

# Mortalidad en niños con bacteriemia por *Burkholderia cepacia*: una revisión sistemática

## Mortality in children with bacteremia due to *Burkholderia cepacia*: a systematic review

María Teresa Rosanova<sup>1</sup>, Pedro Serrano-Aguilar<sup>2</sup>, Leticia Rodríguez-Rodríguez<sup>3</sup> y Roberto Lede<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Epidemiología e Infectología del Hospital Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de Salud (SESCS), Canarias, España.

<sup>3</sup>Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), Canarias, España.

<sup>4</sup>Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

Financiamiento: No se obtuvo financiamiento alguno.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 14 de julio de 2022 / Aceptado: 3 de noviembre de 2022

### Resumen

**Introducción:** En los niños, la bacteriemia debida a *Burkholderia cepacia*, es considerada una complicación grave y conducente a una elevada mortalidad. Con el objetivo de conocer la mortalidad asociada a esa condición, se realizó una revisión sistemática de la literatura médica. **Material y Métodos:** Se aplicó una estrategia de búsqueda bibliográfica con las palabras claves: “bacteriemia por *B. cepacia*”, “humanos”, “niños” y “adolescentes”, como únicos filtros. Se informan la mediana y los valores intercuartílicos de la frecuencia de la mortalidad reportada por los estudios incluidos. **Resultados:** Se identificaron 92 estudios potencialmente útiles. De ellos, se descartaron 81, incluyéndose finalmente, 11 estudios. Se trató de descripciones retrospectivas de casos, salvo uno de ellos, que respondió a un diseño analítico caso-control. La mediana de la mortalidad reportada por esta revisión, fue 0 ( $Q_{25} = 0$  y  $Q_{75} = 28,57\%$ ). **Interpretación:** Si bien la evidencia disponible es escasa y de baja calidad, sugiere que el curso clínico de esta afección no siempre resulta en una elevada mortalidad.

**Palabras clave:** *Burkholderia cepacia*; bacteriemia; mortalidad; niños.

### Abstract

**Background:** Bacteremia due to *Burkholderia cepacia* in children is considered a severe complication and associated with high mortality incidence. In order to know the level of mortality associated with it, this systematic review of the literature was carried out. **Methods:** A search strategy was carried out with the keywords: “bacteremia by *B. cepacia* and human” and “children” and “adolescents” as filters. Global frequency of mortality reported by the included studies was calculated and informed as median ( $Q_2$ ) and its interquartile values ( $Q_1$  and  $Q_3$ ). **Results:** The search identified 92 potentially useful studies. Of these, 81 were discarded, and then remained 11 studies to be included. One out of 11 studies is an analytic case-control design. Rest are retrospective case series. Related mortality median was 0 ( $Q_{25} = 0$  and  $Q_{75} = 28,57\%$ ). **Conclusion:** Although the available evidence is scarce and of low quality, it suggests that clinical course of this condition does not always lead to high mortality rates.

**Key words:** *Burkholderia cepacia*; bacteremia; mortality; children.

### Correspondencia a:

María Teresa Rosanova  
mrosa@intramed.net

## Introducción

El complejo *Burkholderia cepacia* es un grupo de bacilos gramnegativos no fermentadores, aerobios y productores de catalasa que clásicamente se ha asociado a infecciones graves en pacientes, en especial de aquellos con fibrosis quística y en inmunodeprimidos. También se han descrito brotes en unidades de cuidados intensivos (UCI) y servicios de hemodiálisis, vinculados, en general, a la contaminación de fluidos y de soluciones desinfectantes<sup>1-3</sup>.

Este bacilo prolifera en condiciones nutricionales mínimas<sup>4</sup>, siendo su reservorio el medio ambiente, en el que es ubicuo. En el ámbito hospitalario puede sobrevivir en soluciones desinfectantes y detergentes, sistemas de ventilación, y soluciones y dispositivos de cateterización intravenosa pudiendo ocasionar infecciones pulmonares, de las vías urinarias, endocarditis y bacteriemia<sup>5-7</sup>.

