurrido tanto como casos esporádicos como brotes epidémicos. Son estos últimos los que han indicado una relación con la fórmula en polvo para lactantes, especialmente en el contexto de entornos de cuidado intensivo neonatal (3-6).

ÁMBITO DE APLICACIÓN Y RAZONAMIENTO

Un cierto número de brotes epidémicos que han tenido consecuencias adversas de salud graves y producido muertes recalcan la necesidad de gestionar mejor el riesgo de la presencia de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes. Aunque no está claro si la fórmula en polvo para lactantes es la única fuente de infección por *E. sakazakii* en lactantes y neonatos, ésta es la única fuente que ha sido ampliamente documentada y para la que se necesita una estrategia apropiada para la gestión de riesgos. Falta obtener muchos conocimientos acerca de *E. sakazakii*, incluso un mejor entendimiento de la población en riesgo, el vehículo de exposición, la dosis infecciosa, los factores del huésped que contribuyen a la predisposición y la patogénesis molecular del organismo mismo. Sin embargo, se sabe que *E. sakazakii* está presente en un porcentaje de la fórmula en polvo para lactantes, que dicha fórmula ha sido relacionada epidemiológicamente con enfermedades en los neonatos, y que éstas podrían ser mortales. Estos hechos por sí solos son suficientes para considerar seriamente algunas estrategias apropiadas para reducir este riesgo documentado.

COMBINACIONES DE PATÓGENOS Y PRODUCTOS DE PREOCUPACIÓN

Patógeno de preocupación: *Enterobacter sakazakii*

Descripción del alimento o del producto alimenticio y/o condición de su uso con la que se han asociado problemas relacionados con este patógeno:

La fórmula en polvo para lactantes es el producto alimenticio que ha sido asociado con las infecciones de *E. sakazakii*. En 1988 Muytjens *et al* (7) informaron de la presencia de Enterobacteriaceae en > 50 % de 141 productos de fórmula en polvo deshidratados provenientes de 35 países. *E. sakazakii* fue encontrada en 20 productos (el 14 %). Todos estos productos se encontraron en cumplimiento con las regulaciones del Codex Alimentarius ya que la concentración de los organismos no excedió 1 unidad formadora de colonias/ gramo de polvo deshidratado. Más recientemente, Nazarowec-White y Farber (8) estudiaron la incidencia de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes obtenida de cinco fabricantes distintos que trabajan en el ámbito de ventas al por menor en el mercado canadiense. Un total de 120 muestras (latas) de lotes diferentes, fabricados en días diferentes, fueron obtenidas y evaluadas. Se obtuvo un cultivo de *E. sakazakii* de 8 latas de producto con niveles de concentración en las muestras positivas de un promedio de 0.36 CFU/100g. Se ha informado de varios casos de brotes de infección por *E. sakazakii* en neonatos atribuibles a la fórmula en polvo para lactantes en la que se aislaron organismos idénticos a los encontrados en los neonatos enfermos y en los recipientes de fórmula previamente sin abrir (véase la información más abajo).

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO Y DEL PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

EL PATÓGENO

Enterobacter sakazakii es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae, y al género *Enterobacter*. Fue llamada originalmente “*Enterobacter cloacae* de pigmentación amarilla” hasta 1980 cuando fue renombrada *Enterobacter sakazakii*. Se sabe muy poco respecto a los mecanismos de virulencia específicos pero el organismo parece tener una predisposición para infectar al sistema nervioso central causando meningitis, quistes o abscesos cerebrales. Un ulterior retraso en el desarrollo y la hidrocefalia son secuelas muy bien reconocidas (2). *Enterobacter sakazakii* también ha sido asociada con la enterocolitis necrosante por lo menos en un brote epidémico en Europa (4). En relación con la tolerancia térmica, Nazarowec-White y Farber (9) informaron de diez cepas canadienses de *E. sakazakii* (5 clínicas y 5 aisladas de alimentos) en las que ellos determinaron la resistencia térmica a 52, 54, 56, 58 y 60 °C en la fórmula en polvo para lactantes reconstituida. Valores “D” equivalentes a 54.8, 23.7, 10.3, 4.2 y 2.5 min. fueron obtenidos para cada temperatura, respectivamente. El valor general “z” calculado fue de 5.82 °C. Los investigadores concluyeron que en comparación con los valores “D” de varios miembros de la familia Enterobacteriaceae en los productos lácteos, *E. sakazakii* parecía ser uno de los organismos más termotolerantes. Esta noción es apoyada por lo menos por un informe del aislamiento de *E. sakazakii* en arroyos termales (10).

EL PROBLEMA DE LA SALUD PÚBLICA

E. sakazakii ha sido aislada de una variedad de puntos estériles, los cuales incluyen sangre y líquido cefalorraquídeo en los seres humanos con enfermedades clínicas semejantes a las infecciones producidas por organismos gramnegativos. A pesar de que *E. sakazakii* ha causado enfermedades en todos los rangos de edades la mayoría de éstas ocurren en los lactantes menores de 2 meses de nacidos. Existen aproximadamente 50 casos informados que implican a lactantes menores de 60 días de nacidos. Los datos sobre estos lactantes están incompletos pero los que están disponibles indican que aproximadamente tres cuartos de ellos tuvieron un peso de nacimiento < 2500 g y que tres cuartos nacieron en estado prematuro a < 37 semanas de edad gestacional. Una de las preguntas clave es la de la predisposición de los lactantes nacidos de embarazo a término. Se ha informado de casos en lactantes nacidos a término y aunque algunos de ellos han tenido anomalías congénitas graves (p. ej., anomalía congénita del tubo neural, síndrome de Down), en otros no se ha informado de pruebas que confirmen un sistema de defensa inmunodeprimido del huésped y a pesar de eso han sido afectados por sepsis o meningitis causadas por *E. sakazakii* (2).

Se ha informado que las tasas de mortalidad a causa de infección por *E. sakazakii* son > 50 % pero esta cifra ha disminuido a < 20 % en años recientes. A pesar de que la enfermedad responde habitualmente al tratamiento con antibióticos, varios autores han informado de un aumento en la resistencia a los antibióticos que son comúnmente utilizados para el tratamiento inicial de una posible infección por *Enterobacter*. También se ha informado de casos de betalactamasas y cefalosporinasa de *E. sakazakii* (11). Aún en el contexto de los organismos sensibles, las secuelas neurológicas de largo plazo son bien reconocidas (2, 12).

Aunque el reservorio de *E. sakazakii* en muchos casos es desconocido, un incremento de informes ha sugerido un papel para la fórmula en polvo para lactantes como un vehículo de infección (3-6). En varias investigaciones de brotes epidémicos de *E. sakazakii* que han ocurrido en neonatos en las unidades de cuidado intensivo neonatal, los investigadores fueron capaces de mostrar que la cepa de *E. sakazakii* aislada de los neonatos enfermos era indistinguible de la cepa aislada de las latas de fórmula para lactantes sin abrir utilizadas para alimentar a los neonatos (4-6). Estos informes sugieren firmemente que la fórmula para lactantes contaminada intrínsecamente con *E. sakazakii* sirvió como la fuente de infección para los neonatos que posteriormente enfermaron.

Además de las pruebas de laboratorio que corroboraron la fórmula para lactantes contaminada como una fuente de infecciones en los brotes de la enfermedad, otras pruebas de laboratorio también confirmaron posteriormente las relaciones epidemiológicas. Islandia informó de tres casos de infecciones neonatales causadas por *Enterobacter sakazakii* (5, 12). Estas infecciones ocurrieron durante un periodo de 9 meses en 1986 y 1987. Dos de los neonatos, normales de nacimiento, sobrevivieron pero tuvieron daño cerebral. El tercero, quien tuvo síndrome de Down y malformaciones cardíacas graves, falleció. *E. sakazakii* no fue

aislada de ninguna fuente ambiental en las salas neonatales ni en la cocina de preparación de leche, pero se cultivó de varios lotes de la fórmula de leche en polvo utilizada en el hospital. Las cepas de *E. sakazakii* aisladas de los neonatos fueron indistinguibles de 22 cepas cultivadas de la fórmula. Una combinación de métodos de tipado (análisis de plásmidos, antibiogramas, análisis con endonucleasas de las restricciones cromosómicas, ribotipado y electroforesis enzimática en varios locus) fue utilizada para evaluar los organismos aislados de cada brote para determinar las relaciones entre ellos. Los resultados de tipado fueron diferentes de un brote a otro, pero en cada uno de ellos, los organismos aislados del paciente y la fórmula compartieron el mismo patrón de tipado. Las únicas excepciones fueron los antibiogramas de disco, los cuales frecuentemente variaron entre las colonias seleccionadas de cada uno de los organismos aislados. El análisis de plásmidos, análisis con endonucleasas de las restricciones cromosómicas, ribotipado y electroforesis enzimática en varios locus fueron todos métodos efectivos de tipado epidemiológico para *E. sakazakii*, especialmente cuando se utilizaron en conjunto. Al utilizar este esquema de tipado, los autores confirmaron que *E. sakazakii* proveniente de la fórmula deshidratada para lactantes intrínsecamente contaminada era la fuente de la infección neonatal (12).

