



Jueves 6 de febrero de 2014

Mesa redonda:

Avances en lactancia materna

Moderadora:

Celina Arana Cañedo-Argüelles

Pediatra. CS Paseo Imperial. Madrid.

■ **Neurobiología del vínculo madre-hijo: aplicaciones para la lactancia materna y/o artificial**

Ibone Olza Fernández

Psiquiatra Infantil. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

■ **Microbiota de la leche humana: implicaciones para la salud materno-infantil**

Juan Miguel Rodríguez Gómez

Doctor en Veterinaria. Departamento de

Nutrición y Tecnología de los Alimentos.

Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Rodríguez Gómez JM. Microbiota de la leche humana: implicaciones para la salud materno-infantil. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2014. Madrid: Exlibris Ediciones; 2014. p. 41-51.

Microbiota de la leche humana: implicaciones para la salud materno-infantil

Juan Miguel Rodríguez Gómez

Doctor en Veterinaria. Departamento de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

jmrodrig@ucm.es

RESUMEN

En los últimos años se ha puesto en evidencia que la leche humana es una fuente de bacterias mutualistas y potencialmente probióticas para el intestino infantil. En consecuencia, la leche humana constituye uno de los factores clave en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato. Se trata de un hallazgo relevante ya que tradicionalmente se ha considerado que la leche materna era estéril, aun a pesar de la inexistencia de trabajos científicos que avalaran tal esterilidad. Tales bacterias pueden desempeñar un papel clave en procesos tan importantes (y, posiblemente, interconectados) como la protección frente a enfermedades infecciosas, la maduración del sistema inmunitario o el desarrollo de funciones cognitivas mediante la activación del sistema vago-cerebro. El origen de gran parte de la microbiota mamaria es el intestino de la madre a través de la circulación entero-mamaria, un proceso fisiológico que tiene lugar en el último tercio del embarazo y durante la lactancia y que implica complejas relaciones entre algunas especies bacterianas presentes en el intestino y ciertas células del sistema inmunitario (particularmente las células dendríticas). Este hecho implica que se puede modular la microbiota del niño mediante la modificación de la microbiota intestinal y, en consecuencia mamaria, de la madre. Los procesos de disbiosis de la glándula mamaria conducen al desarrollo de mastitis infecciosas durante la lactancia, un problema común pero frecuentemente infravalorado.

LA MICROBIOTA MAMARIA. COMPOSICIÓN, ORIGEN Y FUNCIONES

La leche humana es un fluido biológico complejo que está específicamente diseñado para satisfacer los requerimientos nutricionales del lactante humano; además, juega un papel fundamental en la educación del sistema inmunitario infantil y confiere cierta protección frente a las enfermedades infecciosas. Estos efectos son fruto de la acción individual o sinérgica de muchas moléculas bioactivas presentes en el calostro y en la leche, incluyendo células inmunocompetentes, inmunoglobulinas, ácidos grasos, poliaminas, oligosacáridos, péptidos antimicrobianos, lisozima, lactoferrina y otras proteínas glicosiladas. Por si fuera poco, recientemente, diversos estudios han revelado que tanto el calostro como la leche son una excelente fuente de bacterias comensales, mutualistas y potencialmente probióticas. De hecho, la leche humana es uno de los factores clave en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato ya que este fluido garantiza un aporte constante de bacterias durante todo el periodo de lactancia.

Las primeras descripciones de la diversidad bacteriana en muestras de leche procedentes de mujeres sanas se basaron en el empleo de medios de cultivo y pusieron de manifiesto la presencia de diversas especies de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Weissella* o *Leuconostoc*. En consecuencia, estas bacterias no son el resultado de una mera contaminación sino que constituyen la microbiota natural específica de la glándula mamaria y, por ende, de la leche humana. Más recientemente, el empleo de métodos moleculares que no requieren el cultivo de los microorganismos (particularmente aquellas basadas en el gen que codifica la fracción 16S de rRNA) ha proporcionado una visión complementaria de la biodiversidad del microbioma mamario humano. En este contexto, se han publicado los primeros estudios del microbioma y del metagenoma de la leche humana, que han mostrado la existencia de un microbioma complejo, específico e influenciado por diversos factores.

El origen de las bacterias presentes en la leche humana es un tema de gran actualidad. Los distintos nichos eco-

lógicos del microbioma humano no son ambientes estancos sino que forman una red de comunidades interrelacionadas que experimentan un constante intercambio. Las comunidades bacterianas mamarias o de la leche no son una excepción y, lógicamente, están influenciadas por la exposición a otras poblaciones microbianas asociadas con la madre y el niño. No obstante, ninguna de las vías "clásicas" (cavidad oral del niño, piel de la madre) puede explicar la diversidad bacteriana existente en la leche humana. Globalmente, los estudios más recientes sugieren que pueden existir diversas fuentes de bacterias para la leche humana pero que, al menos una parte sustancial de las mismas, podrían proceder de la microbiota intestinal de la madre y accederían al epitelio de la glándula mamaria a través de una ruta selectiva (la ruta enteromamaria), que implica complejas interacciones entre las bacterias, las células del epitelio mamario y las células del sistema inmunitario.

