



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA EN
SOSPECHA DE LISTERIOSIS NEONATAL
HOSPITAL SERGIO ERNESTO BERNALES 2015 – 2018**

PRESENTADA POR
MARY ANN OTERO LEDESMA

ASESOR
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA**

**LIMA – PERÚ
2020**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA EN
SOSPECHA DE LISTERIOSIS NEONATAL
HOSPITAL SERGIO ERNESTO BERNALES 2015 – 2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

PRESENTADO POR

MARY ANN OTERO L EDESMA

ASESOR

MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

LIMA, PERÚ

2020

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	12
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	13
3.1 Formulación de la hipótesis	13
3.2 Variables y su operacionalización	13
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	15
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17
4.5 Aspectos éticos	17
CRONOGRAMA	18
PRESUPUESTO	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La listeriosis es una infección alimentaria relativamente poco común y potencialmente mortal causada por la especie de listeria: *listeria monocytogenes*. En el recién nacido es una enfermedad rara pero potencialmente grave, las mujeres embarazadas tienen un alto riesgo, con presentación materna leve o incluso asintomática, pero durante la bacteriemia materna puede alcanzar al feto vía transplacentaria, produciendo resultados fatales como aborto, muerte fetal, parto prematuro y la infección neonatal grave (1).

A lo largo de los últimos 20 años, se ha convertido en una enfermedad notificable en muchos países. En Europa los neonatos representan el 20% de todas las enfermedades por listeriosis. De manera reciente se ha informado de un aumento de la frecuencia global en varios países europeos. Hasta hace poco, la incidencia en los Estados Unidos estaba en disminución, pero en los últimos años hubo un aumento de los brotes. Hay entre dos y 13 infecciones neonatales informadas por cada 100 000 nacidos vivos con una mortalidad que oscila entre el 20% y el 60% (1).

Existen muchos casos que no son diagnosticados, la incidencia de listeriosis perinatal y neonatal se subestima debido a mortinatos no diagnosticados, diagnósticos erróneos y un subregistro de informes de casos individuales (1).

En nuestro País, no existe información reportada, no se conoce sobre la incidencia de esta enfermedad. En la práctica diaria, en nuestro hospital, se han encontrado seis casos de listeriosis neonatal en el 2016, con una incidencia de 103 casos por cada 100 000 nacidos vivos, registro que supera de forma relevante a los datos de otros países. De esos casos 2 neonatos fallecieron por listeriosis. Debido a la poca información que existe, e informes limitados de esta enfermedad, que presenta una alta mortalidad a falta de tratamiento empírico oportuno, es importante realizar un trabajo retrospectivo que nos indique si hay diferencia estadísticamente significativa respecto a la mortalidad en neonatos que recibieron tratamiento empírico oportuno Vs. los que no recibieron tratamiento empírico oportuno, por falta de sospecha clínica. Además, que nos informe sobre las características clínicas, y factores de

riesgo asociados. Con este trabajo es posible que contribuya a mejorar el tratamiento sobre la elección de antibióticos empíricos mediante sospecha de listeriosis neonatal, como promover estrategias para prevenirla en el embarazo y en la población de mayor riesgo.

Ningún ensayo clínico ha evaluado las opciones de tratamiento, por lo que los estudios retrospectivos de los casos son importantes para definir los regímenes óptimos.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la eficacia de la terapia antibiótica empírica en sospecha de listeriosis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Sergio Ernesto Bernales entre el 2015–2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la eficacia de la terapia antibiótica empírica en sospecha de listeriosis neonatal en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Sergio Ernesto Bernales entre el 2015–2018.

Objetivos específicos

- Precisar la mortalidad neonatal de listeriosis por falta de tratamiento antibiótico empírico adecuado.
- Determinar la incidencia de listeriosis neonatal.
- Describir los tratamientos erróneos por falta de sospecha en el diagnóstico de listeriosis neonatal.
- Establecer las características clínicas y laboratoriales de la listeriosis neonatal.
- Determinar el número de días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales entre los tratados empíricamente en la primera semana para listeriosis comparado con los que no recibieron terapia.

1.4 Justificación

Debido a que *L. monocytogenes* es un organismo intracelular facultativo, es posible que el antibiótico utilizado para el tratamiento no sea completamente efectivo. Esto explica la tasa de curación de solo el 70%, a pesar de la alta susceptibilidad de las cepas a los antibióticos. El antibiótico ideal debería tener una actividad bactericida superior a la de la ampicilina y ser capaz de cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y alcanzar una alta concentración dentro de las células del huésped y el citoplasma.

No está claro si los antibióticos son suficientes para mejorar el pronóstico por sí mismos. Por lo que en este estudio probaremos si la mortalidad y el pronóstico, mejora con el tratamiento empírico oportuno con ampicilina y gentamicina.

Este estudio es de suma importancia, ya que, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno pueden mejorar los resultados de listeriosis neonatal; y así contribuir a poder implementar nuevos protocolos de tratamiento, sin esperar el resultado de hemocultivo, a la vez es necesario aumentar la consciencia sobre esta enfermedad.