Simmons *et al* (3) informaron de un brote de infección y colonización de *E. sakazakii* en neonatos relacionado con una fórmula para lactantes contaminada durante el proceso de fabricación. El brote ocurrió en una unidad de cuidado intensivo neonatal de 20 camas durante un periodo de seis semanas en 1988, e involucró a un total de cuatro lactantes. Tres lactantes tuvieron sepsis y tres tuvieron diarrea hemorrágica; todos los pacientes respondieron al tratamiento intravenoso de antibióticos y se recuperaron sin complicaciones. El organismo de *E. sakazakii* aislado en la fórmula tuvo el mismo plásmido y el mismo perfil enzimático multilocus como los de aquellos organismos aislados en los pacientes.

Van Acker *et al* (4) describieron un brote de enterocolitis necrosante (NEC, siglas en inglés) que ocurrió en una unidad de cuidado intensivo neonatal. Un total de 12 neonatos contrajeron NEC de junio a julio de 1998. Para dos de ellos, unos hermanos gemelos, la NEC resultó mortal. *E. sakazakii* fue aislada de un aspirado estomacal, una muestra anal y/o una muestra sanguínea en 6 de 12 neonatos. Una revisión de los procedimientos de alimentación reveló que 10 de los 12 pacientes fueron alimentados oralmente con la misma marca comercial de fórmula de leche en polvo. *E. sakazakii* fue aislada en la implicada leche de fórmula preparada así como en varias latas sin abrir de un lote único. El tipado molecular por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) arbitrariamente cebada confirmó, de manera parcial, una similitud entre las cepas encontradas en la leche y en los pacientes. Los investigadores describieron lo que resultó ser una inadvertida prueba de enfrentamiento señalando a la implicada fórmula como la causa del brote epidémico. Esto ocurrió después de que se tomó la decisión de discontinuar el uso de esa fórmula determinada en la unidad de cuidado intensivo neonatal el 10 de julio de 1998 inmediatamente después de que los investigadores sospecharon una posible relación entre la fórmula, *E. sakazakii*, y la contracción de la enterocolitis necrosante. No obstante, debido a que los cultivos iniciales demostraron la presencia de *E. sakazakii* sólo en la leche preparada y no en el polvo original, la fórmula salió nuevamente al mercado el 20 de julio de 1998. Una paciente que consumió dicha fórmula presentó síntomas de enterocolitis necrosante el 23 de julio de 1998 y *E. sakazakii* fue aislada en un aspirado estomacal y en una muestra anal de la misma. Al mismo tiempo, otros cultivos demostraron la contaminación intrínseca de la leche en polvo con *E. sakazakii*, incluso un perfil molecular idéntico del organismo de *E. sakazakii* encontrado en este nuevo caso y del organismo aislado en la leche en polvo obtenida de una lata sin abrir. A partir de entonces, se suspendió el uso de esa fórmula para fines de alimentación y no se presentaron más casos de enterocolitis necrosante.

El informe de van Acker (4) es también de particular interés porque demostró que niveles relativamente bajos de *E. sakazakii* estaban presentes en las muestras de leche de fórmula en polvo que fueron implicadas como la causa del brote epidémico. Por ejemplo, los datos microbiológicos del control de calidad del fabricante para el lote de la fórmula implicada en el brote demostraron que, de las cinco muestras analizadas, una produjo 20 coliformes/g mientras que en las otras cuatro muestras se encontraron menos de 1 coliforme/g. Estos resultados satisficieron los requisitos del Codex Alimentarius (un mínimo de cuatro de cinco muestras de control con < 3 coliformes/g y un máximo de una en cinco muestras de control con > 3 pero \leq 20 coliformes/g) (7) pero no los requisitos de las leyes Belgas (es decir, < 1 coliforme/g en todas las muestras de control) (4). Después del incidente, las instalaciones de producción fueron actualizadas, se tomaron medidas de higiene apropiadas y el fabricante aplicó normas más estrictas para aprobar la salida de productos para regímenes dietéticos especiales al mercado (< 0.3 coliformes/g, 0 *E. sakazakii* aislados/10 g).

Un brote más reciente de colonización e infección por *E. sakazakii* ocurrió en una unidad de cuidado intensivo neonatal en Tennessee en 2001 (6). En el brote que ocurrió en Tennessee, los investigadores demostraron una relación estadísticamente significativa entre la infección /colonización por *E. sakazakii* y el consumo de la leche de fórmula en polvo. Específicamente, en ese estudio, los investigadores mostraron que nueve de los nueve lactantes que habían sido infectados /colonizados por *E. sakazakii* habían sido alimentados con un producto específico de leche de fórmula comparados con 21 de 40 lactantes que no habían sido infectados /colonizados por *E. sakazakii* ($P = 0.008$).

El aislamiento de *E. sakazakii* en muestras de fórmula en polvo para lactantes ha sido informado en por lo menos un estudio de fórmulas producidas comercialmente. Por ejemplo, en un total de 141 fórmulas en polvo diferentes obtenidas de 35 países examinadas para detectar la presencia de miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, Muytjens *et al.* (7) cultivaron *E. sakazakii* de 20 fórmulas (14 % de las 141 fórmulas); las fórmulas de donde *E. sakazakii* fue aislada estaban disponibles en 13 países y eran producidas por una variedad de fabricantes. Es importante notar que todas las fórmulas evaluadas cumplían con las recomendaciones de la FAO (1977) para el recuento bacteriano de coliformes en la fórmula en polvo para lactantes (menos de 3 CFU/g). Interesantemente, sin embargo, los investigadores especularon que estas fórmulas en polvo tenían el potencial de servir como un reservorio para brotes epidémicos futuros. Se ha sugerido que la alta resistencia térmica del género *Enterobacter* en comparación con los otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, puede posiblemente explicar su alta preponderancia en la leche de fórmula en polvo y la preparada (9).

Aunque los ejemplos mencionados anteriormente han tratado de la contaminación intrínseca de la fórmula en polvo para lactantes con *E. sakazakii*, la contaminación extrínseca también ha sido asociada con enfermedades en lactantes. En una ocasión, se descubrió que una licuadora utilizada en el proceso de rehidratación así como la fórmula rehidratada estaban contaminadas con *E. sakazakii* (13). En otra ocasión, una licuadora contaminada rajada utilizada para preparar fórmula a partir de polvo deshidratado fue implicada en un brote que involucró a dos lactantes. Uno de ellos fue un caso de sepsis y meningitis con una complicación de infarto cerebral y el otro un caso de sepsis. También se identificaron tres casos de colonización intestinal (14, 15).

PRODUCCIÓN, PROCESAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y CONSUMO DE ALIMENTOS

La fórmula en polvo para lactantes, la cual no es un producto estéril, es el producto alimenticio de interés para este perfil de riesgos. *E. sakazakii* se considera como un organismo ambiental y, como tal, es muy probable que se encuentre presente tanto en las instalaciones de fabricación como en los entornos domésticos. La epidemiología molecular ha demostrado claramente que *E. sakazakii* presente en la fórmula en polvo ha causado graves enfermedades humanas. No es claro en qué etapa del proceso de fabricación los organismos entran en la fórmula en polvo. En algunas ocasiones, sin embargo, la contaminación parece haberse iniciado en el equipo utilizado para preparar la fórmula en las cocinas de preparación de leche.