La colonización bacteriana del intestino humano es un proceso complejo que se inicia, a pequeña escala, en las últimas fases del periodo fetal. Tras el nacimiento se intensifica drásticamente debido al contacto del neonato con microorganismos procedentes de las microbiotas vaginal, intestinal y/o mamaria de la madre, y del medio ambiente que le rodea. En consecuencia, diversos factores, como la composición de la microbiota materna, la edad gestacional, la forma y lugar de nacimiento, la medicación (particularmente la antibioterapia) o la alimentación, juegan papeles claves en un proceso del que dependen funciones tan importantes como la absorción de nutrientes, la formación de una barrera frente a patógenos o el desarrollo del sistema inmunitario. Las primeras semanas de vida constituyen el periodo más dinámico desde un punto de vista bacteriológico en el ecosistema gastrointestinal. En esta fase, diversas bacterias anaerobias facultativas (estreptococos, enterococos, estafilococos, bacterias lácticas, enterobacterias) colonizan y dominan el intestino infantil de los niños amamantados. La presencia de tales bacterias resulta crítica ya que son esenciales para la modulación inicial del sistema inmunitario, para el correcto funcionamiento de importantes rutas metabólicas, para la exclusión de cepas patógenas y para la creación de un ambiente reductor que permita el desarrollo posterior de bacterias anaerobias

estrictas. Por todos estos motivos, existe un gran interés por conocer el desarrollo de la microbiota del intestino infantil y su influencia sobre el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma del niño.

Indiscutiblemente, la leche materna es una fuente de cientos de filotipos bacterianos para el tracto gastrointestinal del lactante, independientemente de la fuente original de tales bacterias. Diversos estudios han demostrado la transferencia materno-infantil de cepas bacterianas pertenecientes, al menos, a los géneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium* a través de la lactancia. La exposición del lactante a ese amplio espectro de filotipos bacterianos puede ejercer efectos beneficiosos frente a enfermedades gastrointestinales y respiratorias, y reducir el riesgo de desarrollar otras enfermedades cada vez más preocupantes, como la diabetes o la obesidad.

Además, nuestra microbiota, y especialmente la que la madre puede transferir al niño en los primeros meses de vida, puede ejercer una gran influencia en sus funciones cognitivas. El desarrollo funcional del cerebro de los mamíferos es sensible tanto a factores ambientales internos como externos durante la vida perinatal. Diversos estudios epidemiológicos han indicado una asociación entre alteraciones del neurodesarrollo, como el autismo o la esquizofrenia, y ciertas infecciones durante el periodo perinatal. Recientemente, se ha confirmado que, de hecho, la microbiota "normal" representa una parte integral de las señales ambientales externas que modulan el desarrollo y la función cerebral. En este sentido, las bacterias aportadas al niño a través de la leche humana podrían ser particularmente relevantes.

En los últimos años, los problemas asociados a la difusión de bacterias resistentes a antibióticos de relevancia clínica han conducido a un renovado interés por la bacterioterapia, una práctica que hace uso de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para prevenir o tratar la colonización del hospedador por parte de bacterias potencialmente patógenas. Esta estrategia se basa en el principio de exclusión competitiva, por el que ciertas bacterias no patógenas se imponen sobre las patógenas cuando compiten por el mismo nicho ecológico.

La leche materna es el único alimento ingerido por muchos neonatos, un segmento de la población muy sensible a las enfermedades infecciosas, especialmente cuando deben permanecer ingresados en unidades de neonatología durante un tiempo prolongado. En consecuencia, el aislamiento de bacterias con propiedades beneficiosas para la salud de los niños a partir de leche humana resulta particularmente atractivo para los sectores biomédico y alimentario ya que, por su propia naturaleza, cumplen algunos de los requisitos generalmente recomendados para bacterias empleadas como probióticos humanos: (a) origen humano; (b) ingestión infantil prolongada sin efectos adversos, y (c) adaptación tanto a mucosas como a sustratos lácteos. En contraste con otras bacterias, las que se aíslan de la leche de mujeres sanas parecen estar especialmente adaptadas para interactuar en simbiosis con el organismo humano desde el mismo momento del nacimiento. Tal hallazgo abre nuevas perspectivas sobre el papel biológico de la lactancia materna.

