

Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (II)

E. Jiménez, S. Delgado, R. Arroyo, L. Fernández, J.M. Rodríguez

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid

Resumen

En esta parte del estudio se discuten dos de los principales factores que predisponen al desarrollo de mastitis infecciosas: las interacciones entre el sistema inmunitario del hospedador y la cepa bacteriana implicada y el uso de antibióticos sin una base racional. En algunas mujeres, la respuesta inmunitaria es insuficiente para impedir una infección intramamaria. En otras ocasiones, los estafilococos alteran completamente la respuesta inmunitaria normal mediante la producción de superantígenos. Además, algunas cepas bacterianas podrían eludir el sistema inmunitario mediante un mimetismo molecular con el hospedador. El segundo factor predisponente es el uso de ciertos antibióticos durante el último tercio del embarazo, el parto y/o la lactancia. Un pequeño porcentaje de los estafilococos y estreptococos que colonizan la glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia son resistentes a antibióticos. Al aplicar un antibiótico inadecuado, se seleccionan las cepas resistentes, que crecen sin competencia y alcanzan concentraciones muy superiores a las normales, lo que puede provocar una mastitis infecciosa. Seguidamente, se describe el procedimiento de obtención de muestras de leche para su análisis microbiológico, y se relacionan algunos aspectos que deben considerarse para el diagnóstico diferencial. Finalmente, se tratan diversas aproximaciones terapéuticas, desde los antibióticos y antiinflamatorios hasta el interés actual por nuevas estrategias, como las basadas en probióticos y bacteriocinas.

Palabras clave

Mastitis, leche humana, estafilococos, estreptococos, antibióticos, probióticos, bacteriocinas

Factores predisponentes

Tradicionalmente se han propuesto diversos factores que pueden favorecer el desarrollo de una mastitis infecciosa¹. Sin embargo, en la actualidad sabemos que hay dos que destacan por su importancia: a) la respuesta del sistema inmunitario del hospedador y su interacción con la cepa bacteriana que causa la infección, y b) la administración de antibióticos sin una base racional.

En el primer caso, conviene tener en cuenta que, para el sistema inmunitario, el control de las infecciones intramamarias re-

Abstract

Title: Infectious mastitis during lactation: an underrated condition (II)

In this part, two of the factors that may favor the development of infectious mastitis are highlighted: the interactions between the immune system of the host and the mastitis-causing bacterial strain and the use of antibiotics without a rational basis. In some women, the immune response is insufficient to avoid an intramammary infection. On other occasions, staphylococci may alter the normal immune response by means of the production of superantigens. Moreover, some bacterial strains could evade the immune system through molecular mimetics with the host. The second predisposing factor is the use of certain antibiotics during the last trimester of pregnancy, labor and/or lactation. A small percentage of the staphylococci and streptococci that colonize the mammary gland during pregnancy and lactation are resistant to antibiotics. When inadequate antibiotic therapy is applied, resistant strains are selected that grow without competition and reach abnormally high concentrations, a process that leads to infectious mastitis. Subsequently, the procedure for obtaining milk samples for microbiological analysis is described and other conditions that should be taken into account for the differential diagnosis are discussed. Finally, a variety of therapeutic options are presented, from antibiotics and anti-inflammatory agents to probiotics and bacteriocins.

Keywords

Mastitis, human milk, staphylococci, streptococci, antibiotics, probiotics, bacteriocins

sulta bastante más complicado que el de otro tipo de infecciones; por una parte, la leche tiene un efecto diluyente sobre los factores inmunitarios reclutados por el tejido mamario y, por otra, la grasa y las caseínas de este fluido biológico ejercen un efecto bloqueador sobre estos mismos factores. Para evitar tales efectos, el suministro de efectores inmunológicos a la glándula mamaria debe ser continuo y en una cantidad mucho más elevada que la necesaria para la protección de otros tejidos u órganos². Algunas de las bacterias causantes de mastitis pueden doblar su población cada 30-40 minutos, por lo que se requiere un reclutamiento muy rápido de neutrófilos sanguíneos y anti-