Se sabe muy poco acerca de las tasas de crecimiento de los distintos organismos de *E. sakazakii* aislados de la fórmula, pero es probable que crezcan fácilmente en la fórmula conservada a temperatura ambiente por periodos de tiempo prolongados. Nazarowec-White y Farber (8) informaron que las temperaturas mínimas para el crecimiento de *E. sakazakii* en los medios de cultivo variaron de 5.5 °C a 8 °C; sin embargo, no ocurrió ningún crecimiento a 4 °C. Estos autores también informaron que los tiempos de generación para *E. sakazakii* a 10° C variaron de 4.18 a 5.52 hr. Concluyeron que debido a sus relativamente cortos tiempos de retardo y tiempos de generación, incluso los niveles bajos de *E. sakazakii* podrían ser una preocupación en el ámbito de la inocuidad. Por lo tanto, el almacenamiento indebido a temperatura ambiente de la fórmula en polvo para lactantes reconstituida, p. ej., en una mesita de noche para alimentación nocturna, podría permitir el crecimiento de *E. sakazakii*. La falta de información específica relacionada con la dosis infecciosa y la tasa de crecimiento del organismo dificultan la determinación de las consecuencias adversas de salud de un nivel específico de contaminación de la fórmula en polvo. Varios enfoques han sido sugeridos para reducir al mínimo el riesgo del uso de la fórmula en polvo para lactantes. Estos incluyen: la preparación de tan sólo una pequeña cantidad de fórmula reconstituida para cada evento de alimentación a fin de reducir la cantidad y el tiempo que la fórmula se conserva a temperatura ambiente para su consumo; reducir al mínimo el tiempo en que se mantiene reconstituida antes de su consumo, ya sea que se conserve a temperatura ambiente o refrigerada y reducir al mínimo el “tiempo de colgada” (es decir, el tiempo que la fórmula se mantiene a

temperatura ambiente en la bolsa de alimentación y los tubos utilizados durante el proceso de alimentación por sonda). Algunas personas han sugerido utilizar agua caliente para reconstituir la fórmula, pero esto ha originado preguntas respecto a la seguridad del lactante (o de quien alimenta al lactante si se utiliza agua hirviendo), la destrucción de nutrientes y las incógnitas respecto a la tolerancia térmica del organismo.

Existe una escasez de datos respecto a la ecología microbiana de *E. sakazakii*. Muytjens y Kollee informaron que no fueron capaces de aislar el organismo del agua de superficie, tierra, lodo, madera en descomposición, grano, cuita, roedores, animales domésticos, ganado vacuno o leche de vaca sin pasteurizar (16). Por lo tanto, el nicho ambiental preciso de *E. sakazakii* continúa siendo una incógnita.

OTROS ELEMENTOS DEL PERFIL DE RIESGOS

Informes publicados acerca de las infecciones por *E. sakazakii* provienen en su mayoría de naciones desarrolladas, e incluso en esos países es probable que exista un nivel significativo de infecciones que no son informadas. La escasez de informes provenientes de países en desarrollo se debe probablemente a la falta de reconocimiento del problema en vez de la ausencia de enfermedades. Podría decirse que el problema puede ser aún más grande en países en desarrollo donde la limpieza y el mantenimiento del equipo imponen un problema mayor tanto en las instalaciones de fabricación como en los hospitales. Además, es probable que el número de lactantes predispuestos sea mayor en los países en desarrollo.

NECESIDADES Y PREGUNTAS RELACIONADAS CON LA EVALUACIÓN DE RIESGOS (SECCIÓN ACTUALIZADA)

Las necesidades clave relacionadas con el riesgo impuesto por la presencia de *E. sakazakii* en la fórmula para lactantes son las siguientes:

- ¿Existen poblaciones predispuestas a *E. sakazakii* en la fórmula en polvo?, y en caso afirmativo, ¿cuáles son esas poblaciones?
- ¿Cuál es un nivel aceptable para la contaminación de la fórmula en polvo para lactantes con *E. sakazakii*? ¿Varía este nivel dependiendo de la edad o estado inmunológico del consumidor?
- ¿Cuáles son las estrategias apropiadas de la gestión de riesgos para controlar a *E. sakazakii* en las instalaciones de fabricación, en el hospital o en el hogar?
- ¿Cuál es la contribución de las prácticas hospitalarias a la contaminación (principal o adicional) del producto preparado?
- ¿Cómo contribuyen al riesgo de infección las prácticas de alimentación y los sistemas de suministro de la fórmula preparada?
- ¿Cómo contribuyen al riesgo de infección las sustancias en polvo utilizadas para enriquecer la leche humana?

Actualmente no existen suficientes conocimientos científicos para realizar una evaluación de riesgos cuantitativa. Sin embargo, sería muy útil para esta nueva preocupación acerca de la inocuidad de este alimento para la salud pública el que se realizara una evaluación formal de los riesgos asociados con este par de patógeno y producto que incluyera un examen de las medidas de control disponibles y de su probable eficacia en el mejoramiento de la salud pública.

INFORMACIÓN DISPONIBLE Y LAGUNAS GRAVES DE CONOCIMIENTO

La información respecto a *E. sakazakii* está limitada a la información disponible en un número relativamente pequeño de informes de casos esporádicos y brotes epidémicos. Actualmente no existe ningún programa de vigilancia activo con respecto a *E. sakazakii*. No se ha realizado ninguna evaluación de riesgos para *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes. Aunque existen graves lagunas de conocimientos, algunas de las cuáles ya han sido mencionadas, las siguientes son algunas de las más importantes:

- ¿Cuáles son las poblaciones de lactantes predispuestos a *E. sakazakii* presente en la fórmula para lactantes?

- ¿Cuáles son las diferencias en la virulencia, la tolerancia térmica y la cinética del crecimiento entre los diferentes organismos aislados de *E. sakazakii*?
- ¿Cuál es la dosis infecciosa de *E. sakazakii* y cómo varía ésta entre las poblaciones predispuestas?

CONCLUSIONES

E. sakazakii presenta una nueva infección que ha sido claramente relacionada con el consumo de la fórmula en polvo para lactantes contaminada. La enfermedad causada por *E. sakazakii* es con frecuencia grave y puede ser mortal; las personas que se recuperan pueden padecer de secuelas por largo plazo, particularmente si la infección ataca al sistema nervioso central. El riesgo de causar potencialmente infecciones mortales parece ser más alto para los neonatos en los entornos hospitalarios, especialmente si tienen bajo peso al nacer o son inmunodeprimidos. Aunque el riesgo puede ser más pequeño para lactantes de mayor edad, los informes publicados indican que todavía existe algún riesgo para esta población de mayor edad a raíz del consumo de la fórmula en polvo que contiene *E. sakazakii*. Además de la predisposición de los pacientes, otros factores de los que se tienen pocos conocimientos que podrían contribuir al riesgo incluyen el nivel de la contaminación en la fórmula, la estabilidad térmica, la tasa de crecimiento bacteriano, la dosis infecciosa y la virulencia del patógeno. La fórmula en polvo no es un producto estéril y se necesitan crear estrategias para la gestión de riesgos para poder tratar la presencia de *E. sakazakii* en este producto.

ACCIONES RECOMENDADAS PARA LA GESTIÓN DE RIESGOS

Tomando en consideración el estado actual de los conocimientos relacionados con este nuevo patógeno transmitido por los alimentos, se recomienda que el Comité del Codex sobre la Higiene de los Alimentos lleve a cabo las siguientes actividades para la gestión de riesgos.

- Que el CCHA designe al Código de Alimentos para Lactantes y Niños como el siguiente código de prácticas que debería ser actualizado y solicite permiso a la Comisión del Codex Alimentarius para iniciar este nuevo trabajo. Que el CCHA establezca un grupo de trabajo para redactar el código revisado de prácticas para ser examinado en la siguiente reunión del CCHA. El asunto de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes debería ser tomado en cuenta en su totalidad para la revisión del Código.
- El CCHA debería solicitar a la FAO/ OMS que lleven a cabo una consulta de expertos para articular el estado actual de los conocimientos científicos relacionados con *E. sakazakii* y que identifiquen y evalúen estrategias potenciales para la reducción de riesgos. En la medida de lo posible, la consulta de expertos debería tratar el impacto de este nuevo patógeno dentro de un marco de análisis de riesgos, incluidas las áreas identificadas en la sección sobre las Necesidades relacionadas con la evaluación de riesgos y la sección sobre la Información disponible; sin embargo, una evaluación de riesgos microbianos cuantitativa y detallada no es obligatoria en este momento.
- El CCHA debería exhortar a los países miembros y a las agencias de salud internacionales a aumentar tanto sus actividades de vigilancia como de investigación relacionadas con este microorganismo.

ACTUALIZACIÓN DEL PERFIL DE RIESGOS DE *E. SAKAZAKII* EN LA FÓRMULA EN POLVO PARA LACTANTES (DESPUÉS DE LA 35ª REUNIÓN DEL CCHA)

El CCHA, en su 35ª reunión, celebrada del 27 de enero al 1 de febrero de 2003, solicitó que los Estados Unidos, en colaboración con Canadá, actualizaran el perfil de riesgos citado anteriormente. El propósito de dicha actualización es la inclusión de nueva información relacionada con *E. sakazakii*, que haya sido generada a partir de la redacción inicial de este perfil de riesgos. Asimismo, otro propósito de la actualización es ampliar el perfil de riesgos para tratar “otros patógenos de preocupación que podrían estar presentes en la fórmula en polvo para lactantes, incluidos *Clostridium botulinum*, *S. aureus*, y otros tipos de *Enterobacter*.....”(17).