Conviene tener en cuenta que entre las bacterias aisladas normalmente de la leche materna existen algunas especies, como *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* o *Bifidobacterium bifidum*, que se incluyen habitualmente entre las potencialmente probióticas y que disfrutan del estatus de Presunción Cualificada de Seguridad (QPS; del inglés, *Qualified Presumption of Safety*) concedido por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA; del inglés, *European Food Safety Authority*). De hecho, estudios recientes han revelado que los lactobacilos aislados de leche materna poseen un potencial probiótico similar o superior al de ciertas cepas de lactobacilos de gran difusión comercial como *L. rhamnosus* GG o *L. casei imunitass*. La reciente secuenciación del genoma de algunas de las cepas de lactobacilos, estreptococos y bifidobacterias aisladas de leche humana está proporcionando nuevas claves para entender las relaciones entre las propiedades fenotípicas y la base molecular subyacente; en el futuro, esta aproximación puede contribuir a que la selección, diseño y aplicación de bacterias probióticas se haga de una forma mucho más racional. En conclusión, la leche de mujeres sanas puede ser con-

siderada como una fuente natural de bacterias potencialmente probióticas con papeles importantes en la protección de las madres y de sus hijos frente a diversas enfermedades alérgicas, inflamatorias o infecciosas. El tratamiento de las mastitis durante la lactancia constituye un buen ejemplo de sus posibles aplicaciones terapéuticas.

MASTITIS INFECCIOSAS DURANTE LA LACTANCIA: UN PROBLEMA TAN COMÚN COMO INFRAVALORADO

En los últimos años, la lactancia materna está siendo objeto de un renovado interés en los países desarrollados debido a los beneficios que este tipo de alimentación proporciona a la pareja madre-hijo a corto, medio y largo plazo. De hecho, en plena era de la nutrigenómica, la leche humana se ha convertido en una inagotable fuente de sorpresas. Actualmente se sabe que ciertos componentes de la leche materna ejercen efectos beneficiosos a largo plazo pero únicamente cuando el individuo tiene contacto con ellos durante los primeros meses de vida. Por otra parte, todavía desconocemos la función de gran parte de los más de 100 compuestos bioactivos que contiene la leche humana y que no están representados en las fórmulas infantiles. En este sentido, la OMS recomienda la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y que, llegada esta edad, el destete se realice de forma gradual, de tal manera que la lactancia se mantenga durante un tiempo no inferior a los dos años. Estas recomendaciones son difíciles de cumplir en nuestro entorno debido a los condicionantes laborales y/o a la falta de información y apoyo.

Desde el punto de vista médico, las mastitis constituyen la principal causa de destete precoz; sin embargo, resulta sorprendente la gran escasez de estudios microbiológicos sobre mastitis humanas a pesar de que en la mayoría de los casos tienen una etiología infecciosa. A este respecto, Foxman *et al.* (2002) publicaron uno de los estudios más amplios sobre mastitis infecciosas durante la lactancia realizados hasta la fecha y, aunque revisaron hasta el más remoto factor predisponente, no investigaron los agentes etiológicos implicados en cada caso. Estos

mismos autores reconocían esa importante laguna en el conocimiento de las mastitis humanas, ya que existen pocos estudios al respecto y, los que hay, suelen estar anticuados. Por ello, reclamaron la atención del mundo científico hacia este tema debido a su fuerte impacto sanitario y social. Ante la ausencia de un diagnóstico etiológico y la frecuente prescripción de un tratamiento inadecuado, las mujeres con este problema suelen enfrentarse a un difícil dilema: (a) seguir amamantando a su hijo aguantando el dolor y el resto de síntomas lo mejor posible y, en muchos casos, ante la incompreensión de su propio pediatra, o (b) abandonar la lactancia. Parece evidente, pues, que se necesitan investigaciones sobre las mastitis infecciosas, en las que se correlacionen parámetros tan diversos como el aislamiento y recuento de las bacterias implicadas, el recuento de células somáticas, parámetros bioquímicos, inmunológicos y datos microbiológicos complementarios, que confirmen la pérdida de la diversidad bacteriana y la proliferación selectiva de una o más cepas. El establecimiento de un criterio objetivo para el diagnóstico de mastitis infecciosas y el conocimiento de las principales características de los agentes implicados representaría todo un avance que permitiría el diseño de nuevas estrategias para la prevención y tratamiento de estos problemas y contribuiría a que muchas parejas madre-niño disfrutaran plenamente de los beneficios de la lactancia materna.

¿Qué entendemos por mastitis?