1.5 Viabilidad y factibilidad

La investigación es viable, porque hay aceptación del jefe de la unidad de cuidados intensivos del hospital y médicos especialistas en neonatología, quienes nos guiarán durante el desarrollo del estudio. De la misma forma, los encargados del departamento de estadística nos proporcionarán las historias clínicas que usaremos para la recolección de datos. Es factible ya que se cuenta con los recursos necesarios para llevarla a cabo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2016, Sapuan S et al, realizaron un estudio en Reino Unido tipo resotrpectivo cuyo objetivo consistió en demostrar las características clínicas de la listeriosis neonatal mediante una red de vigilancia de infecciones neonatales del Reino Unido (neonIN) entre 2004 y 2014. La investigación determinó que la incidencia de listeriosis neonatal fue de 3.4 por 100,000 nacidos vivos, la mayoría presentó características clínicas (95%, 18/19), la tasa de casos de mortalidad neonatal fue del 21% (24% si se incluyeron casos probables, el 32% (6/19) fueron tratados con antibióticos, pero solo el 33% (6/12) incluyeron penicilina. Llegaron a la conclusión que a pesar del uso oportuno y apropiado de antibióticos, la Listeriosis neonatal tiene una alta tasa de letalidad (1).

Al igual en el año 2016 el autor Barikbin P, realizó un estudio cuyo objetivo fue mencionar igualmente las características clínicas de la listeriosis neonatal, para lo cual utilizó la metodología retrospectiva, se incluyó como población de estudio a todos los pacientes tratados con Listeriosis neonatal en el Centro Médico de la Universidad de Charité en Berlin, Alemania (1999 – 2013), en el cual se identificaron 16 casos de Listeriosis neonatal, la investigación determinó que de los 16 casos todos los bebés menos uno, manifestaron síntomas desde el primer día, dos pacientes murieron, los demás sobrevivieron sin secuelas, la mayoría de los pacientes requirieron asistencia respiratoria; y el trabajo concluyó que la listeriosis perinatal todavía se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas (2).

Sobre las características clínicas de listeriosis neonatal, En 2018 Charlier C et al, desarrollaron un estudio, en Francia, de tipo prospectivo denominado MOLINASA con diseño de cohorte cuyo objetivo fue describir las características clínicas y los factores de riesgo de listeriosis neonatal, se incluyó como población todos los casos elegibles declarados al Centro Nacional de Referencia para listeria entre el 2009 – 2013, la investigación determinó 818 casos de 372 centros, incluidos 107 infecciones materno-neonatales, 427 casos de bacteriemia y 252 casos de neurolisteriosis, se pudo observar que al igual que otros estudios 26 (24%) de 107 madres experimentaron pérdida fetal, la neurolisteriosis se presentó como meningoencefalitis en 212 (84%) de 252 pacientes., y el trabajo concluyó que al

igual que otros estudios que más del 80% de las madres infectadas experimentaron complicaciones fetales o neonatales importantes (3).

Batista A et al, en 2011, realizaron un estudio, cuyo objetivo fue reforzar la importancia de la sospecha clínica, por lo cual emplearon la metodología retrospectiva sobre reporte de caso de sepsis fetal por listeriosis, donde identificaron que el diagnóstico fue posible mediante el examen histológico de la placenta, donde producto de la gestación fue un recién nacido prematuro de 25 semanas, que en el embarazo la enfermedad no fue notable excepto por algunos síntomas similar a la gripe, en donde el bebé requirió reanimación, cursó con deterioro clínico y murió 24 horas después con un shock séptico; por lo que llegaron a la conclusión que en el caso de listeriosis neonatal es posible que el antibiótico no sea completamente efectivo, esto explica la tasa de curación de solo el 70% a pesar de la alta susceptibilidad de las cepas a los antibióticos (4).

Es difícil sospechar de Listeriosis en la gestante, por tal motivo se recomienda el tratamiento empírico ante la mínima sospecha, estudios reportan que ante una madre febril se debe iniciar tratamiento empírico. En 2018, Fouk et al, desarrollaron una investigación de tipo retrospectiva, cuyo objetivo fue determinar las características, se incluyó todos los casos de sospecha y listeriosis asociada al embarazo confirmada por cultivo, se obtuvo como resultado que la listeriosis se identificó en siete pacientes, ninguno de los cuales pertenecía a las 117 mujeres con sospecha de listeriosis, que las mujeres con infección confirmada tenían más probabilidades de presentar fiebre ($P = 0.01$), síntomas parecidos a la gripe ($P = 0.006$), amenaza de parto prematuro ($P = 0.05$), dentro de las complicaciones neonatales incluyeron meningitis, enfermedad respiratoria y sepsis, llegaron a la conclusión que aunque la "gastroenteritis febril" es un pobre predictor de listeriosis en el embarazo, la fiebre, las contracciones prematuras y los marcadores inflamatorios son índices de riesgo importantes que provocan un estudio y un tratamiento empírico adecuado (5).

Según Mun Kun T, et al, en 2015, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar los signos y síntomas de listeriosis en el embarazo, se incluyó como población todos los casos de listeriosis asociado al embarazo entre el año 1990 – 2011, en el Hospital de "Taipei Division of Buddhist Tzu Chi General", Taiwan, entre sus hallazgos encontraron que los seis casos ocurrieron en el tercer trimestre del

embarazo, los signos y síntomas previos al parto más comunes fueron fiebre, una enfermedad similar a la gripe y ruptura prematura de la membrana amniótica con tinción con meconio, y en los neonatos con listeriosis neonatal, a pesar del tratamiento empírico oportuno la mortalidad fue del 26%, llegaron a la conclusión que la listeriosis se debe considerar cuando se tratan casos de fiebre materna con dolor abdominal bajo y síntomas inespecíficos similares a los de la gripe, con el fin de poner mucha atención en este tipo de casos ya que un diagnóstico y tratamiento precoz pueden dar bebés sanos (6).