El Comité Consultivo en Materia Alimentaria de la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) celebró, del 18 al 19 de marzo de 2003, la *Reunión sobre la Contaminación con Enterobacter sakazakii de la Leche en Polvo para Lactantes*. La reunión pública incluyó expertos en materia de pediatría, epidemiología, gastroenterología, nutrición y microbiología, así como representantes de la industria y grupos de consumidores. Transcripciones completas de la reunión, así como presentaciones en diapositivas, están disponibles en el sitio Web de la FDA (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cfsan03.html). Se adjuntan una copia del Acta resumida de la reunión (Anexo 1) y una Tabla con una lista de infecciones por *Enterobacter sakazakii* en lactantes informadas en la literatura científica, revisada por colegas, publicada en inglés (Anexo 2).

El Comité Consultivo concluyó que:

“Sí hay un riesgo [de enfermedades causadas por E. sakazakii debido al consumo de leche en polvo para lactantes contaminada]. Las poblaciones en riesgo son los lactantes nacidos antes de término de menos de 36 semanas de edad gestacional hasta una edad postérmino de 4 a 6 semanas, los lactantes inmunodeprimidos de cualquier edad y los lactantes nacidos a término hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal (NICU, siglas en inglés) de nivel 2 y nivel 3. Se debería realizar todo esfuerzo posible para evitar que se utilice la fórmula en polvo para lactantes como alimento para estos lactantes en riesgo. El uso de productos en polvo para estos lactantes en riesgo debería considerarse solamente cuando no haya disponible un producto líquido apropiado.

Probablemente hay un bajo riesgo, aunque todavía no ha sido cuantificado, para los lactantes nacidos de embarazo a término, el cual no puede ser descrito con los datos disponibles en la actualidad”.

Además, el Comité sugirió estrategias de intervención en el proceso de fabricación, incluidos los programas de requisitos esenciales para asegurar la calidad microbiana de la materia prima, el diseño y mantenimiento higiénico del equipo, y programas del sistema HACCP mejorados con verificación. El Comité también fomentó la creación de un programa de pruebas microbianas y la preparación de documentos educativos para ser adjuntados a los productos de fórmula y dirigidos a los proveedores del cuidado de la salud para lactantes en riesgo. El Comité declaró, “la información disponible no es suficiente para habilitar la especificación de un nivel más bajo permitido de detección microbiana para *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes”. El Comité concluyó identificando una lista de lagunas de conocimientos y prioridades de investigación necesarias para tratar mejor el problema de la salud pública en los Estados Unidos.

Desde enero de 2003, los Centros Estadounidenses para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) brindaron consultas para la investigación de tres infecciones esporádicas de *E. sakazakii* en lactantes. A pesar de que no se confirmó que la fórmula en polvo para lactantes fue el vehículo de transmisión para estos casos, tampoco se excluyó como tal. En un recipiente abierto de fórmula para lactantes asociado con uno de los casos, se aislaron por lo menos cuatro cepas de *E. sakazakii* determinadas por distintos patrones de colonias seleccionadas, generados por electroforesis en gel con campo pulsátil. Dos de los casos fueron poco comunes en cuanto a que ambos lactantes vivían en casa, y uno de ellos era un lactante de 8 meses de edad, previamente sano y nacido a término (C. Braden, CDC, comunicación personal). Los Centros

Estadounidenses para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) están estableciendo una colección de cepas clínicas de *E. sakazakii* y un banco de datos de patrones asociados generados por electroforesis en gel con campo pulsátil. Esta colección y el banco de datos se comparten con el laboratorio de la FDA responsable por el cultivo y la electroforesis en gel con campo pulsátil de *E. sakazakii* en la fórmula para lactantes.

La Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) también presentó datos en la reunión del Comité Consultivo provenientes de un estudio de campo de los productores de fórmula en polvo para lactantes. Se tomaron veintidós muestras de productos terminados donde cinco de ellas (el 22.7 %) fueron positivas en el límite más bajo de cuantificación (0.3 CFU/100 g). Además de las muestras de productos terminados, también se hicieron cultivos de los ingredientes; de estas muestras, una de 38 muestras de carbohidratos (2.6 %) y una de 31 muestras de proteína (3.2 %) fueron positivas. No hubo una correlación entre un resultado positivo y el método de fabricación, es decir, la deshidratación por aspersión con mezclado húmedo en comparación con el mezclado en seco, o entre un resultado positivo y el tipo de producto, p. ej., soja en comparación con leche.

Un perfil de riesgos recientemente publicado de *E. sakazakii* como “un nuevo patógeno asociado con la leche de fórmula para lactantes”, presenta una muy buena revisión de la literatura científica y, por lo general, concuerda con este documento actualizado y con la mayoría de las conclusiones del Comité Consultivo de la FDA. Sin embargo, este artículo sobre “Puntos de vista”, va más allá de los datos disponibles en la discusión sobre la dosis infecciosa y los planes de muestreo recomendados, y no cubre patógenos fuera de *E. sakazakii* (17a).

OTRAS PREOCUPACIONES MICROBIOLÓGICAS

CONTAMINACIÓN DURANTE LA FABRICACIÓN

Las especificaciones microbiológicas vigentes de Codex para la fórmula en polvo para lactantes permite ciertos límites para coliformes, incluida *E. sakazakii* ($n = 5$, $c = 1$, $m < 3$, $M = 20$) (18). Estas especificaciones son aplicables a todos los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* capaces de fermentar lactosa y resistentes a las sales biliares, que, como *E. sakazakii*, han sido considerados organismos no patógenos o “patógenos oportunistas” en el pasado. Sin embargo, cada vez hay un número mayor de informes que demuestran la capacidad de *E. agglomerans*, *Hafnia alvia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri* (*diversus*), y *C. freundii*, para causar enfermedades invasivas en neonatos y lactantes pequeños. La mayoría de estas publicaciones consisten en informes de casos que describen los síntomas clínicos y algunas características del microorganismo pero no tratan la potencialidad de las enfermedades transmitidas por los alimentos. Un brote de infecciones de *C. freundii* en una unidad de cuidado intensivo neonatal identificó de hecho a la fórmula para lactantes como el vehículo de transmisión dentro de la guardería. Sin embargo, no es claro cómo se contaminó el alimento (19). Así como para *E. sakazakii*, hay por lo menos un informe de una infección invasiva de *C. koseri* (*diversus*) en un lactante previamente sano, nacido a término, que había estado en casa por 4 semanas aproximadamente (20).

A pesar de que las especificaciones vigentes de Codex permiten ciertos límites para coliformes y bacterias aeróbicas mesofílicas ($n = 5$, $c = 2$, $m = 1,000$, $M = 10,000$), no se reconocen niveles inocuos para patógenos tales como *Salmonella* ($n = 60$, $c = 0$, $m = 0$). Históricamente, desde la década de los cincuenta, los productos de leche en polvo contaminados con *Salmonella* causaban brotes de enfermedades en el Reino Unido y Bulgaria (21). En 1966, un brote de infecciones de *Salmonella* de serotipo Newbrunswick ocurrió en varios estados de los Estados Unidos, principalmente en lactantes, durante un período de diez meses y al final se descubrió que estaba relacionado con el consumo de la leche descremada en polvo instantánea (22). El brote se reconoció por medio de un análisis retrospectivo de datos de vigilancia de *Salmonella* que mostraron un aumento alarmante en el número de casos informados de salmonelosis debido a este serotipo, el cual había sido raramente aislado de muestras humanas. Veinticinco casos principales fueron identificados en 17 estados a lo largo de los Estados Unidos, de abril de 1965 a enero de 1966. Doce de los pacientes eran menores de un año de edad, mientras que los otros pertenecían a la gama entera de edades. La epidemiología sugería que el producto se distribuía en el plano nacional, era consumido en gran parte por lactantes, tenía un largo período útil de almacenado (o era continuamente contaminado), y que, debido al relativamente pequeño número de casos, había un bajo nivel de contaminación o contaminación esporádica del producto. Al final, la

investigación del brote descubrió una relación entre la enfermedad y el consumo de la leche en polvo predominantemente proveniente de un fabricante. Posteriormente, *S. Newbrunswick* fue aislada de recipientes sin abrir, del medio ambiente de la planta de fabricación y de otros productos lácteos en el local. Los investigadores concluyeron que el deshidratador por aspersión y el sistema para rendir el producto instantáneo presentaban varios problemas de limpieza, una cuestión planteada durante la reunión del Comité Consultivo en materia Alimentaria de la FDA en relación con la contaminación de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes.