Las mastitis consisten en la inflamación de uno o varios lóbulos de la glándula mamaria acompañada o no de infección. La etiología infecciosa es tan elevada que algunos autores definen directamente "mastitis" como un proceso infeccioso de la glándula mamaria que se acompaña de diversos síntomas locales y sistémicos (Lawrence y Lawrence, 2005). De hecho, cada vez resulta más evidente que las mastitis se deben a una disbiosis (o una alteración de la diversidad bacteriana) de la glándula mamaria. En la práctica, coexisten diversos términos relacionados con problemas de lactancia ("ingurgitación", "obstrucción", "retención", "induración", "estasis de leche"), que crean mucha confusión ya que, en muchos casos, se solapan o son sinónimos. Por ejemplo, las obs-

trucciones han sido tradicionalmente consideradas como factores que predisponen a la mastitis cuando realmente, constituyen manifestaciones de la propia mastitis, como veremos más adelante. Las mastitis se han clasificado tradicionalmente en diferentes subgrupos dependiendo de diversos criterios, tales como su relación o no con la lactancia (lactacionales/puerperales o no lactacionales), su curso (agudas, subagudas, crónicas, recurrentes...) o la presencia o no de síntomas clínicos (clínicas o subclínicas). En cualquier caso, conviene matizar que aquí se van a considerar las mastitis eminentemente relacionadas con la lactancia, dejando a un margen otro tipo de procesos inflamatorios, como aquellos asociados con el cáncer de mama.

En general, se pueden distinguir diversos tipos de mastitis infecciosas durante la lactancia, que difieren en su etiología, patogenia, sintomatología y tratamiento. Además, dentro de cada tipo, los casos pueden oscilar desde leves a muy severos dependiendo de diversos factores, como concentración bacteriana, las glándulas afectadas, el estado inmunitario de la mujer afectada, la capacidad de succión del niño, etc. Los tres tipos son los siguientes:

- **Mastitis agudas:** cuadros caracterizados por una intensa inflamación local (dolor, enrojecimiento, tumefacción, induración), acompañada de ingurgitación y de síntomas sistémicos similares a los de la gripe: fiebre (que puede ser muy elevada), escalofríos, dolores musculares y articulares, malestar general e, incluso, náuseas y vómitos. En ocasiones, los ganglios axilares están inflamados aunque a veces este signo se confunde con la inflamación de la extensión axilar de una de las glándulas mamarias. Se trata de las típicas mastitis “de libro”, ya que son las más evidentes desde un punto de vista clínico pero, sin embargo, son las más infrecuentes, representando –en el mejor de los casos– un 10-15% de los casos totales de mastitis.
- **Mastitis subagudas:** cuadros caracterizados por una inflamación local (dolor, induración) con ingurgitación pero, en general, sin la aparición de zonas de enrojecimiento en el pecho. Normalmente no hay

síntomas sistémicos o son muy leves. Son muy infravalorados e infradiagnosticados a pesar de que representan la mayor parte de los casos de mastitis y de que pueden provocar síntomas locales intensos.

- **Mastitis subclínicas:** se trata de cuadros causados generalmente por las mismas especies que las subagudas pero que no han alcanzado concentraciones que lleguen a superar el umbral del dolor. La etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento son similares a los de las mastitis subagudas. Se caracterizan por una falsa sensación de poca producción de leche (que, en general, también sucede en los otros tipos de mastitis) y suelen corresponder con comentarios habituales del tipo “mi leche no alimenta al niño”, “no tengo suficiente leche”, “mi leche no es nutritiva”... En la gran mayoría de los casos ni la producción de leche está comprometida ni la composición nutricional es inadecuada; simplemente, la formación de densas biopelículas bacterianas en el interior de los conductos galactóforos impide su correcta secreción.

Si no se tratan adecuadamente, todas las mastitis pueden devenir en cuadros recurrentes y, en el caso de las mastitis subagudas, pueden convertirse en mastitis crónicas. Por otra parte, el tratamiento incompleto de una mastitis aguda puede conducir a una mastitis subaguda, tal y como se detallará al hablar de los tratamientos.

Por otra parte, en algunas monografías ampliamente difundidas se indica que las mastitis se pueden diferenciar de otros problemas mamarios por ser unilaterales; sin embargo, este criterio no es válido para el diagnóstico diferencial ya que las mastitis infecciosas pueden ser unilaterales o bilaterales y, en ambos casos, afectar a una o más unidades glandulares de cada pecho. Incluso una mastitis inicialmente unilateral puede derivar en un problema bilateral. En cualquier caso, y aunque la mujer refiera dolor únicamente en un pecho, siempre es aconsejable realizar un análisis microbiológico de la leche de ambos pechos.

Tanto las mastitis agudas como las subagudas pueden ir acompañadas o no de grietas o heridas en la areola

mamaria o pezón. Las grietas se suelen asociar a posturas inadecuadas durante la toma o a problemas anatómicos en el niño, como la anquiloglosia. Son aspectos que indudablemente se deben revisar ante dicho problema pero no hay que descartar la implicación de las propias bacterias causantes de las mastitis en su etiopatogenia; en este sentido, todas las especies de estafilococos que causan mastitis son epidermofíticas *per se* cuando se encuentran en concentraciones demasiado elevadas en las glándulas de Montgomery.