Otro estudio sobre listeriosis en embarazo y sus características clínicas, en donde Girard D, Leclercq A, Lauren E; et al., mediante un estudio retrospectivo en donde se describe las tendencias en la incidencia de listeriosis relacionada al embarazo en Francia entre 1999 – 2011, donde se obtuvo como objetivo presentar las principales características de listeriosis relacionada con el embarazo, se obtuvieron 606 casos notificados en el instituto francés de vigilancia de salud pública a través del sistema de notificación obligatorios, 15% fueron notificaciones maternas con embarazo en curso, 58% listeriosis neonatal con nacidos vivos, de estos 64% fueron nacimientos prematuros, el 80% de las madres informaron haber comido alimentos de alto riesgo durante el embarazo. Se obtuvo como conclusión que es de suma importancia conocer mejor las recomendaciones dietéticas en las mujeres embarazadas (7).

Otro estudio similar de listeriosis asociada en el embarazo, en 2011, Hila et al, realizaron un estudio con el objetivo de identificar las características clínicas de madre con listeriosis y su afectación en el embarazo, para lo cual emplearon un estudio de cohorte durante 10 años (1998 – 2007) en Israel, entre sus hallazgos se identificaron 166 casos de listeriosis relacionada con el embarazo, lo que ocasiono una incidencia anual de 5 a 25 casos por cada 100 000 nacidos vivos, la presentación asociada con la muerte fetal fue más común en el segundo trimestre (55.3%) y parto prematuro (52.3%), llegaron a la conclusión de la alta tasa de listeriosis neonatal relacionada con el embarazo en Israel (8).

Bartholomew A, en 2016 realizó un estudio con el objetivo de demostrar la eficacia del tratamiento antibiótico empírico en listeriosis neonatal, por lo cual empleó la metodología de un caso reporte de listeriosis neonatal, entre sus hallazgos encontró que fue un neonato prematuro de 28 semanas, que tuvo al inicio deterioro

clínico pero que con el inicio de tratamiento empírico oportuno con ampicilina más gentamicina por 14 días, finalmente fue dado de alta, donde encontró también que el principal síntoma materno fue la fiebre; llegó a la conclusión de que la fiebre materna sigue siendo un factor de riesgo de listeriosis neonatal y en donde se requiere un alto índice de sospecha para un diagnóstico previo y un tratamiento adecuado (9).

La importancia del tratamiento empírico inicial de listeriosis neonatal en donde al menos se incluya ampicilina, ha demostrado ser efectivo contra *Listeria*, existen artículos donde refieren que a pesar del tratamiento empírico inicial adecuado. Dinic M, en 2013 realizó un estudio con el objetivo de demostrar la importancia del uso correcto de antibióticos en listeriosis neonatal, por lo cual empleó un reporte de caso en Serbia, dentro de sus hallazgos encontró que se trató de un prematuro de 36 semanas, que nació con líquido meconios, distrés respiratorio, se inició tratamiento empírico con ceftriaxona, amikacina, donde se observó deterioro clínico, en el cuarto día con hemocultivo positivo a *Listeria monocytogenes* se rotó de antibiótico a ampicilina más meropenem, donde se vio mejoría clínica; llegó a la conclusión de que un tratamiento antibiótico adecuado puede cambiar favorablemente el curso de la enfermedad. (10).

De igual manera Alcoba A et al, realizaron un estudio con el objetivo de identificar la importancia del tratamiento empírico precoz, para lo cual emplearon un reporte de tres casos sobre listeriosis neonatal, se incluyó como población de estudio a todos los recién nacidos ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitarios Reina Sofía – Córdoba en el 2011, entre sus hallazgos encontraron que dos de los casos fueron recién nacidos prematuros, que requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales, los tres casos recibieron terapia antibiótica empírica con ampicilina más un aminoglucósido por 14 días con evolución favorable, pero pese al tratamiento empírico precoz hubo secuelas en un caso con hallazgo a los 6 meses de leucomalacia periventricular. Llegaron a la conclusión de que listeriosis neonatal se trata de una infección potencialmente letal para el recién nacido, habitualmente prematuro (11).

Según Cekmez F et al, en 2012, realizaron un estudio con el objetivo de determinar las características clínicas de listeriosis neonatal, para lo cual emplearon la

metodología de un caso control sobre listeriosis neonatal, donde entre sus hallazgos encontraron que el recién nacido con listeriosis neonatas, tuvo una clínica desfavorable y muerte neonatal pese al tratamiento empírico oportuno, llegaron a la conclusión que aunque con una terapia empírica que incluye ampicilina y combinación con aminoglucósido es efectiva por medio de una probable infección por listeria, la progresión de la enfermedad de inicio muy temprano puede ser fatal, a pesar de los vigorosos esfuerzos como en este caso (12).

el tratamiento inadecuado de la terapia antimicrobiana, se reportaron 4 casos de listeria asociado al embarazo, a los cuales, se trató con terapia antibiótica inadecuada, en todos los casos hubo transmisión vertical, 3 fueron partos prematuros. En el año 2015 sobre los factores de riesgo maternos de listeriosis neonatal, el autor Awofisayo A, et al., mediante un estudio retrospectivo se examinaron los casos de Listeriosis informados al sistema de vigilancia mejorado en Inglaterra y Gales de 1990 a 2010 para identificar los factores de riesgo que influyen en el resultado. De los 3088 casos reportados, la listeriosis asociada al embarazo representó 462 (15%) casos y 315 casos resultaron en un nacimiento vivo (14).