En una situación similar al brote de *S. Newbrunswick*, un gran aumento en el número de infecciones informadas de *S. Ealing* fue reconocido durante un procedimiento de vigilancia rutinario para la detección de salmonelosis en el Reino Unido en 1985 (23). La proporción de lactantes infectados era considerable y los casos se encontraban geográficamente extendidos. Posteriormente, un estudio de control de casos implicó a una marca comercial de fórmula para lactantes. De un total de 76 personas infectadas con *S. Ealing* durante 1985, 48 eran lactantes, 14 eran hermanos o adultos en contacto con los lactantes, 2 adultos habían consumido otros productos de la fábrica implicada y en 12 de ellos no se identificó la fuente de infección. Ingenieros independientes con experiencia en la preparación de productos deshidratados informaron que la planta de fabricación estaba “funcionando correctamente”. Sin embargo, una investigación posterior condujo al hallazgo de *S. Ealing* en residuos de polvo así como en varios orificios de precisión, grietas de soldadura y un orificio más grande midiendo 1 x 3 cm, en el revestimiento interno del deshidratador por aspersión. El polvo obtenido del orificio más grande dio resultados positivos para *S. Ealing*. En un muestreo bacteriológico intenso, realizado por 33 Laboratorios del Departamento de Salud Pública, se analizaron 4,554 muestras de 658 lotes, y *S. Ealing* se halló en tan sólo 4 de 267 paquetes cerrados. El número más probable de patógenos fue de 1.6 organismos por cada 450 g. Nuevamente, este brote fue detectado solamente porque había un sistema de vigilancia en funcionamiento para la detección de salmonelosis, el cual incluía un laboratorio central, el serotipado de las cepas de *Salmonella*, así como el aislamiento poco frecuente de este serotipo en los seres humanos. La otra característica significativa de esta investigación es el número tan pequeño de organismos de *Salmonella* calculados a estar presentes en el polvo; sería difícil detectar este nivel de contaminación en los muestreos de control de calidad que se practicaban en esa época (50 g). La publicación que describe este brote también hizo referencia a un brote de infecciones de *S. Bredeney* (serotipo raro) en lactantes en Australia, donde la fórmula para lactantes había sido contaminada a través de “grietas muy pequeñas en la pared de acero inoxidable” del deshidratador por aspersión, donde el aislamiento también estaba contaminado (24).

La publicación de informes de enfermedades de *Salmonella* relacionadas con el consumo de la fórmula en polvo para lactantes continuó en la década de los noventa. Un informe del CDC en 1993 describe infecciones con una cepa de *S. Tennessee*, con la capacidad de fermentar lactosa, en los Estados Unidos y Canadá. El organismo atípico fue en última instancia aislado del producto y de la planta de fabricación (25). Un informe publicado del Ministerio de Salud de España describió 48 infecciones de *S. Virchow* en niños, en su mayoría menores de 7 meses de nacidos, ocurriendo en 14 de las 17 regiones de España; la cepa única con capacidad de fermentar lactosa también fue encontrada en la fórmula en polvo para lactantes implicada por medio de estudios de control de casos (26). Los autores de la publicación concluyeron que la detección e intervención del brote no hubieran podido ser posibles sin la Red Epidemiológica Nacional de Vigilancia de *Salmonella* y el Laboratorio Español Nacional de Referencia para *Salmonella* y *Shigella*. Debido a que ambos de estos brotes fueron causados por cepas de *Salmonella* con la capacidad de fermentar lactosa y que esa característica bioquímica es frecuentemente un factor clave en la identificación, el número de casos informados es probablemente mucho menor que el número de casos real. En el brote español, la fórmula en polvo era vendida en España únicamente, y la ausencia de informes de enfermedades presentados en “Salm-Net” (Sistema de vigilancia europeo) aparentemente confirmó ese patrón de exposición.

En una publicación de 1998, Threlfall, *et al.* informaron de un brote de enfermedades de *S. Anatum*, que implicaba a 15 lactantes y 2 parientes en el Reino Unido y a 2 lactantes en Francia durante 1996 y principios de 1997 (27). Como se informó anteriormente, el brote sólo podía ser detectado por medio de programas de vigilancia basados en laboratorios e investigaciones epidemiológicas con blancos específicos (mediante estudios de control de casos). Además, en este brote se emplearon técnicas de subtipado molecular para identificar con mayor precisión la cepa epidémica y tener una comunicación y colaboración rápida por medio de la red “Salm-Net” a fin de identificar un brote internacional.

Se puede ver claramente en estos informes publicados en la literatura revisada por colegas, que el problema de la contaminación de la fórmula en polvo para lactantes con *Salmonella* es extremadamente difícil de detectar en todo respecto:

- (a) Clínicamente, hubo hospitalizaciones e incluso muertes, pero la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad diarreica, la cual podría no ser cultivada ni informada, incluso en un "hospital para niños sofisticado" (28).
- (b) Epidemiológicamente, los casos informados eran pocos y probablemente no hubieran sido notados dentro de los antecedentes de los casos de salmonelosis si las cepas de *Salmonella* no hubieran sido únicas de alguna manera.
- (c) También, desde un punto de vista epidemiológico, los casos estaban geográficamente dispersados y no hubieran sido identificados sin las redes de vigilancia establecidas para *Salmonella* con los laboratorios capaces de serotipar las cepas.
- (d) Las muestras microbiológicas del alimento tomadas para los procesos de vigilancia rutinarios muy probablemente no hubieran sido adecuadas para detectar las pequeñas cantidades de contaminación esporádica que parecen ocurrir en el deshidratador por aspersión. {En el estudio internacional de la fórmula en polvo para lactantes realizado por Muytjens, *et al.* no se detectó ningún organismo del género de *Salmonella* en 141 muestras de fórmula en polvo para lactantes de 35 países (7)}.
- (e) Los laboratorios de microbiología de alimentos no hubieran podido cultivar una muestra adecuada de productos sin la estrategia de blancos específicos, que requiere investigaciones epidemiológicas tales como los estudios de control de casos.
- (f) Ambientalmente, no era posible cultivar la cepa epidémica de la planta de fabricación hasta que, por lo menos en una ocasión, los investigadores aislaron la cepa de materia residual para luego rastrearle la pista de regreso al deshidratador por aspersión (23).

Además de *Enterobacteriaceae*, otros microorganismos han sido relacionados con la diarrea en lactantes y podrían ser peligrosos en la fórmula para lactantes. Las temperaturas de pasteurización utilizadas en la mayoría de los procesos de fabricación no eliminarían las esporas de *Clostridium* introducidas por medio de ingredientes contaminados. En general, fuera de una posible excepción, esto no ha causado un problema documentado ya sea como un peligro en los alimentos o un riesgo en los lactantes. Hay un informe de botulismo infantil, de junio de 2001 en el Reino Unido, relacionado con la fórmula para lactantes contaminada. El microorganismo fue aislado del lactante y del producto en polvo; el informe declaró que se había iniciado la obtención de la "huella genética" de las cepas aisladas mediante técnicas moleculares (29). Hay otros dos informes publicados que sugieren una relación entre las infecciones de *Clostridium difficile* y *C. perfringens* (asociadas con el síndrome de muerte súbita del lactante y la enterocolitis necrosante neonatal) y el consumo de la fórmula para lactantes; sin embargo, los informes no muestran claramente las víctimas ni describen el tipo de fórmula o la posible vía de infección (30).

La intoxicación alimentaria estafilocócica es generalmente una gastroenteritis autolimitante y los brotes fueron históricamente asociados con la leche en polvo y los productos de suero en polvo en la década de los cincuenta. La contaminación fue atribuida a la materia prima utilizada como ingredientes y al abuso de las temperaturas de conservación. Las enterotoxinas estafilocócicas preformadas eran capaces de sobrevivir el proceso de deshidratación (31). Tomando como base un estudio actual de la literatura científica en el idioma inglés, *S. aureus* no parece ser un problema de salud pública asociado con la fórmula en polvo para lactantes.

A pesar de que los problemas potenciales con clostridia y estafilococcus (y/o sus toxinas) están mucho menos definidos que aquellos para *Enterobacteriaceae*, se podría justificar el requerir más información y vigilancia respecto a los ingredientes.

CONTAMINACIÓN POSFABRICACIÓN

La contaminación microbiana puede ocurrir después de que el producto fabricado es distribuido. Esto puede ocurrir en la cocina de preparación de alimentos en una guardería, como se describió anteriormente, o puede

ocurrir durante el procedimiento de alimentación por sonda (32). La causa de contaminación puede ser las personas que manipulan el alimento, el agua contaminada utilizada para reconstituir el producto o la naturaleza permanente de la sonda utilizada para la alimentación. Todos estos eventos han sido documentados y contribuyen a las preocupaciones internacionales que rodean a los alimentos de crianza en general (33).