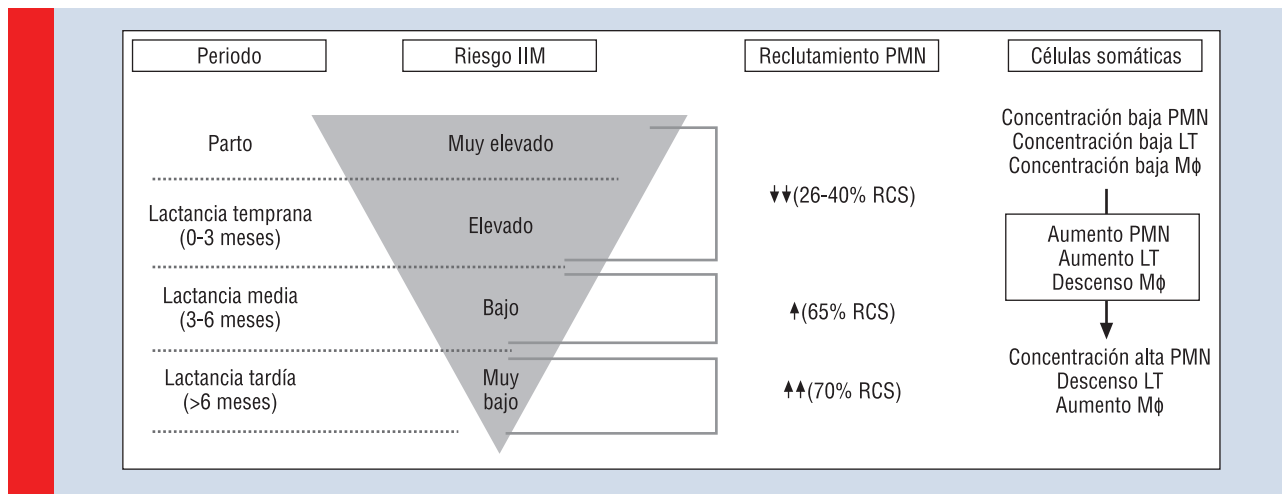


Figura 1. Riesgo de infección intramamaria (IIM) durante la lactancia en función de la capacidad de reclutamiento de neutrófilos (PMN) de la glándula mamaria. LT: linfocitos T; Mφ: macrófagos; RCS: recuento de células somáticas

cuerpos opsonizantes (especialmente de la subclase IgG₂) durante las primeras 12-18 horas postinfección. En tales casos, el tráfico de neutrófilos circulantes hacia el tejido extravascular es tan rápido, que la vida media de estos leucocitos en la sangre es de sólo 4-10 horas³. Lamentablemente, no siempre se puede mantener dicho ritmo y, de hecho, se ha observado una fuerte relación inversa entre la capacidad de reclutamiento de neutrófilos de la glándula mamaria y el desarrollo de una infección intramamaria (figura 1). Por tanto, el correcto funcionamiento del sistema neutrófilos/anticuerpos opsonizantes es crítico para la prevención o la minimización de los síntomas locales y sistémicos de infección⁴ (figura 2). La población de linfocitos y macrófagos residentes en la glándula mamaria desempeñan un papel muy importante en el mantenimiento del citado sistema.

En ocasiones, las cepas de *Staphylococcus aureus* implicados en estos casos pueden alterar completamente la respuesta inmunitaria normal mediante la producción de superantígenos, tal como se ha comentado anteriormente. Además, algunas cepas bacterianas causantes de mastitis podrían tener otro mecanismo para evadir al sistema inmunitario: mimetizarse con el hospedador. Es decir, tendrían capacidad para «copiar» ciertas secuencias que forman parte de los antígenos del hospedador y, más concretamente, de los antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen* [HLA])⁵. Esta hipótesis tendrá que ser confirmada en el futuro, pero ya se han descrito relaciones entre infecciones estafilocócicas y estreptocócicas con ciertos HLA^{6,7}, incluido un caso de artritis reactiva y cardiopatía secundarias a una infección por *S. epidermidis* con positividad para HLA B27⁸.