2.2 Bases teóricas

Listeriosis neonatal:

Es una enfermedad causada en neonatos por listeria monocytogenes, que es una bacteria intracelular facultativo extensamente difundido en la naturaleza y que se encuentra adaptado para vivir, tanto en suelo como en el citosol de una célula eucariota, produciendo resultados fatales como aborto, muerte fetal, parto prematuro y la infección neonatal grave.

Epidemiología:

A lo largo de los últimos 20 años, la listeriosis se ha convertido en una enfermedad notificable en muchos países. En Europa los neonatos representan el 20% de todas las enfermedades por listeriosis (1). Recientemente se ha informado de una creciente frecuencia global de listeriosis en varios países europeos (19).

Se ha reportado la incidencia de listeriosis neonatal en el reino único 5/ 100 000 nacidos vivos. Países, bajos 1.3/ 100 000 nacidos vivos. En Alemania es una enfermedad notificable desde 2001 y su frecuencia nacional se estima en 4.2 / 100 000 nacidos vivo, Estados unidos 8.6/ 100 000 nacidos vivos (20).

Se han descrito brotes pequeños y grandes de listeriosis. La *Listeria monocytogenes* puede causar varios síndromes clínicos, con mayor frecuencia sepsis, meningitis y rombencefalitis, en particular en hospedadores inmunodeprimidos. La infección neonatal puede ocurrir como resultado de la corioamnionitis materna (sepsis de "inicio temprano") o por el paso a través de un canal de parto colonizado con *Listeria* del tracto gastrointestinal. (meningitis de "aparición tardía"). La tasa de mortalidad es alta, lo que refleja la combinación de un huésped inmunodeprimido y un diagnóstico a menudo retrasado (21).

Modo de transmisión:

En la mujer embarazada, la transmisión es por la ingestión de alimentos contaminados. Después de cruzar la barrera de la mucosa intestinal, listeria puede diseminarse vía hematológica con una predilección por el SNC y la placenta (10). Cabe destacar que las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles a listeria, presentaron aproximadamente el 15% de todos los casos reportados de listeria en Estados Unidos (9).

En un análisis de series de tiempo para el período 2008-2015 en la unión europea indicó una tendencia creciente de la tasa de incidencia notificada mensual de listeriosis invasiva humana confirmada en el de mujeres de entre 25 y 44 años, probablemente relacionada con embarazos (22).

Listeriosis en el embarazo:

Listeriosis en el embarazo puede presentarse en cualquier momento, pero predomina en el tercer trimestre (19). Clínicamente da lugar a una infección subclínica que pasa desapercibida, cursó como un proceso pseudogripal con febrícula y sin foco aparente, ocasionalmente con fiebre elevada con o sin escalofríos y dolor lumbar que sugiere pielonefritis, pero con sedimento de orina normal (20). La infección evoluciona de forma favorable para la gestante (18), pero durante la bacteriemia materna la infección puede alcanzar al feto vía

transplacentaria y produce abortos, parto prematuro de un niño muerto o enfermo (16).

Aproximadamente uno de cada siete casos de listeriosis ocurre en mujeres embarazadas y, aunque es poco común, es la tercera causa principal de muerte por infecciones transmitidas por alimentos. La listeriosis relacionada con el embarazo aumenta el riesgo de mortalidad fetal y neonatal en aproximadamente un 21%. Durante el embarazo, es más probable que se produzcan infecciones en el tercer trimestre (66%) que en el primer trimestre (3%). Sin embargo, los efectos adversos fetales y neonatales son menos comunes a medida que aumenta la edad gestacional o con una edad gestacional más avanzada al nacer. Las mujeres embarazadas parecen muy susceptibles a algunos brotes de listeriosis que representan un gran porcentaje de los casos, mientras que otros contienen muy pocos. Queda por determinar si esto se debe a diferencias en las cepas de *L. monocytogenes*, exposiciones u otros factores. Por último, las mujeres embarazadas deben recibir educación sobre cómo evitar los alimentos de alto riesgo, como el queso estilo mexicano y las carnes listas para comer (23).

Infección neonatal:

La forma neonatal de la enfermedad se describió por primera vez en 1936, y se caracteriza por un cuadro clínico heterogéneo. La listeriosis asociada al periodo neonatal incluye pérdidas fetales o muertes neonatales ocurrieron antes de las 29 semanas de edad gestacional. Las presentaciones clínicas de la listeriosis neonatal incluyen dificultad respiratoria (85%), leucocitosis o leucopenia (77%), trombocitopenia (77%), hipocalcemia (100%) y niveles elevados de proteína C reactiva (PCR). (92%)(24). Puede subdividirse en un inicio temprano y una forma tardía según la edad de inicio y síntomas clínicos (17).