CONCLUSIONES

Desde la presentación del Perfil de Riesgos de *Enterobacter sakazakii* en la Fórmula en Polvo para Lactantes en la 35ª reunión del CCHA, ha surgido información adicional sobre el tema y también se celebró una reunión nacional de expertos en los Estados Unidos. No obstante, el perfil de riesgos, incluidas las Conclusiones y las Acciones recomendadas para la gestión de riesgos, continúa siendo esencialmente el mismo. Todavía existe una necesidad apremiante de obtener información adicional sobre el impacto en la salud pública que *E. sakazakii* tiene en los países en desarrollo. Esto podría requerir estudios epidemiológicos y microbiológicos con blancos específicos en el país o centros de vigilancia.

Aunque es relativamente raro, existen pruebas claras, obtenidas de actividades de vigilancia establecidas, de que bajos niveles de contaminación de fórmula en polvo para lactantes con varios miembros de *Enterobacteriaceae* (incluido el muy bien conocido patógeno *Salmonella*) han conducido a casos de enfermedades en neonatos. A pesar de que el control de estos organismos en este alimento no estéril representa retos únicos tanto para el fabricante del producto como para el usuario final, estas enfermedades deberían ser, en su mayoría, evitables.

Es probable que las acciones de gestión de riesgos dirigidas a *E. sakazakii* también cubrirían riesgos potenciales de otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Sin embargo, para los patógenos bien conocidos tales como *Salmonella* spp., la población huésped predispuesta sería probablemente más amplia.

El uso de la fórmula para lactantes puede prevenir la transmisión documentada del VIH, mediante la lactancia materna, de madres que tienen SIDA a los lactantes. Será importante tomar en consideración el riesgo de la fórmula en polvo para lactantes para esta población potencialmente predispuesta así como el riesgo de utilizar fórmula líquida estéril, la cual podría ser vulnerable a la contaminación una vez abierto el recipiente. También será importante obtener datos relacionados con la exposición y la enfermedad en este entorno.

Al considerar las dificultades en la detección de problemas microbiológicos asociados con la fórmula en polvo para lactantes en el plano de los países desarrollados, es extremadamente improbable que éstos pudieran ser detectados en los países en desarrollo sin los recursos e infraestructura para participar en programas de vigilancia basados en laboratorios.

REFERENCIAS

1. Urményi *et al.* Neonatal death from pigmented coliform infection. *Lancet* 1961; 1: 313-315.
2. Lai KK. *Enterobacter sakazakii* infections among neonates, infants, children, and adults. *Medicine* 2001; 113-122.
3. Simmons *et al.* *Enterobacter sakazakii* infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 398-401.
4. van Acker *et al.* Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 293-97
5. Biering G *et al.* Three cases of neonatal meningitis caused by *Enterobacter sakazakii* in powdered milk. *J Clin Microbiol.* 1989 Sep; 27(9): 2054-6.
6. *Enterobacter sakazakii* infections associated with the use of powdered infant formula - Tennessee, 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51: 297-300.
7. Muytjens HL, Roelofs-Willems H, Jaspars GHJ. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 743-746.
8. Nazarowec-White, M. and Farber, J.M. 1997. Incidence, Survival, and Growth of *Enterobacter sakazakii* in Infant Formula. *Journal of Food Protection.* 60(3): 226-230.
9. Nazarowec-White M, Farber JM. Thermal resistance of *Enterobacter sakazakii* in reconstituted dried infant formula. *Lett Appl Microbiol* 1997; 24: 9-13.
10. Mosso MA, de la Rosa MC, Vivar C, Medina MR. Heterotrophic bacterial populations in the mineral waters of thermal springs in Spain. *J Appl Bacteriol* 1994 Oct; 77(4): 370-81.
11. Pitout JD, Moland ES, Sanders CC, Thomson KS, Fitzsimmons SR. Beta-lactamases and detection of beta-lactam resistance in *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 Jan; 41(1): 35-9.
12. Clark NC, Hill BC, O'Hara CM, Steingrimsson O, Cooksey RC. Epidemiologic typing of *Enterobacter sakazakii* in two neonatal nosocomial outbreaks. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990 Nov-Dec; 13(6): 467-72
13. Noriega FR, Kotloff KL, Martin MA, Schwalbe RS. Nosocomial bacteremia caused by *Enterobacter sakazakii* and *Leuconostoc mesenteroides* resulting from extrinsic contamination of infant formula. *Pediatr Infect Dis J* 1990 Jun; 9(6): 447-9
14. Block C, Peleg O, Minster N, Bar-Oz B, Simhon A, Arad I, Shapiro M. Cluster of neonatal infections in Jerusalem due to unusual biochemical variant of *Enterobacter sakazakii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Aug; 21(8): 613-6
15. Bar-Oz B, Preminger A, Peleg O, Block C, Arad I. *Enterobacter sakazakii* infection in the newborn. *Acta Paediatr* 2001 Mar; 90(3): 356-8
16. Muytjens HL, Kollee LA. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonates: causative role of formula? *Pediatr Infect Dis J* 1990 May; 9(5): 372-3
17. CAC. [Codex Alimentarius Commission]. Report of the 35th Session of the Codex Committee on Food Hygiene. Orlando, FL, 27 January - 1 February 2003.
- 17a. Iversen, C and S Forsythe. Risk profile of *Enterobacter sakazakii*, an emergent pathogen associated with infant milk formula. Viewpoint. *Trends Food Sci Technol* 2003; 14: 443-454.
18. CAC/RCP. Recommended International Code of Hygienic Practice for Foods for Infants and Children. 21-1979.
19. Thurm, V and B Gericke. Identification of infant food as a vehicle in a nosocomial outbreak of *Citrobacter freundii*: epidemiological subtyping by allozyme, whole-cell protein and antibiotic resistance. *J. Appl. Bacteriol.* 1994; 553-558.

20. Aller, SC and MJ Chusid. *Citrobacter koseri* pneumonia and meningitis in an infant. *J. Infect.* 2002; 45: 65-68.
21. Marth, EH. Salmonellae and salmonellosis associated with milk and milk products. A review. *J. Dairy Sci.* 1969; 52: 283-315.
22. Collins RN, *et al.* Interstate outbreak of *Salmonella* Newbrunswick infection traced to powdered milk. *JAMA* 1968; 203: 838-844.
23. Rowe B, *et al.* *Salmonella* Ealing infections associated with consumption of infant dried milk. *Lancet* 1987; 2: 900-903.
24. Picket, G. and GH Agate. Outbreak of salmonellosis due to a lactose-fermenting variant of *Salmonella* Newington. *Morbidity and Mortality.* 1967; 16: 18.
25. CDC. [Centers for Disease Control and Prevention]. *Salmonella* serotype Tennessee in powdered milk products and infant formula – Canada and the United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 516-517.
26. Usera, MA, *et al.* Interregional foodborne salmonellosis outbreak due to powdered infant formula contaminated with lactose-fermenting *Salmonella* Virchow. *Europ. J. Epidemiol.* 1996; 12: 377-381.
27. Threlfall, EF, *et al.* Molecular fingerprinting defines a strain of *Salmonella enterica* serotype Anatum responsible for an international outbreak associated with formula-dried milk. *Epidemiol. Infect.* 1998; 121: 289-293.
28. Bornemann, R, *et al.* An outbreak of *Samonella* serotype Saintpaul in a children's hospital. *Infect. Con. Hosp. Epidemiol.* 2002; 23: 671-676.
29. CDSC. Infant botulism: update. *Commun. Dis. Rep. CDR Wkly* [series online] 16 August 2001; 11 (33): news. Available at www.phls.co.uk/publications/CDR%20Weekly/archive/news2601.html#botulism
30. Cooperstock, M.S., *et al.* *Clostridium difficile* in normal infants and sudden death syndrome: An association with infant formula feeding. *Pediat.* 1982; 70: 91-95.
31. Anderson, P.H.R. and D. Stone. Staphylococcal food poisoning associated with spray-dried milk. *J. Hygiene.* 1955; 53: 387-397.
32. Mehall, JR, *et al.* Prospective study of the incidence and complications of bacterial contamination of enteral feeding in neonates. *J. Ped. Surg.* 2002; 37: 1177-1182.
33. Motarjemi, Y, *et al.* Contaminated weaning food: a major risk factor for diarrhea and associated malnutrition. *Bull. WHO.* 1993; 71: 79-92.