A los tres tipos más frecuentes de mastitis lactacionales, hay que añadir un cuarto tipo, afortunadamente menos frecuente: las **mastitis granulomatosas**. Se trata de inflamaciones benignas de la glándula mamaria poco frecuentes pero cuyo diagnóstico suele crear confusión. Generalmente afectan a mujeres en edad fértil, algunos meses después de haber tenido un hijo. Habitualmente es un proceso unilateral que se manifiesta por una o más masas inflamatorias dolorosas, de consistencia firme y, a veces, con inflamación cutánea que casi siempre se ubica fuera de la areola mamaria y que pueden evolucionar hacia la formación de úlceras, abscesos, la fistulización y/o supuraciones crónicas. En este sentido, poseen un gran potencial para la deformación morfológica del pecho afectado. Al examinar las zonas inflamadas (bien externamente o bien mediante técnicas de imagen), estas se asemejan mucho a las que se observan en mujeres con carcinoma de mama. Por ello, inicialmente se suele sospechar de cáncer o, alternativamente, de tuberculosis. Una vez que los análisis histopatológicos (imprescindibles para el diagnóstico diferencial) confirman que no se trata de ninguna de esas dos enfermedades, se suelen clasificar como mastitis granulomatosa, mastitis granulomatosa idiopática, mastitis lobular granulomatosa o lobulitis granulomatosa de "etiología incierta". Histológicamente, las lesiones se caracterizan por una lobulitis crónica, necrotizante, no caseificante, con formación de granulomas. Los granulomas tienen una apariencia muy característica: una capa externa de histiocitos epitelioides que rodea a una colección de polimorfonucleares neutrófilos. A su vez, los polimorfonucleares neutrófilos se disponen alrededor de un espacio central aparentemente vacío, constituido por lípidos disueltos, motivo por el que también reciben el nombre de lipogranulomas supurati-

vos. Hasta hace apenas unos años, la etiología de estos procesos era desconocida, Actualmente, se sabe que la mayoría de estas estructuras están causadas por bacterias del género *Corynebacterium*. De hecho, el estudio más detallado de estos granulomas ha permitido observar la presencia de estas bacterias dentro de los espacios vacíos rodeados por los neutrófilos. Este tipo particular de mastitis infecciosas se tratará con más detalle en el siguiente apartado.

Agentes etiológicos causantes de mastitis infecciosas

Los principales agentes etiológicos de mastitis infecciosas pertenecen a dos géneros (*Staphylococcus* y *Streptococcus*) que, en los últimos años, han estado sometidos a cambios taxonómicos que han implicado la identificación de nuevas especies, la reclasificación de otras e incluso la creación de nuevos géneros. Los estafilococos son, con diferencia, las bacterias implicadas en un mayor porcentaje de casos. Entre ellos, *Staphylococcus aureus* ha sido considerada tradicionalmente como el prototipo de especie causante de mastitis. Esta especie suele ser responsable de las mastitis agudas que cursan con una sintomatología muy evidente, tanto al nivel local como al sistémico.

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que los estafilococos coagulasa-negativos, con *Staphylococcus epidermidis* a la cabeza, causan mastitis subagudas y, de hecho, constituyen constituir la primera causa de mastitis en términos cuantitativos. Este hecho se ha observado reiteradamente en mastitis porcinas, caninas, bovinas, ovinas y caprinas y la situación parece similar en las mastitis humanas. El análisis del genoma completo de algunas cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* de origen humano concuerda con su implicación en los distintos cuadros de mastitis. La primera especie está especialmente capacitada para causar infecciones agudas mientras que las propiedades de la segunda están más vinculadas con infecciones crónicas, insidiosas y/o recurrentes. Probablemente, *S. epidermidis* requiere un hospedador pre-dispuesto para transformarse de habitante comensal del cuerpo humano en agente infeccioso. Las cepas de es-

tafilococos implicadas en mastitis suelen compartir diversas propiedades: capacidad para formar *biofilms* en los epitelios, resistencia a antibióticos y mecanismos de evasión de la respuesta del sistema inmunitario.

El segundo grupo bacteriano implicado en estos procesos infecciosos es el de los estreptococos, ya que o bien solos o en compañía de estafilococos o corynebacterias, se encuentran en, al menos, un 10-35% de los cuadros de mastitis. El papel de los estreptococos en las mastitis humanas debería ser cuidadosamente reevaluado. En algunos textos se indica que la especie estreptocócica que se aísla con más frecuencia en casos humanos es *Streptococcus agalactiae*, tal y como sucede también en las mastitis bovinas. Sin embargo, la práctica indica que la presencia de tales especies en mastitis humanas es rara y que, por el contrario, es más frecuente la de especies del grupo viridans, como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius* e, incluso, *Streptococcus pneumoniae*. Todas ellas suelen estar implicadas en casos de mastitis y es muy posible que en el pasado algunas cepas de estas especies se hayan identificado incorrectamente como *Streptococcus agalactiae*.