La listeriosis neonatal de inicio temprano: produce granulomatosis infantiséptica. Esta es la forma clínica descrita por primera vez en 1893 (hasta el momento la enfermedad conocida como pseudotuberculosis), y que constituye un signo patognomónico de listeriosis. Es frecuente en un 50-74% que la madre haya tenido una enfermedad gripal con síntomas de fiebre, cefalea y mialgia. Ocurre a las 36 horas después del nacimiento y probablemente debido a la aspiración de líquido amniótico infectado. Se caracteriza por neonatos prematuros, asociados con

corioamnionitis. Las manifestaciones clínicas más comunes son: septicemia (81-88%), neumonía (38%), meningitis (24%). Presentan una mortalidad del 20% (25). Listeriosis neonatal de inicio tardío: ocurre durante el parto, comúnmente por Serotipo b, se caracteriza por madres asintomáticas. Los neonatos generalmente son bebés a término se caracterizan por clínica de meningitis, meningoencefalitis, que se presente dos a tres semanas luego del parto. Presentan una mortalidad del 10–15% (25).

Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza mediante aislamiento de la bacteria en la embarazada, la placenta o el neonato, pero en la gestante todos los autores recomiendan instaurar tratamiento ante sospecha clínica. La mortalidad fetal puede alcanzar 40 – 50 % en ausencia de tratamiento (18).

Tratamiento:

Ningún ensayo controlado aleatorizado ha ofrecido robusta orientación para la terapia antimicrobiana de las infecciones por listeria. Sin embargo, ciertos principios de tratamiento parecen particularmente importante para las infecciones por Listeria neonatal. También hay formas de abordar el tratamiento con Listeria que son claramente subóptimos. La listeria monocytogenes es susceptible naturalmente al trimetoprima y cotrimoxazol, y naturalmente resistente al fosfomicin y ácido fusídico (26). La ampicilina sigue como el tratamiento empírico preferido para listeria en neonatos (19).

Es importante destacar que la listeria es resistente a las cefalosporinas. En efecto, algunas placas de cultivo de listeria incluyen cefalosporinas para ayuda en el crecimiento selectivo de listeria. No solo puede la cefalosporina tratamiento condujo a malos resultados, pero los tratamientos empíricos para los bebés con posible sepsis incluyen ampicilina en lugar que las cefalosporinas, en gran parte debido a la posibilidad de listeria. Por lo tanto, si un servicio neonatal local utiliza antimicrobiano empírico regímenes basados en cefalosporinas en lugar de ampicilina, la cobertura de listeria se perderá. Además de la ampicilina, a veces se usa gentamicina para las infecciones de listeria. Es importante destacar que la gentamicina no es un agente único aceptable para tratamientos de listeria;

gentamicina tiene muy poca penetración en espacios intracelulares donde listeria reside. Sin embargo, tanto en estudios in vitro como en modelo de infección murino, la gentamicina parecía ofrecer beneficio sinérgico potencial (con penicilina, que se usó en lugar de ampicilina en la década de 1970 y todavía se considera como efectivo como ampicilina). En otros escenarios clínicos en los que se ha invocado la sinergia b-lactámico / aminoglucósido, la red riesgo frente a beneficio de tales enfoques ha sido recientemente reexaminado, particularmente entre adultos con comorbilidades. Los riesgos renales y ototóxicos de los aminoglucósidos merecen consideración, que es abordado por la neonatología farmacológica (20).

En la mujer embarazada con listeriosis, el tratamiento de elección es ampicilina intravenosa en dosis de 1g c/8 horas durante al menos 10 días y posteriormente oral hasta completar 3 semanas de tratamiento y un aminoglucósido intravenoso de 3mg/kg en una sola inyección diaria durante 5 días (20).

2.3 Definición de términos básicos

- **Listeriosis neonatal:** infección bacteriana del neonato causada por la bacteria *listeria monocytogenes*. Esta infección puede producir numerosos abortos espontáneos, natimuecos, infecciones neonatales severas y muerte neonatal.
- **Tratamiento empírico oportuno adecuado:** inicio de cobertura antibiótica con ampicilina más gentamicina dentro de las primeras 24 horas de vida del recién nacido (3).
- **Corioamnionitis materna:** infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica, infección ovular o amnionitis y puede ir acompañada de una ruptura prematura de membranas o con el saco amniótico completo (4).
- **Shock séptico neonatal:** es algo fisiológico que se basa en una serie compleja de acontecimientos clínicos que tienen lugar cuando hay un inadecuado o insuficiente transporte de oxígeno (O₂) a las células para mantener su consumo de O₂. Como consecuencia se desarrolla disfunción y muerte celular que causa a la vez falla multiorgánica (20).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