ANEXO 1

**Subcomité sobre Contaminantes y Productos Tóxicos Naturales,
del Comité Consultivo en Materia Alimentaria
Centro para la Inocuidad de los Alimentos y Nutrición Aplicada
(Center for Food Safety and Applied Nutrition, CFSAN)
Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.
(Food and Drug Administration, FDA)
Del 18 al 19 de marzo de 2003**

El Subcomité sobre Contaminantes y Productos Tóxicos Naturales (“Subcomité”), del Comité Consultivo en Materia Alimentaria, celebró una reunión del 18 al 19 de marzo de 2003 para el examen de *Enterobacter sakazakii* y la fórmula en polvo para lactantes.

Revisión de cargos y preguntas, debates, y respuestas a las preguntas

Cargo 1: Caracterizar los lactantes en riesgo.

Pregunta 1: Dada la información disponible sobre *E. sakazakii* y la fórmula en polvo para lactantes, ¿existe algún riesgo? De ser así, identificar las poblaciones de lactantes en riesgo: identificar los lactantes en riesgo incluida la consideración de factores tal como la medida en que el estado inmunológico, la edad y/o el estado de salud en general, etc., podría influenciar la predisposición de lactantes a las infecciones de *E. sakazakii*.

Se solicitó al Subcomité que llegara a un acuerdo respecto al cargo 1 y la pregunta 1. El comité votó unánimemente a la siguiente respuesta para la pregunta 1:

Sí hay un riesgo. Las poblaciones en riesgo son los lactantes nacidos antes de término de menos de 36 semanas de edad gestacional hasta una edad posttérmino de 4 a 6 semanas, los lactantes inmunodeprimidos de cualquier edad y los lactantes nacidos a término hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal (NICU, siglas en inglés) de nivel 2 y nivel 3. Se debería realizar todo esfuerzo posible para evitar que se utilice la fórmula en polvo para lactantes como alimento para estos lactantes en riesgo. El uso de productos en polvo para dichos lactantes en riesgo debería considerarse solamente cuando no haya disponible un producto líquido apropiado.

Probablemente hay un bajo riesgo, aunque todavía no ha sido cuantificado, para los lactantes nacidos de embarazo a término, el cual no puede ser descrito con los datos disponibles en la actualidad.

Cargo 2: Si hay un riesgo significativo, ¿cómo se puede tratar este riesgo?

Pregunta 1: ¿Qué estrategias de intervención pueden ser utilizadas en los procesos y plantas de fabricación de fórmula para lactantes?

El Subcomité elaboró una recomendación dividida en cuatro partes como respuesta a esta pregunta.

1. Se deberían utilizar estrategias de intervención en los procesos y plantas de fabricación que reduzcan la presencia bacteriana en la fórmula en polvo para lactantes. Éstas incluyen, pero no están limitadas a: programas de requisitos esenciales para asegurar la calidad microbiana de las materias primas, el diseño y mantenimiento higiénico del equipo, la determinación de zonas higiénicas en el diseño de la planta y el uso y la mejora continua de programas del sistema HACCP, así como la verificación de los mismos.
2. El Subcomité fomenta la creación de un programa microbiológico de muestreo y pruebas mediante los esfuerzos conjuntos de la industria y la FDA, cuyo propósito sea garantizar una mayor inocuidad clínica de este producto. Es de gran interés evaluar formalmente la contribución de tal programa microbiológico de pruebas cuando se añade a las medidas de intervención anteriormente citadas.

3. El Subcomité reconoce que, con las tecnologías de procesamiento actualmente disponibles para la fórmula en polvo para lactantes, el riesgo para una enfermedad causada por *E. sakazakii* no puede ser completamente eliminado para las poblaciones en riesgo que han sido especificadas. No es claro si las estrategias de intervención adicionales anteriormente citadas podrán lograr o no este resultado.
4. Al reconocer los importantes propósitos clínicos para los que la fórmula en polvo para lactantes se utiliza entre las poblaciones que más se encuentran en riesgo de una infección por *E. sakazakii*, el Subcomité firmemente exhorta y se une a los fabricantes de fórmula en polvo para lactantes para crear formulaciones del producto que combinen los atributos que promuevan el máximo crecimiento infantil así como la máxima inocuidad microbiológica para su uso en las poblaciones en riesgo descritas con anterioridad.

Pregunta 2: ¿Hay otras estrategias de intervención? ¿Se incluye la consideración de opciones de etiquetado del producto para la fórmula en polvo para lactantes (p. ej., direcciones para su preparación y uso) y la consideración de prácticas de manipulación para los entornos (dentro y fuera de hospitales) en los que la fórmula en polvo para lactantes se prepara y consume?

El Subcomité respondió la pregunta 2 de la siguiente manera:

La FDA, con información presentada por la industria, debería preparar documentos educativos que se incluyan con los debidos materiales de fórmula para lactantes dirigidos a los lactantes en riesgo. Estos materiales educativos deberían alertar a los usuarios del cuidado de la salud sobre el hecho de que las fórmulas en polvo para lactantes no son estériles y sobre la necesidad de la manipulación especial, si la hubiera. Los materiales educativos deberían ser actualizados para reflejar cualquier información nueva disponible. Éstos serían distribuidos por medio de esfuerzos de trabajo social emprendidos por la FDA.

Pregunta 3: Tomando como base la información disponible, ¿es posible especificar niveles más bajos permitidos de detección microbiana de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes?, y, ¿varían los niveles permitidos según las características de riesgo del lactante?

El Subcomité respondió la pregunta 3 de la siguiente manera:

La información disponible no es suficiente para habilitar la especificación de un nivel de detección microbiana más bajo permitido para *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes. Sin conocimientos sobre tales especificaciones, no es posible responder la segunda parte de la pregunta.

Pregunta 4: ¿Cuáles son las lagunas críticas de conocimiento y las prioridades de investigación relativas a la necesidad de tratar cuestiones acerca de la presencia de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes?

El Subcomité elaboró una lista de las lagunas de conocimientos y las necesidades de investigación, las cuales incluyen las siguientes:

1. Considerar métodos para la desactivación posdeshidratación de *E. sakazakii* en la fórmula en polvo para lactantes y continuar con la creación de métodos para detectar a *E. sakazakii*.
2. Continuar la documentación de la ocurrencia de *E. sakazakii* en las fórmulas en polvo para lactantes.
3. Crear, de ser posible, métodos para la esterilización continua (con el paso del tiempo) de fórmulas en polvo para lactantes.
4. Considerar la elaboración de productos líquidos estériles para ser utilizados con las poblaciones en riesgo.
5. Identificar factores patógenos, factores de predisposición del huésped y el espectro de enfermedades.
6. Programas de vigilancia basados en la población, quizás por medio de "FoodNet", para proveer denominadores para la incidencia de infecciones de *E. sakazakii* en las poblaciones de lactantes.
7. Asegurar que los procedimientos de los laboratorios clínicos sean capaces de aislar e identificar a *E. sakazakii*.
8. Tratamiento óptimo para lactantes infectados.

ANEXO 2

LISTA DE PUBLICACIONES SOBRE *ENTEROBACTER SAKAZAKII***Tabla. Lista de casos, de infecciones de *Enterobacter sakazakii* en lactantes, informados en publicaciones revisadas por colegas en el idioma inglés**

(Un caso fue definido como un lactante que satisface por lo menos uno de los siguientes tres parámetros:

- 1] *E. sakazakii* fue aislada de una o más de las siguientes muestras normalmente estériles: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), tejido cerebral;
- 2] Lactante involucrado en un brote de enterocolitis necrosante y *E. sakazakii* aislada de un aspirado sanguíneo, fecal o estomacal en >1 lactante; o
- 3] Diarrea hemorrágica y *E. sakazakii* aislada de un coprocultivo puro)

<u>Referencia</u>	<u>Sexo</u>	<u>Peso al nacer</u>	<u>Gestación (semana)</u>	<u>Fórmula en polvo</u>	<u>Edad cuando se presentó la enfermedad</u>	<u>Enfermedad</u>	<u>Resultado</u>	<u>País</u>
<i>Lancet</i> 1961	Hombre	3,032 g (6 lb 11 oz)	38	¿?	11 d	Meningitis	Falleció	Inglaterra
	Mujer	2,012 g (4 lb 7 oz)	32	¿?	5 d	Meningitis	Falleció	
<i>Dan Med Bull</i> 1965	Mujer	3,250 g	¿?	¿?	4 d	Meningitis	Se recuperó*	Dinamarca
<i>J Clin Microbiol</i> 1979	Hombre	2,600 g	Nacido a término	Sí	7 d	Bacteriemia	Se recuperó	EE.UU.
<i>J Clin Microbiol</i> 1981	Mujer	¿?	Nacida a término	¿?	5 semanas	Meningitis	Se recuperó*	EE.UU.
<i>Clin Microbiol Newsl</i> 1981	Hombre	“Embarazo y parto normal”		¿?	5 semanas	Meningitis / Sepsis	Se recuperó	EE.UU.
<i>Tijdschr Kindergeneesk</i> 1982	Hombre	1,900 g	32	¿?	4 d	Meningoencefalitis	Falleció	Los Países Bajos
	Mujer	1,670 g	32	¿?	3 d	Meningoencefalitis	Falleció	
<i>J Clin Microbiol</i> 1983	Hombre	2,830 g	36	¿?	5 d	Meningitis	Se recuperó*	Los Países Bajos
	Mujer	2,400 g	Nacida a término	¿?	3 d	Meningitis	Falleció	
	Mujer	1,670 g	32	¿?	3 d	Meningitis	Falleció	
	Hombre	1,900 g	32	¿?	4 d	Meningitis	Falleció	