En los pacientes con fibrosis quística, la infección está caracterizada por el deterioro progresivo de la función pulmonar y el incremento de la mortalidad<sup>8</sup>.

Dado que se trata de una bacteria oportunista de difícil manejo y con notable resistencia a una amplia gama de antimicrobianos, el manejo de las infecciones causadas por este microorganismo tiene un elevado costo de atención hospitalaria<sup>9</sup>.

En pediatría, se considera que la bacteriemia debida a *B. cepacia* es una complicación grave, asociada a una elevada letalidad<sup>1-3,10</sup> aunque ha de destacarse que esa apreciación proviene principalmente de fuentes con escasa calidad de evidencia.

En razón de ello, se decidió revisar la literatura médica, en la búsqueda de la evidencia científica que evaluara tal apreciación, siempre con la convicción de que la disponibilidad de información de calidad permite desarrollar mejores acciones, tanto asistenciales como científicas.

En definitiva, la pregunta que promueve esta revisión sistemática (RS), es: *¿Cuál es la incidencia de muerte en los niños afectados de bacteriemia por B. cepacia?*

Para cumplimentar la RS, se realizó una búsqueda preliminar en la base internacional de datos de revisiones sistemáticas PROSPERO desarrollada por el Centre for Reviews and Dissemination data bases de la Universidad de York, Reino Unido. Complementariamente, se ejecutó una búsqueda manual en el metabuscador Trip Database, con el objetivo de localizar algún informe de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollado por una agencia de regulación sanitaria, institución gubernamental o centro de investigación nacional o internacional. Igualmente, se hicieron consultas libres en Internet a través del motor Google. Se desarrolló una estrategia de búsqueda inicialmente para MEDLINE, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre,

en torno a los siguientes términos: “*Burkholderia cepacia*”, “bacteriemia” y se aplicaron los siguientes filtros: “humanos”, “niños” y “adolescentes”. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a otras de las principales bases de datos de literatura biomédica (EMBASE). Se revisaron los artículos publicados en inglés, español y francés, indizados hasta el 15 de marzo 2022. También se revisaron manualmente las listas de referencias de los artículos seleccionados. Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa Reference Manager Edition Versión 10 (Thomson Scientific, EE.UU.), para la eliminación de referencias duplicadas.

Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

## Criterios de elegibilidad

Los estudios se incluyeron si contenían  $\geq 5$  pacientes de 0 a 18 años de edad y con bacteriemia primaria o secundaria por *B. cepacia* y que informaran sobre la mortalidad observada.

Dos revisores (MTR y RL) realizaron la extracción de datos y la evaluación cualitativa de los estudios, en forma independiente. En caso de desacuerdo, se discutieron los diferentes criterios propuestos hasta alcanzar consenso.

Se registraron las siguientes variables: edad, género, presencia e identificación de patología de base, tipo de bacteriemia, tratamiento antimicrobiano empírico apropiado, ingreso a terapia intensiva y mortalidad.

Se aplicaron las siguientes definiciones:

- Se consideró que el foco de la bacteriemia era el catéter, si el microorganismo se aisló en el cultivo del catéter, aparte de estar presente en el hemocultivo periférico.
- Se consideró “*bacteriemia primaria*” a la imposibilidad de establecer el origen de la bacteriemia.
- Se consideró “*tratamiento antimicrobiano empírico apropiado*”, a la administración de al menos un antimicrobiano activo *in vitro* antes de conocer el resultado microbiológico.
- Se consideró *mortalidad asociada*, si el paciente falleció durante los 28 días después del aislamiento microbiológico.

## Medidas descriptivas

Dado que se trató de estudios descriptivos, solamente se informan medidas de posición y dispersión de la frecuencia de la mortalidad reportada por los estudios incluidos. En este caso, se adoptó como tales, a la mediana ( $Q_2$ ) y sus valores intercuartílicos ( $Q_1$  y  $Q_3$ ).