El tratamiento empírico oportuno con ampicilina más gentamicina ante sospecha de listeriosis neonatal, disminuye la mortalidad.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad materna al momento del parto	Edad cronológica de años cumplidos de la madre al momento del parto	Cuantitativa	Años	Ordinal	a. Madre mayor o igual de 35 años b. Madre menor de 35 años	Historia clínica
Temperatura materna	Temperatura mayor de 37.5 en la madre	Cuantitativa	Grados Celsius	Intervalo	a. Mayor o igual de 37.5 b. Menor de 37.5	Historia clínica
Término de la gestación	Momento en el cual inicia labor de parto y ocurre el nacimiento.	Cuantitativa	Edad gestacional por semanas	Ordinal	a. Menor de 34 b. 34- 36 c. 37 – 41 d. Mayor de 41	Historia clínica
Líquido amniótico	Es un fluido líquido que rodea y amortigua al embrión y luego al feto en desarrollo en el interior del saco amniótico.	Cualitativa	Tipo de líquido amniótico	Nominal	a. Claro b. Meconial c. Fétido d. Sanguinolento	Historia clínica
Maduración pulmonar con corticoides	Colocación de corticoides pre natales entre las 28 – 34 semanas de edad gestacional	Cualitativa	Si recibió maduración pulmonar completa, incompleta y de no maduración.	Nominal	a. No b. Maduración incompleta c. Maduración Completa	Historia Clínica
Corioamnionitis probable o confirmada	Infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen	Cualitativa	Si tuvo corioamnionitis probable o confirmado	Nominal	a.Si b.No	Historia Clínica
Peso al nacimiento	Peso en gramos del niño a la hora del nacimiento	Cuantitativa	Gramos	Razón	a. Menor de 1000 b. Menor de 1500 c. Menor de 2500 d. De 2500 a 4000 e. Mayor de 4000	Historia clínica
Apgar al nacer	Es un examen rápido que se realiza al primer y quinto	Cuantitativa	Puntaje	Ordinal	a. Menor o igual a 3 b. De 4 a 6 c. De 7 a 10	Historia clínica

	minuto después del nacimiento del bebé					
Tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales	Estadía en días dentro unidad de cuidados intensivos neonatales	Cuantitativa	Días	Razón	a. Menor de 7 b. De 7 a 14 c. Más de 14	Historia clínica
Inicio de cobertura antibiótica empírica	Inicio de tratamiento antibiótico ante sospecha de listeriosis Neonatal	Cualitativa	Neonatos que recibieron cobertura antibiótica ante sospecha de listeriosis neonatal	Nominal	a. Ampicilina más gentamicina b. Ampicilina más otro antibiótico c. Vancomicina más Meropenem	Historia Clínica
Apoyo oxigenatorio	Dispositivo por el cual se administra oxígeno para obtener una saturación óptima	Cualitativa	Número de neonatos con soporte de oxígeno según fases	Ordinal	a. Fase I b. Fase II c. Fase III	Historia Clínica
Muerte neonatal	Pérdida de funciones vitales	Cualitativa	Muerte neonatal por listeriosis	Nominal	a. Si b. No	Historia clínica
Shock séptico	Infección generalizada que ocasiona insuficiencia orgánica	Cualitativa	Neonatos con shock séptico	Nominal	a. Si b. No	Historia Clínica
Duración del tratamiento antibiótico	Tiempo que permaneció el recién nacido con antibióticos	Cuantitativa	Días de tratamiento recibido	Ordinal	a. Menor de 7 días b. De 7 a 14 días c. Más de 14 días	Historia Clínica
Inicio del tratamiento antibiótico	Momento de vida del recién nacido en que inició cobertura antibiótica	Cuantitativa	Nº de casos con terapia antibiótica antes de 24h, 24-72 h y más de 72h	Ordinal	a. Menor de 24 horas de vida b. De 24 a 72 horas de vida c. Más de 72 horas de vida	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional, ya que no controlamos las variables del estudio

Según el alcance: Analítico debido a que nos permite formular una hipótesis para así evaluar la asociación entre dos o más variables.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo, ya que se coleccionará datos de historias clínicas entre los periodos entre el periodo 2015 – 2018.

4.2 Diseño muestral

Población universo

La población estará conformada por todos los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con sospecha de listeriosis neonatal entre el 2015-2018 en el Hospital Sergio Ernesto Bernales.

Población de estudio

La población será todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales entre el 2015-2018 en el Hospital Sergio Ernesto Bernales con diagnóstico de listeriosis mediante hemocultivo.

Tamaño de la muestra

Los neonatos diagnosticados de listeriosis neonatal, la muestra será representativa, porque se utilizará, 30 casos confirmados con Hemocultivo positivo a listeria monocytogenes.

Muestreo o selección de la muestra

La muestra será representativa porque se utilizará el tipo de muestreo censal, todos los casos que se presentaron entre el 2015-2018 ingresarán al estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes prematuros menores de 34 semanas y/o a término > 37 semanas.
- Diagnosticados de Listeriosis Neonatal por Hemocultivo que hayan estado en la Unidad de cuidados intensivos neonatal del HNSEB.
- Todos los casos registrados entre el periodo 2015 - 2018.

Criterios de exclusión

- Se excluirán a todos los neonatos con malformaciones congénitas
- Todos los neonatos con cromosomopatías.
- Neonatos con cardiopatías congénitas.
- Los neonatos con enfermedades metabólicas: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal, agalactosemia, Fibrosis quística, fenilcetonuria.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se recopilarán los datos mediante las Historias Clínicas, del hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales, obtenidas entre el 2015 -2018. La recolección de datos se realizará con el instrumento previamente validado.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento ha sido diseñado para la investigación, por lo que se validará en el hospital, previo a la data colectada para el estudio. Se consultará al tutor de la especialidad teniendo en cuenta sus observaciones y luego se procederán a levantar data de 10 casos. Se corregirá las falencias del instrumento en caso las tuviera.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Luego de haber hecho la recolección de la muestra, se elaborará una base de datos en el programa de cómputo Excel, se usará el programa estadístico SPSS versión 25 para análisis de datos.