	Mujer	2,690 g	Nacida a término	Sí	5 d	Meningitis	Falleció	
	Hombre	2,085 g	38	¿?	5 d	Meningitis / Enterocolitis necrosante	Falleció	
	Mujer	1,370 g	“Prematura”	¿?	5 d	Meningitis / Enterocolitis necrosante	Falleció	
	Mujer	850 g	¿?	¿?	9 d	Meningitis	Se recuperó*	
<i>Pediatr Infect Dis</i> 1985	Mujer	¿?	¿?	¿?	21 d	Meningitis	Se recuperó*	EE.UU.
<i>Pediatr Infect Dis J</i> 1988	Hombre	¿?	Nacido a término	¿?	4 semanas	Meningitis	Se recuperó*	EE.UU.
	Hombre	2,040 g	37	¿?	8 d	Meningitis	Se recuperó*	
<i>J Clin Microbiol</i> 1989	Hombre	3,144 g	36	Sí	5 d	Meningitis	Se recuperó*	Islandia
	Hombre	2,508 g (Síndrome de Down)	Nacido a término	Sí	5 d	Meningitis	Falleció	
	Hombre	3,308 g	38	Sí	5 d	Meningitis	Se recuperó*	
<i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1989	¿?	780 g	28	Sí	28 d	Sepsis	Se recuperó	EE.UU.
	¿?	950 g	29.5	Sí	57 d	Sepsis	Se recuperó	
	¿?	850 g	27.5	Sí	52 d	Sepsis	Se recuperó	
	¿?	1,270 g	34.5	Sí	13 d	Diarrea hemorrágica	Se recuperó	
<i>Infection</i> 1989	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	Meningitis	Falleció	Portugal
<i>Pediatr Infect Dis J</i> 1990	Mujer	¿?	¿?	Sí	6 meses	Bacteriemia	Se recuperó	EE.UU.
<i>Pediatr Radiol</i> 1991	Hombre	2,520 g	35	¿?	2 d	Meningitis	Se recuperó*	EE.UU.
<i>Klin Padiatr</i> 1994	Hombre	1,420 g	31	¿?	¿?	Meningitis	Se recuperó*	EE.UU.
<i>Pediatr Radiol</i> 2000	Mujer	3,000 g	35	¿?	6 d	Meningitis	Se recuperó	EE.UU.
<i>J Clin Microbiol</i> 2001	Hombre	850 g	27	Sí	55 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó	Bélgica

	Mujer	1,930 g	31	Sí	16 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Hombre	995 g	27	Sí	40 d	Enterocolitis necrosante	Falleció		
	Hombre	965 g	27	Sí	33 d	Enterocolitis necrosante	Falleció		
	Mujer	815 g	29	Sí	41d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Mujer	1,200 g	28	Sí	22 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Hombre	1,100 g	28	Sí	9 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Mujer	590 g	27	Sí	39 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Mujer	1,350 g	31	Sí	17 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
<i>J Clin Microbiol</i> 2001	Mujer	1,490 g	32	Sí	9 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Hombre	1,290 g	32	Sí	7 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
	Hombre	1,550 g	30	Sí	4 d	Enterocolitis necrosante	Se recuperó		
<i>Acta Paediatr</i> 2001	Mujer**	2,155 g	36	Sí	4 d	Bacteriemia, meningitis	Se recuperó (con derivaciones VP)	Israel	
	Mujer**	620 g	27	Sí	9 d	Sepsis	Se recuperó		
<i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2002	Mujer	2,720 g	Nacida a término	¿?	6 d	Meningitis	¿?	Israel	
	Mujer	“Bacteriemia neonatal en un neonato nacido a término alimentado con fórmula”					Bacteriemia	¿?	
<i>MMWR</i> 2002	Hombre	1,270 g	33.5	Sí	11 d	Meningitis	Falleció	EE.UU.	

* Indica la presencia de secuelas neurológicas y/o de retraso en el desarrollo tras la infección

** Estos dos casos también son presentados y discutidos en la publicación siguiente (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002)

Referencias (en orden cronológico):

- Urmenyi AMC, Franklin AW. Neonatal death from pigmented coliform infection. *Lancet* **1961**; i: 313-315.
- Jöker RN, Norhom T, Siboni KE. A case of neonatal meningitis caused by a yellow *Enterobacter*. *Dan Med Bull* **1965**; 12: 128-130.
- Monroe PW, Tift WL. Bacteremia associated with *Enterobacter sakazakii* (Yellow-pigmented *Enterobacter cloacae*). *J Clin Microbiol* **1979**; 10: 850-851.
- Kleiman MB, Allen SD, Neal P, Reynolds J. Meningoencephalitis and compartmentalization of the cerebral ventricles caused by *Enterobacter sakazakii*. *J Clin Microbiol* **1981**; 14: 352-354.
- Adamson DM, Rogers JR. *Enterobacter sakazakii* meningitis with sepsis. *Clin Microbiol Newsl* **1981**; 3: 19-20.
- Muytjens HL, Kollée LAA. Neonatal meningitis due to *Enterobacter sakazakii*. *Tijdschr Kindergeneesk* **1982**; 50: 110-112.
- Muytjens HL, Sanen HC, Sonderkamp HJ, Kollée LA, Wachsmuth IK, Farmer III JJ. Analysis of eight cases of neonatal meningitis and sepsis due to *Enterobacter sakazakii*. *J Clin Microbiol* **1983**; 18: 115-120.
- Naqvi SH, Maxwell MA, Dunkle LM. Cefotaxime therapy of neonatal Gram-negative bacillary meningitis. *Pediatr Infect Dis* **1985**; 4: 499-502.
- Willis J, Robinson JE. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* **1988**; 7: 196-199.
- Biering G, Karlsson S, Clark NC, Jonsdottir KE, Ludvigsson P, Steingrímsson. Three cases of neonatal meningitis caused by *Enterobacter sakazakii* in powdered milk. *J Clin Microbiol* **1989**; 27: 2054-56.
- Simmons BP, Gelfand MS, Haas M, Metts L, Ferguson J. *Enterobacter sakazakii* infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1989**; 10: 398-401
- Lecour H, Seara A, Cordeiro J, Miranda M. Treatment of childhood bacterial meningitis. *Infection* **1989**; 17: 343-346.
- Noriega FR, Kotloff KL, Martin MA, Schwalbe RS. Nosocomial bacteremia caused by *Enterobacter sakazakii* and *Leuconostoc mesenteroides* resulting from extrinsic contamination of infant formula. *Pediatr Infect Dis J* **1990**; 9: 447-449.
- Gallagher PG, Ball WS. Cerebral infarctions due to CNS infection with *Enterobacter sakazakii*. *Pediatr Radiol* **1991**; 21: 135-136.
- Ries M, Harms D, Scharf J. Multiple cerebral infarctions in a premature baby with meningitis due to *Enterobacter sakazakii* leading to multicystic encephalomalacia. *Klin Padiatr* **1994**; 206: 184-186.
- Burdette JH, Santos C. *Enterobacter sakazakii* brain abscess in the neonate: the importance of neuroradiologic imaging. *Pediatr Radiol* **2000**; 30: 33-34.
- van Acker J, De Smet F, Muyltermans G, Bougateg A, Naessens A, Sauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol* **2001**; 39: 293-97.
- Bar-Oz B, Preminger A, Peleg O, Block C, Arad I. *Enterobacter sakazakii* infection in the newborn. *Acta Paediatr* **2001**; 90: 356-358.
- Block C, Peleg O, Minster N, Bar-Oz B, Simhon A, Arad I, Shapiro M. Cluster of Neonatal Infections in Jerusalem due to Unusual Biochemical Variant of *Enterobacter sakazakii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002**; 21: 613-616.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Enterobacter sakazakii* infections associated with the use of powdered infant formula - Tennessee, 2001. *Morb Mortal Weekly Rep* **2002**; 51: 297-300.