## Resultados

La búsqueda identificó 92 estudios potencialmente útiles. De ellos, se descartaron 66, acorde a lo mencionado en sus resúmenes, principalmente por tratarse de investigaciones básicas microbiológicas o que se referían a los agentes antimicrobianos o eran estudios realizados en adultos.

### Estudios excluidos

Los 26 artículos inicialmente seleccionados acorde a sus resúmenes, fueron analizados en su texto completo. A partir de ese análisis, se descartaron 15 de ellos. Nueve por presentar series con menos de cinco pacientes y cuatro por referirse a niños y adultos sin poderse discernir los datos por separado, uno por tratar sobre pseudobacteriemias<sup>10</sup> y otro por no informar la mortalidad.<sup>11</sup>

### Estudios incluidos

Finalmente, se incluyeron 11 artículos. Salvo Cardoso Hernández y cols.<sup>12</sup>, que realizaron un estudio analítico caso-control, todos los restantes fueron estudios descriptivos de series de casos con información obtenida retrospectivamente desde registros médicos, constituyendo por ello, una evidencia de baja confiabilidad. En su totalidad, se trató de informes sobre las acciones clínico-epidemiológicas tomadas para actuar frente a los brotes de bacteriemias por *B. cepacia*.

Breve descripción de los estudios incluidos:

- Doit y cols.<sup>13</sup>, describen la investigación epidemiológica llevada a cabo ante la detección de un brote de bacteriemia por *B. cepacia* en siete pacientes internados en diversas unidades de un hospital pediátrico de París, Francia, entre octubre de 2001 y abril de 2002. Sugieren que este brote podía deberse a eventuales anomalías de procedimientos, tales como deficiencia en la esterilización del material o en su higienización y en el uso múltiple del contenido de un mismo envase de la medicación. En todos los casos, el tratamiento empírico consistió en ceftazidima. Todos los pacientes presentaron buena evolución, aunque no se especifica si el tratamiento empírico fue adecuado o no. En dicha serie no reportan fallecidos.
- Cardoso Hernández y cols.<sup>12</sup>, en el hospital del Instituto Nacional de Pediatría de México, realizaron un estudio analítico con diseño caso-control, en el que describen las manifestaciones clínicas y factores de riesgo de bacteriemia por *B. cepacia*, ocurrida en 80 casos identificados, entre enero de 2000 y diciembre de 2004. Por cada caso incluyeron un control con edad, sexo y enfermedad de base y gravedad semejante a los casos internados durante el mismo periodo. No aclaran cuál fue el procedimiento de selección de

esos controles. Todos los casos presentaban alguna patología de base: malformaciones congénitas, en 38 casos (47,5%); neoplasia sólida, en 11 casos (13,75%); hematológicas, en 26 casos (32,5%); prematuridad, en dos casos (2,5%) y otras, en tres casos. Además, en 40 casos estaba presente el antecedente de cirugía y en 21, el de procedimientos invasivos. Tenían catéter 65 de los casos (81,25%). La bacteriemia fue secundaria a un foco respiratorio en 39 casos (48,7%) y en 34 casos (42,5%), los pacientes estaban en UCI. En 74 casos (87,5%), el tratamiento empírico fue adecuado y realizado con cotrimoxazol. La mortalidad entre los casos, fue de 7,5% (6/80) y entre los controles, de 6,25% (5/80). Estos datos no avalan que la mortalidad sea mayor cuando existe una bacteriemia por *B. cepacia* y ella es tratada con un tratamiento empírico considerado adecuado.