Las corynebacterias (*Corynebacterium kroppenstedti*, *C. tuberculostearicum*, *C. amycolatum*) representan el tercer grupo mayoritario como causa de mastitis, tanto subagudas como granulomatosas y, en ambos, casos con tendencia a las recurrencias, a la cronificación y a los procesos supurativos. Al igual que sucede con los estafilococos coagulasa-negativos, muchas corynebacterias forman parte de la microbiota normal de la piel y de las mucosas humanas por lo que, en ocasiones, es difícil distinguir entre colonización e infección cuando se aíslan a partir de una lesión o de un material biológico. Sin embargo, su presencia asociada con neutrófilos polimorfonucleares en una muestra clínica recogida de forma higiénica muestra claramente su implicación como agente causal. Una evidencia más fuerte aún es el hecho de que, en estos casos, las corynebacterias se encuentran en preparaciones histológicas de tejido mamario profundo, rodeadas por una reacción inflamatoria granulomatosa. En los últimos años, diversos autores han mostrado que las corynebacterias son el agente etiológico de la mayor parte de las mastitis granulomatosas que anteriormente se habían considerado como de "etiología desconocida".

Patogenia y sintomatología

Mastitis agudas

Las mastitis agudas se deben, en la inmensa mayoría de los casos, a la presencia de *Staphylococcus aureus* en la glándula mamaria. Esta especie, a diferencia de otras del mismo género, no suele estar presente en la glándula mamaria en condiciones fisiológicas; sin embargo, muchas personas son portadoras (sintomáticas o asintomáticas) en las mucosas del tracto nasofaríngeo, digestivo o genitourinario, desde donde pueden colonizar la glándula mamaria durante la lactancia. Una vez allí, pueden proliferar y sintetizar toxinas que provocan una gran inflamación del tejido mamario, dando lugar a los aparatosos síntomas locales. Además, pueden provocar una importante ingurgitación del pecho a través de la creación de espesas biopelículas en los conductos galactóforos, tal y como se detallará al hablar de las mastitis subagudas. Teniendo en cuenta la gran vascularización de la glándula mamaria durante la lactancia, una parte importante de las toxinas se absorbe, pasa a la circulación sistémica y provoca un cuadro muy semejante al de la gripe. En un pequeño porcentaje de casos, el tejido mamario reacciona tratando de aislar a las bacterias causantes de la mastitis en una cápsula de tejido conjuntivo, lo que conduce a la formación de abscesos.

Mastitis subagudas

Estos casos no son los "de libro" pero son los más frecuentes y los que, a la postre, causan más destetes no deseados y, en consecuencia, merecen una atención especial. En muchas ocasiones, el síntoma dominante es un dolor más o menos intenso, típicamente en forma de "pinchazos" (referido en muchas ocasiones como "cristales"; "agujas"...), con calambres ocasionales (que pueden llegar a ser muy intensos y reflejarse en la espalda o el brazo) y, a veces, sensación de quemazón. El hecho de que no se suelen acompañar de enrojecimiento local ni de síntomas generales (como la fiebre) confunde frecuentemente el diagnóstico y provoca que se trate de un problema tan infravalorado como infradiagnosticado (y no nos cansaremos de repetirlo).

En este caso, el problema se debe a un sobrecrecimiento de ciertas especies de estafilococos coagulasa-negativos (*Staphylococcus epidermidis*), estreptococos de los grupos viridans/mitis (como *Streptococcus mitis* o *Streptococcus salivarius*) y algunas especies del género *Corynebacterium*. Todas ellas, a diferencia de *S. aureus*, son habituales en la glándula mamaria durante la lactancia pero a concentraciones muy moderadas ($<10^3$ ufc/ml). De hecho, a tales concentraciones juegan papeles muy beneficiosos para el niño sin suponer ningún problema para la madre. A esas concentraciones, estas bacterias se disponen formando una película fina en los bordes internos de los conductos, permitiendo un flujo completamente normal de leche. La presión de la leche al salir hace que algunas de estas bacterias se pongan en suspensión en este fluido. Son, precisamente, las bacterias que se transfieren de la madre al hijo y las que se pueden detectar en un cultivo.

No obstante, hay ciertos factores que hacen que puedan crecer a concentraciones muy por encima de las fisiológicas y conduzcan a una mastitis subaguda. A diferencia de *S. aureus*, las especies implicadas en estos casos no sintetizan toxinas por lo que no pueden provocar ni un cuadro local agudo ni síntomas sistémicos. En este caso, el dolor se debe a que las bacterias, al sobrecrecer, forman densas películas biológicas ("biofilms") en el interior de los conductos galactóforos, que se disponen en forma de capas concéntricas. Este hecho conduce, por una parte, a la inflamación del epitelio mamario (al estar soportando una densidad bacteriana mucho mayor de lo normal) y, por otra, a que la leche tenga que pasar por un conducto cuya luz es cada vez más estrecha; al pasar por un lugar cada vez más estrecho, la leche (como cualquier otro fluido) ejerce una presión cada vez mayor. Esa mayor presión se ejerce sobre un epitelio que está inflamado, de tal manera que cuando la leche pasa por ese conducto origina un dolor intenso en forma de "pinchazos" y calambres.