Se hará un análisis univariado y bivariado, para determinar la relación entre tratamiento empírico oportuno y mortalidad neonatal. La mortalidad neonatal de listeriosis por falta de tratamiento antibiótico empírico adecuado se expresará en porcentaje y se calculará la tasa hospitalaria. Se presentará una tabla en números absolutos y relativos sobre la incidencia de listeriosis neonatal.

Los tratamientos erróneos por falta de sospecha en el diagnóstico de Listeriosis neonatal y se clasificará según menos de 7 días, de 7 a 14 días y más de 14 días.

Establecer las características clínicas y laboratoriales de la listeriosis neonatal.

Se calculará el Chi cuadrado, para establecer diferencias entre lo observado y lo calculado, para el número de días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales entre los tratados empíricamente en la primera semana para listeriosis comparado con los que no recibieron terapia. También se analizará el tratamiento empírico oportuno con ampicilina más gentamicina ante sospecha de listeriosis neonatal comparado con el tratamiento tardío y su influencia en la mortalidad a través de la Prueba de Fisher o Chi cuadrado.

4.5 Aspectos éticos

En este estudio se garantiza el respeto por los pacientes, el bienestar de los pacientes, sin riesgo alguno. Se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los resultados. No se trabajará con pacientes directamente porque se coleccionará datos de neonatos atendidos por sospecha de Listeriosis registrados en historias clínicas y/o base de dato del Hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales.

CRONOGRAMA

Pasos	2020							2021											
	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Elección del tema de investigación.	x																		
Investigación Bibliográfica		x																	
Elaboración del Proyecto de Investigación			x																
Redacción final del proyecto de investigación				x	x														
Aprobación del proyecto de investigación						x													
Solicitud de Historias Clínicas							x	x											
Recolección de Información									x	x									
Registro de Información en ficha											x	x							
Procesamiento y análisis de datos													x	x					
Revisión de Resultados															x				
Elaboración del informe final																x			
Correcciones del trabajo de investigación																	x		
Aprobación del trabajo de investigación																		x	
Publicación del artículo																			x

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	100
Soporte especializado	500
Movilidad	400
Alimentación	400
Impresiones	200
Logística	300
TOTAL	1900

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sapuan S, kortsalioudaki C, Anthony M, Chang J, Emblenton N, et al. Neonatal listeriosis in the UK 2004-2014. *Journal of Infection*. 2016 Nov; 16 (10):1-7.
2. Barikbin P, Sallmon H, Huseman D, Sarioglu N, Weichert A, et al. Clinical, Laboratory, and Placental Findings in Perinatal Listeriosis. *Fetal and pediatric pathology* 2016, Vol (0): 0.1- 8.
3. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2017 Sep;17(9):897]. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):5.
4. Fouks Y, Amit S, Many A, Haham A, Mandel D, et al. Listeriosis in pregnancy: under-diagnosis despite over-treatment. *J Perinatol*. 2018;38(1):26-30. doi:10.1038/jp.2017.145.
6. Mun-Kun H, Chun-Kuang Y. Congenital listeriosis: A review of cases in Taiwan since 1990 until 2011. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012; Volumen(51): 289-291.
7. Girard D , Leclercq A , Laurent E , Lecuit M , de Valk H , et al. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. *Euro Surveill*. 2014;19(38):pii=20909. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.38>.
8. Elina H, Kemen H, Valinsky L, Jaffe J, Wiseman A, et al. Pregnancy-Associated Listeriosis: Clinical Characteristics and Geospatial Analysis of a 10-Year Period in Israel. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59(7):953–61.
9. Kylat R, Bartholomew A, Cramer N, Bader M. Neonatal listeriosis: Uncommon or misdiagnosed?. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016; 9: 313–316.
10. Dinic M, Stankovi S. Neonatal listeriosis followed by nosocomial infection. *Indian J Med Microbiol* 2013;31:185-7.
11. Alcoba A, Jaraba P, Rodríguez M, Romero A, De la Cámara M, et al. Listeriosis neonatal como diagnóstico de sepsis vertical precoz. *Vox Paediatrica* 2012; 19(2):49-52.
12. Cekmez F, Tayman C, Saglam C, Cetinkava M, Beder O, et al. Patógeno bien