- Patra y cols.<sup>14</sup>, describen una serie de casos retrospectiva, de mayo de 2011 a abril de 2012, constituida por 12 neonatos internados en la UCI de un hospital de tercer nivel en Karnataka, India. Cinco de ellos eran pre-término y siete de término. Todos presentaron sepsis con bacteriemia por *B. cepacia* y de ellos, dos meningitis como foco secundario. Todos fueron tratados empíricamente en forma adecuada con piperacilina/tazobactam, quinolonas o cotrimoxazol solos o combinados. Un paciente desarrollo hidrocefalia secundaria a meningitis. Ninguno falleció.
- Mali y cols.<sup>15</sup>, describen un brote de bacteriemia por *B. cepacia* en un periodo de ocho meses (junio de 2012 a enero de 2013), incluyendo a 76 pacientes internados en la unidad de pediatría de cuidados intensivos de un hospital terciario de Mumbai, India. Consideraron que el brote estuvo relacionado a viales de amikacina contaminados en sus "stoppers". El tratamiento empírico fue inadecuado, ya que 57/76 recibieron ampicilina más un aminoglucósido. De 13/76 pacientes, no se supo la evolución y se constató que fallecieron 21/63 pacientes, resultando en una letalidad de 33,33%.
- Bhise y cols.<sup>16</sup>, informan sobre un brote de bacteriemia por *B. cepacia* ocurrido en marzo y abril de 2013, en la UCI neonatal de un hospital de nivel terciario de Nagpur, India. La bacteriemia afectó a 10 neonatos. Todos tenían catéteres IV insertados y en cuatro de ellos, la bacteriemia estuvo asociada a los mismos. No reportaron el tipo de tratamiento empírico ni que hubiera habido pacientes fallecidos.
- Kim y cols.<sup>17</sup>, describen una cohorte retrospectiva de 10 años (2004 a 2014) de un hospital general de Seúl, Corea del Sur, con 14 bacteriemias por *B. cepacia* en pacientes pediátricos, destacando que en 2014 se incrementaron esas bacteriemias en niños. Detectaron las siguientes patologías subyacentes: en cinco pacientes, patología onco-hematológica; en otros cinco, patología

cardiaca; en uno, enfermedad granulomatosa y en uno, prematuridad. En todos los casos se procedió a la remoción del catéter. Doce de ellos, requirieron internación en la UCI y cuatro fallecieron a pesar del tratamiento instituido, que no se informa si fue adecuado o no. La mortalidad observada fue de 28,57% (4/14).

- Shirivasta y cols.<sup>18</sup>, analizan un brote ocurrido en septiembre y octubre de 2015, en una UCI neonatal, de un hospital de Mumbai, India. Siete neonatos presentaron bacteriemias posiblemente asociadas a viales de citrato de caféina contaminados. Todos fueron tratados adecuadamente con meropenem y levofloxacina, de acuerdo a susceptibilidad *in vitro*. Ningún paciente falleció.
- Marquez y cols.<sup>19</sup>, describen las acciones clínico-epidemiológicas frente a un brote de *B. cepacia complex* ocurrido entre febrero y julio de 2016, en 24 pacientes, internados en un hospital pediátrico de Houston, Texas, E.U.A. Todos tenían alguna patología de base, particularmente cáncer u otro tipo de inmunodepresión y estaban internados en UCI. En 18 pacientes en asistencia respiratoria mecánica, se aisló *B. cepacia complex* de diferentes fuentes, pero de ellos, solamente cinco presentaron bacteriemia. Finalmente, concluyeron que la bacteriemia estuvo asociada al catéter y estimaron que la fuente del brote fueron las jeringas de docusato. El artículo no menciona el tratamiento instaurado ni reportan fallecimiento alguno.
- Paul y cols.<sup>20</sup>, describen un brote de tres meses (enero a marzo de 2016) de bacteriemia por *B. cepacia* que afectó a 12 recién nacidos en la UCI pediátrica de un hospital de Mangalore, India. Todos los recién nacidos tenían evidencia clínica y bioquímica de sepsis. La

mayoría de los pacientes (10/12) eran neonatos de pretérmino. La fuente del brote pudo rastrearse en soluciones intravenosas de dextrosa al 5%, solución salina normal (botellas abiertas) y agua humidificadora con presión positiva continua en las vías respiratorias, todas de las que se cultivó el mismo microorganismo. Es probable que hubiera una relación entre las cepas de los aislados ambientales y los aislados clínicos, ya que los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos fueron similares. No se informa acerca de la adecuación del tratamiento antimicrobiano. Dos de esos niños, fallecieron por lo que la mortalidad entre los afectados por esta bacteriemia, fue de 16,66% (2/12).