Los conductos galactóforos tienen unas pocas micras de diámetro, de tal manera que puede llegar un momento en el que el número de capas bacterianas que se han formado de forma concéntrica los obturen por completo; en consecuencia, se produce una ingurgitación o re-

tención de leche que empeora los síntomas locales (dolor; endurecimientos focales). Es frecuente que este hecho proporcione a la madre la falsa sensación de que la producción de leche ha disminuido; sin embargo, en estos casos, no está afectada la producción sino la secreción: una parte importante de la leche que se produce no se secreta sino que se retiene y se reabsorbe, lo que afecta sensiblemente al caudal que se eyecta al exterior. Muchas veces, la disminución de caudal es perceptible a simple vista ya que la leche en vez de salir simultáneamente por varios orificios del pezón y a presión, acaba saliendo por uno o dos orificios y escurriendo o en forma de goteo.

La disminución del caudal de leche tiene dos efectos sobre el niño: (a) que las tomas sean más largas y/o más frecuentes; y (b) que el niño tenga dos fases de comportamiento durante las mismas; unas fases en las que el niño está a gusto, tranquilo, relajado..., pero otras en las que está enfadado y hace un amamantamiento más agresivo, tirando bruscamente del pezón y haciendo unos movimientos muy característicos con la cabeza. Para cualquier lactante (y en mayor medida cuanto menor es su edad), el esfuerzo de succión supone una demanda física importante; es de suponer que, si el lactante no consigue la recompensa que espera de ese esfuerzo (un caudal continuo y generoso), tendrá una sensación de impotencia o de frustración que determinará ese comportamiento tan frecuente en las mastitis. El hecho de que el niño tenga que estar más tiempo en un pecho inflamado unido a que, en ciertas fases, tenga un amamantamiento más agresivo hacen que la glándula mamaria se siga inflamando y determina uno de los dos círculos viciosos característicos de las mastitis. No es de extrañar, por tanto, que en tales circunstancias las mujeres tengan momentos (incluso dentro de un mismo día) en los que se encuentren mejor y otros en los que el dolor se intensifique.

En ocasiones, cuando estas obstrucciones ocurren en los propios orificios del pezón, se forman unas estructuras características, integradas por una matriz de calcio recubierta de bacterias, conocidas como "ampollas de leche" o "perlas de leche". Conviene recordar que el calcio es un elemento que fomenta la formación de *biofilms* y,

obviamente, la presencia de este catión en leche es tan inevitable como imprescindible para el correcto desarrollo del niño.

Mastitis granulomatosas

Corynebacterium kroppenstedtii es la principal causa de mastitis granulomatosas. Esta especie fue descrita, por primera vez, a partir de un aislado obtenido del esputo de una mujer con una infección respiratoria y se caracteriza por la ausencia de ácido micólico en su pared celular y la producción de una neuraminidasa que podría actuar como factor de virulencia. Se diferencia de otras corynebacterias por su carácter lipofílico, una propiedad que parece particularmente relevante en la patogenia de este tipo de mastitis. Su lipofilia le permite crecer firmemente adherida a los glóbulos de grasa y le proporciona acceso a una abundantísima fuente exógena de ácidos grasos. No es de extrañar que, en las preparaciones histológicas, esta especie se encuentre localizada en las vacuolas centrales que contienen lípidos.

El hecho de que estas bacterias afecten especialmente a mujeres en edad fértil, entre algunos meses y pocos años después de haber tenido un hijo, sugiere que su sobrecrecimiento puede estar estrechamente ligado a la gran disponibilidad de ácidos grasos durante la lactancia. Dado que los granulomas se desarrollan lentamente es perfectamente posible que el cuadro aparezca incluso meses después de que haya finalizado la lactancia.

Diagnóstico de las mastitis

La mastitis humana constituye un problema tan infravalorado como infradiagnosticado. Este hecho se debe, por una parte, a que únicamente se suelen considerar como tales los casos agudos que cursan con enrojecimiento del pecho y fiebre elevada. Por otra, a que los casos en los que se realiza un cultivo de leche son verdaderamente excepcionales y, cuando se hacen, la recogida de la muestra y/o la interpretación de los resultados suele ser errónea. En tales circunstancias, el diagnóstico de "mastitis" se suele basar en la inspección visual del pecho, lo que no solo excluye a la mayoría de los casos sino que

fomenta falsas creencias, como el mito de las candidas (el popular "tiene hongos"). En consecuencia, la posibilidad de un error en el diagnóstico es muy elevada.