- conocido pero raro en recién nacidos: *Listeria monocytogenes*. *Eur Rec Pharmacol*. 2012. 4: 58-61.
13. Herrador Zaida , Gherasim Alin , López-Vélez Rogelio , Benito Agustín . Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *Euro Surveill*. 2019;24(21):pii=1800271. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2>.
 14. Barreiro E, Santamaría J, Fonseca E. Listeriosis durante el período 2003-2016 . *Rev Esp Enferm Dig*. 2018; 110: 411 – 412.
 15. Elinav H , Hershko-Klement A , Valinsky L, Jaffe J, Wiseman A, et al. Listeriosis asociada al embarazo: muchas creencias, pocos hechos . *Lancet Infect Dis*. 2015 ; 15 (10): 1,128 mil - 1,13 mil.
 16. Maury M, Bracq-Dieye H, Huang L, Vales G, Lavina M, et al. La adaptación de los clones hipervirulentos de *Listeria monocytogenes* al intestino de los mamíferos explica su asociación con los productos lácteos. *Nat Commun*. 2019 ;10 (1): 2488.
 17. Li W, Bai L, Ma X, Zhan X, Li X, et al. Vigilancia de listeriosis centinela en hospitales seleccionados, China, 2013-2017 . *Emerg Infect Dis*. 2019; 25: 2274 – 2277.
 18. Lowe D, Robbins J, Bakardjiev A. Modelos de tejidos animales y humanos de transmisión vertical de *Listeria monocytogenes* e implicaciones para otras infecciones asociadas al embarazo. *Infect Immun*. 2018; 86 (6): e00801 – 17.
 19. Charlier C, Disson O y Lecuit M. Listeriosis materno-neonatal. Virulencia. 2020 11(1); 391-397.
 20. Lee, D, Park, C, Peterec, S, Morotti R, Cowles R, et al. Resultados de los recién nacidos con Listeriosis con oxigenación de membrana extracorpórea de 1991 a 2017. *J Perinatol*. 2020 (40):105-111.
 21. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr*. 2019;7(3).
 22. Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, et al. *Listeria monocytogenes* contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. *EFSA J*. 2018;16(1).
 23. Wadhwa Desai R, Smith MA. Pregnancy-related listeriosis. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):324–335.

24. Tai YL, Chi H, Chiu NC, Lin CY, Cheng JL, et al. Clinical features of neonatal listeriosis in Taiwan: A hospital-based study. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2019;1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.001>
25. Luo L, Chen X, Payne M, Cao X, Wang Y, et al. Caso clínico: investigación basada en secuenciación del genoma completo de la listeriosis materno-neonatal en Sichuan, China. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 893.
26. Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox EM, McMahon BJ, Bai L, et al. Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. *Antimicrob Resist Bact from Livest Companion Anim*. 2018;237–59.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Eficacia de la terapia antibiótica empírica en sospecha de Listeriosis neonatal hospital Sergio Ernesto Bernales 2015 – 2018	¿Cuál es la eficacia de la terapia antibiótica empírica en sospecha de listeriosis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Sergio Bernales, 2015–2018.	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la eficacia de la terapia antibiótica empírica en sospecha de listeriosis neonatal en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Sergio Bernales, 2015–2018. <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Precisar la mortalidad neonatal de Listeriosis por falta de tratamiento antibiótico empírico adecuado. - Determinar la incidencia de Listeriosis neonatal. - Describir los tratamientos erróneos por falta de sospecha en el diagnóstico de Listeriosis neonatal. - Establecer las características clínicas y laboratoriales de la Listeriosis neonatal. - Determinar el número de días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales entre los tratados 	Estudio observacional, retrospectivo, analítico, transversal.	<p>Población de estudio</p> <p>Serán todos los pacientes Neonatos ingresado a la Unidad de Cuidado Intensivos Neonatales en el 2015-2018.</p> <p>Procesamiento de datos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se usará el programa estadístico SPSS para análisis de datos versión 25 - Se hará un análisis univariado y bivariado, para determinar la relación entre tratamiento empírico oportuno y mortalidad neonatal 	Historias clínicas

		empíricamente en la primera semana para Listeriosis comparado con los que no recibieron terapia.			
--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

1. Edad Materna

- a. Menor de 35 años
- b. Mayor o igual de 35 años.

2. Temperatura Materna

- a. Menor de 37.5°
- b. Mayor o igual de 37.5 °

3. Corioamnionitis confirmada y/o probable.

- a. Si
- b. No

4. Colocación de corticoides prenatales

- a. No
- b. Colocación incompleta
- c. Colocación completa.

5. Líquido amniótico

- a. Claro
- b. Meconial
- c. Fétido
- d. Sanguinolento

6. Edad Gestacional

- a. Menor de 34 semanas
- b. De 34 a 36 semanas
- c. De 37 a 41 semanas
- d. Mayor de 41 semanas

7. Peso al nacer

- a. Menor de 1000 gr
- b. Menor de 1500 gr
- c. Menor de 2500 gr
- d. De 2500 a 4000gr
- e. Mayor de 4000gr

8. Apgar al minuto de vida.

- a. Menor o igual a 3
- b. De 4 a 6
- c. De 7 a 10

9. Apoyo oxigenatorio

- a. Fase I
- b. Fase II
- c. Fase III

10. Inicio de tratamiento antibiótico

- a. Menor de 24 horas de vidas
- b. De 24 a 72 horas de vida
- c. Más de 72 horas de vida.

11. Duración del tratamiento antibiótico

- a. Menor de 7 días
- b. De 7 a 14 días
- c. Mayor de 14 días.

12. Inicio de cobertura antibiótico

- a. Ampicilina más gentamicina
- b. Ampicilina más otro antibiótico
- c. Vancomicina más meropenem

13. Tiempo de hospitalización

- a. Menor de 7 días
- b. De 7 a 14 días
- c. Más de 14 días

14. Neonato con shock séptico

- a. Si
- b. No

15. Muerte Neonatal

- a. Sí
- b. No