- Farzana y cols.<sup>21</sup>, describen un brote de bacteriemia por *B. cepacia*, observado en 15 pacientes internados en la UCI pediátrica y de Quemados de un hospital de alta complejidad de Bangladesh, ocurrida entre octubre de 2016 y septiembre de 2017. De 527 hemocultivos realizados en el hospital durante ese período, en 15 se aisló *B. cepacia*. De ellos, nueve pacientes estaban en edad pediátrica. El primer paciente sin patología subyacente fue admitido en la unidad de pediatría por un cuadro de sepsis y los otros ocho casos estaban internados en la Unidad de Quemados. Todos los pacientes tenían catéteres y otros procedimientos invasivos. Las cepas aisladas eran multirresistentes y los tratamientos empíricos aplicados, resultaron inapropiados en todos los casos. La mortalidad en esta serie, fue de 31% (3/9).
- Tufecki y cols.<sup>22</sup>, reportan un brote de bacteriemia por *B. cepacia complex* en seis pacientes, asistidos entre 18 al 25 de febrero de 2019, en un hospital pediátrico de Tekirdağ, Turquía. Describen las acciones epidemiológicas llevadas a cabo a propósito del brote registrado y certificado mediante cultivo bacteriológico. Ninguno de los pacientes tenía patología subyacente y todos fueron tratados con cotrimoxazol adecuadamente, presentando buena evolución.

El análisis descriptivo de la incidencia de muerte en esta serie, muestra que la mediana de la misma fue 0 y que los  $Q_2$  y  $Q_3$ , fueron 0 y 28,57%, respectivamente (Tabla 1).

## Discusión

La certeza que ofrece la evidencia hallada para definir la letalidad de la bacteriemia por *B. cepacia*, es baja, fundamentalmente debido a la escasez de estudios, a su diseño no controlado y a su pequeño tamaño muestral. Los tres aspectos tienden a justificarse por la rareza del evento que obliga a trabajar sobre cortas series de casos, exponiendo los resultados a variados sesgos y errores.

*Burkholderia cepacia* es un microorganismo que suele colonizar a los pacientes con enfermedad fibroquística

Tabla 1. Mortalidad por bacteriemia por *B. cepacia*, acorde a la frecuencia informada

Autor, año	n pacientes	n fallecidos	Mortalidad % (IC95%)
Doit, 2004	7	0	Nula
Bhise, 2013	10	0	Nula
Patra, 2014	12	0	Nula
Shrivastava, 2016	7	0	Nula
Marquez, 2017	24	0	Nula
Tufecki, 2021	6	0	Nula
Cardoso Hernández, 2007	80	6	7,5 (3,09 a 14,94)
Paul, 2016	12	2	16,66 (2,89 a 45,05)
Kim, 2016	14	4	28,57 (9,80 a 55,45)
Mali, 2017	63	21	33,33 (22,54 a 45,61)
Farzana, 2020	9	3	33,33 (9,26 a 66,75)

Mediana y cuartiles:  $Q_1 = 0\%$ ;  $Q_2 = 0\%$  y  $Q_3 = 28,57\%$ .

pero su patogenicidad no se encuentra limitada a este grupo.<sup>8</sup> Las bacteriemias suceden, en general, en áreas críticas como UCIs<sup>23</sup> y en hospederos con patologías previas o unidades neonatales que los hacen susceptibles a este microorganismo. El uso de procedimientos invasivos como catéteres, asistencia respiratoria mecánica, entre otros, son puertas de entrada para la colonización y posterior desarrollo de dichas bacteriemias. La correcta investigación de las posibles fuentes de infección en los brotes facilitaría la detención de la propagación del mismo<sup>12,24</sup>.