Obviamente, el análisis microbiológico (o cultivo) de la leche es el único medio posible de obtener un diagnóstico etiológico de mastitis. En principio puede parecer simple pero en la práctica no es una tarea sencilla debido a la falta de tradición en el análisis de leche humana como medio para el diagnóstico de las mastitis humanas. Este hecho es responsable de la ausencia de protocolos estandarizados para la recogida de este tipo de muestras y de criterios para la interpretación de los resultados. La recogida y conservación de la muestra tiene una importancia crucial para que el diagnóstico sea correcto. En este sentido, recientemente se ha propuesto un protocolo para la recolección de muestras de leche humana destinadas a análisis microbiológico y para la interpretación de los resultados.

Pero el cultivo de leche no solo es esencial para el diagnóstico etiológico de una mastitis sino que suele ser clave para el éxito del abordaje terapéutico. Habitualmente, el tratamiento de las mastitis se instaura de forma empírica y suele consistir en la prescripción de cloxacilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, mupirocina o eritromicina. Desafortunadamente, un porcentaje cada vez más elevado de cepas implicadas en mastitis son resistentes a estos antibióticos, una situación que se ha descrito previamente para las cepas asociadas con mastitis bovina. Por este motivo, una parte de las mastitis tratadas con antibióticos derivan en una infección crónica o recurrente. Además, en los cultivos de leche es frecuente aislar dos o más especies implicadas en un mismo caso de mastitis y, si todas ellas no son sensibles al antibiótico elegido, se puede eliminar a uno de los agentes causales pero fomentar el crecimiento de la bacteria resistente. En conclusión, el tratamiento de las mastitis infecciosas debería instaurarse tras un análisis microbiológico que determine el agente causal y su sensibilidad a los antibióticos.

Ante la ausencia de un diagnóstico etiológico y la frecuente prescripción de un tratamiento inadecuado, las

mujeres con este problema suelen enfrentarse a un difícil dilema: (1) seguir amamantando a su hijo aguantando el dolor y el resto de síntomas lo mejor posible y, en algunos casos, ante la incomprensión de su propio entorno médico y/o familiar; o (2) abandonar la lactancia. Sin embargo, un número creciente de mujeres lactantes que se encuentran ante este problema exigen una tercera vía: un correcto diagnóstico y un tratamiento acorde a su caso particular. En este contexto, la implantación sistematizada de los cultivos de leche en los servicios de microbiología de los hospitales puede ofrecer una solución para un buen porcentaje de casos. Este hecho no es caprichoso ya que la lactancia materna está siendo objeto de un renovado interés en los países desarrollados debido a los beneficios que proporciona a la pareja madre-hijo a corto, medio y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

- Arroyo R, Mediano P, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, Marín M, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2011;69:276-81.
- Carrera M, Arroyo R, Mediano P, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM. Lactancia materna y mastitis. Tratamiento empírico basado en la sintomatología y los agentes etiológicos. *Acta Pediatr Esp.* 2012;70:255-61.
- Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011;16(4):339-56.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I). *Acta Pediatr Esp.* 2009;67:77-84.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Herrero E, del Campo R, Marín M, et al. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009;9:82.
- Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis. El lado oscuro de la lactancia. Microbiota mamaria: de la fisiología a las mastitis. Madrid: Probisearch; 2013. [Fecha de acceso 21 dic 2013]. Disponible en http://www.probisearch.com/?page_id=2931
- Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69:1-10.
- Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;155:103-14.
- Hale TW, Bateman TL, Finkelman MA, Berens PD. The absence of *Candida albicans* in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis. *Breastfeed Med.* 2009;4:57-61.
- Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UME, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6:e21313.
- Jiménez E, Delgado S, Maldonado A, Arroyo R, Albújar M, García N, et al. *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiol.* 2008;8:143.
- Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74:4650-5.
- Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (II). *Acta Pediatr Esp.* 2009;67:125-32.
- Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143:754-8.

- Fernández L, Boza J, Jiménez E, Marín ML, Jiménez J, Olivares M, et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends Food Sci Technol.* 2004;15:121-7.
- Martín V, Maldonado A, Fernández L, Rodríguez JM, Connor RI. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by lactic acid bacteria from human breastmilk. *Breastfeeding Med.* 2010;5:153-8.
- Martín V, Maldonado A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Del Campo R, Fernández L, et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Human Lact.* 2012;28:36-44.
- Moazzez A, Kelso RL, Towfigh S, Sohn H, Berne TV, Mason RJ. Breast abscess bacteriologic features in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemics. *Arch Surg.* 2007;142:881-4.
- OMS. Mastitis: causes and management. Geneva: WHO; 2000. [Fecha de acceso: 21 dic 2013]. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.13_spa.pdf
- Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1434-40.
- Reddy P, Qi C, Zembower T, Noskin GA, Bolon M. Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:298-301.
- Stafford I, Hernandez J, Laibl V, Sheffield J, Roberts S, Wendel G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol.* 2008;112:533-7.