El tratamiento empírico adecuado es fundamental, pero las opciones de tratamiento son limitadas por tratarse generalmente de bacterias intrínsecamente resistentes a varios grupos de antimicrobianos<sup>1,2</sup>. Lamentablemente, no pudimos evaluar esta variable por no estar detallada en la mayoría de los estudios primarios incluidos en esta revisión. Tan solo en dos de los estudios incluidos<sup>15,21</sup> fue posible comprobar que el tratamiento inadecuado se asoció con mayor mortalidad. La letalidad global verificada en esta revisión puede ser clasificada como baja a moderada, no observándose fallecimientos en seis

de los 11 estudios incluidos. El artículo que muestra la mortalidad más elevada<sup>15</sup>, presenta también una pérdida de pacientes de 17% (13/76); planteando el peor escenario; la mortalidad en ese caso, sería de 44% (34/76).

Si bien la evidencia disponible es escasa y de baja calidad, la misma sugiere que el curso clínico de esta afección no siempre conlleva una elevada letalidad. Debemos resaltar que esta consideración no se refiere a la historia natural de esta enfermedad sino a su curso clínico. Acorde a un estudio llevado a cabo en población adulta<sup>24</sup>, podría asumirse la idea de que, si se instaura un adecuado y oportuno tratamiento empírico, se reduciría la probabilidad de muerte por esta causa, situación que no fue posible inferir desde esta revisión.

Remarcamos que los médicos tratantes deben estar alertas sobre la posible participación de este microorganismo en el desarrollo de bacteriemias que pueden estar ligadas a una fuente común y originar brotes. El adecuado control de estos brotes y la adecuada elección terapéutica, podrían disminuir la morbi-mortalidad asociada con este patógeno intrahospitalario que ha aumentado su frecuencia en los últimos años<sup>12,13,24</sup>.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Aygeri S G, Matthaiou D K, Dimopoulos G, Grammatikos A P, Falagas M E. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 394-404. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.09.010>. Epub 2008 Dec 18.
- 2.- Abdallah M, Abdallah H A, Memish Z A. *Burkholderia cepacia* complex outbreaks among non-cystic fibrosis patients in the intensive care units: A review of adult and pediatric literature. *InfezMed* 2018; 26: 299-307. PMID: 30555132.
- 3.- LiPoma J J. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 528-33. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000181475.85187.ed>. PMID: 16217180.
- 4.- CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. 4th ed. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016. 950 West Valley Road, Suite 2500 Wayne, PA 19087 USA.
- 5.- Gautam V, Singhal L, Ray P. *Burkholderia cepacia* complex: beyond *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29: 4-12. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.76516>. PMID: 21304187.
- 6.- Huang C H, Jang T N, Liu C Y, Fung C P, Yu K W, Wong W W. Characteristics of patients with *Burkholderia cepacia* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect (China)* 2001; 34: 215-9. PMID: 11605815.
- 7.- Lee J K. Two outbreaks of *Burkholderia cepacia* nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44(1-2): 62-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01173.x>. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17640280.
- 8.- Correia S, Nascimento C, Pereira L, Cunha M V, Sá-Correia I, Barreto C. The clinical course of *Burkholderia cepacia* complex bacteria respiratory infection in cystic fibrosis patients. *Rev Port Pneumol*. 2008; 14(1): 5-26. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30216-6](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30216-6).
- 9.- Moehring R W, Lewis S S, Isaacs P J, Schell W A, Thomann WR, Althaus M M, et al. Outbreak of bacteremia due to *Burkholderia* contaminants linked to intravenous fentanyl from an institutional compounding pharmacy. *JAMA InternMed*. 2014 ;174(4): 606-12. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13768>.
- 10.- Gravel-Tropper D, Sample M L, Oxley C, Toye B, Woods D E, Garber G E. Three-year outbreak of pseudobacteremia with *Burkholderia cepacia* traced to a contaminated blood gas analyzer. *Infect Control HospEpidemiol*. 1996 ;17(11): 737-40. <https://doi.org/10.1086/647219>.
- 11.- Ghazal S S, Al-Mudameegh K, Al Fakihi E M, Asery A T. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in immunocompetent children caused by contaminated nebulized sulbutamol in Saudi Arabia. *Am J Infect Control*. 2006; 34(6): 394-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.03.003>.
- 12.- Cardoso Hernández G, De Colsa Ranero A, Zepeda Orozco G, Arzate Barbosa A, González Saldaña N. Manifestaciones clínicas y factores de riesgo para bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en niños. *Rev Enfermedades Infecciosas Pediatr* 2007; 80: 92-8. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2007/eip072d.pdf>
- 13.- Doit C, Loukil C, Simon A M, Ferroni A, Fontan J E, Bonacorsi S, et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in a pediatric hospital due to contamination of lipid emulsion stoppers. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2227-30. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.2227-2230.2004>.
- 14.- Patra S, Bhat Y R, Lewis L E, Purakayastha J, Sivaramaraju V V, Kalwaje E V, et al. *Burkholderia cepacia* sepsis among neonates. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 1233-6. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1473-9>.
- 15.- Mali S, Dash L, Gautam V, Shastri J, Kumar S. An outbreak of *Burkholderia cepacia* complex in the paediatric unit of a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol* 2017; 35: 216-20. [https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM\\_16\\_258](https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_16_258).
- 16.- Bhise S M, Rahangdale V, Qazi M S. *Burkholderia cepacia* an emerging cause of septicemia - An outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit from a tertiary care hospital

- of central India. *Int Organ Sci Res J Dent Med Sci* 2013; 10 (Sept-Oct): 41-3.
- 17.- Kim K Y, Yong D, Lee K, Kim H S, Kim D S. *Burkholderia* sepsis in children as a hospital-acquired infection. *YonseiMed J*. 2016;57(1):97-102. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.97>.
  - 18.- Shrivastava B, Sriram A, Shetty S, Doshi R, Varior R. An unusual source of *Burkholderia cepacia* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J HospInfect*. 2016; 94(4): 358-60. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.07.008>.
  - 19.- Marquez L, Jones K N, Whaley E M, Koy T H, Revell P A Taylor R S, et al. An outbreak of *Burkholderia cepacia* complex infections associated with contaminated liquid docusate. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 567-73. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.11>.
  - 20.- Paul L M, Hegde A, Pai T, Shetty S, Baliga S, Shenoy S. An outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in a Neonatal Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*2016;83: 285-8. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1855-7>.
  - 21.- Farzana R, Jones L S, Rahman M A, Sands K, Portal E, Boostrom I, et al. Molecular and epidemiological analysis of a *Burkholderia cepacia* sepsis outbreak from a tertiary care hospital in Bangladesh. *PLoSNeglTropDis* 2020; 14:e0008200.Bangladesh.. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008200>.
  - 22.- Tufeci S, Safak B, Nalbantoglu B, Samanci N, Kiraz N. *Burkholderia cepacia* complex bacteremia outbreaks among non-cystic fibrosis patients in the pediatric unit of a university hospital. *Turk J Pediatr* 2021; 63: 218-22. <https://doi.org/10.24953/turkjpmed.2021.02.005>.
  - 23.- Gangaram U, Ramya T, Jithendra K, Mohan D R. *Burkholderia cepacia* an emerging cause of septicemia, in an intensive care unit from a tertiary care hospital, Nellore, India. *Int J Adv Med* 2020; 7: 413-7. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20200591>
  - 24.- Ku N S, Han S H, Kim C O, Baek J H, Seong S J, Jin S J et al. Risk factors for mortality in patients with *Burkholderia cepacia* complex bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 2011; 43: 792-7.