El segundo factor predisponente es el uso indiscriminado de antibióticos durante el último tercio del embarazo, el parto y/o la lactancia. La glándula mamaria se coloniza con bacterias (estafilococos, estreptococos, bacterias lácticas, bifidobacterias, etc.) procedentes del intestino materno durante el último

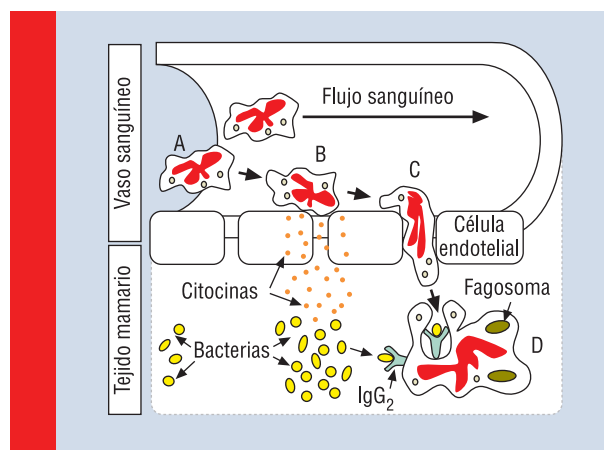


Figura 2. Papel de los neutrófilos en la prevención de las mastitis infecciosas. Los neutrófilos vigilan la existencia de cualquier signo de infección mediante la circulación por los márgenes de los endotelios de los vasos sanguíneos (A). En condiciones fisiológicas toleran una pequeña concentración de bacterias, pero cuando detectan signos bioquímicos de infección (citocinas, quimiocinas) (B), se activan y migran al foco infeccioso (C). Paralelamente, se activa su capacidad para la fagocitosis del agente infeccioso (D), internalizándolo en vesículas llamadas fagosomas, donde es destruido

tercio del embarazo⁹. Entre ellas, un pequeño porcentaje de estafilococos poseen genes de resistencia a antibióticos, especialmente frente a betalactámicos. Al aplicar el antibiótico, se genera una disbiosis de la microbiota mamaria, de tal manera que desaparecen las bacterias sensibles pero se seleccionan las resistentes, que crecen sin competencia y alcanzan concentraciones muy superiores a las normales, lo que conduce a una mastitis infecciosa.

El número de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina aisladas de casos de mastitis ha aumentado espectacularmente en los últimos años¹⁰. Paralelamente, se ha observado un notable aumento del porcentaje de mastitis asociadas a antibioterapia, que se suelen caracterizar por una presentación mucho más precoz que las mastitis infecciosas «tradicionales», y los primeros síntomas pueden aparecer incluso entre el primer y el séptimo día posparto. Posiblemente, una de las principales causas de este aumento es el uso inadecuado del protocolo para la prevención de las sepsis neonatales por estreptococos del grupo B (EGB). Los EGB constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal y, por ello, se toma una muestra de exudado vaginal entre las semanas 35 y 37 de gestación para su cultivo, con el fin de detectar la presencia de estas bacterias. En caso positivo, se administra un antibiótico (habitualmente penicilina G) por vía intravenosa durante el parto. Este protocolo ha sido eficaz para reducir la tasa de sepsis, desde 1,8 hasta 0,4-0,6 casos por 1.000 neonatos¹¹. Sin embargo, la aplicación de esta profilaxis de forma indiscriminada debería ser objeto de una revisión crítica.

Los EGB forman parte de la microbiota fisiológica del tracto intestinal y/o vaginal del 4-40% de las mujeres¹²⁻¹⁴. A pesar de que la tasa de transmisión de madres a hijos puede ser de hasta un 75%, sólo el 1-2% de los niños nacidos de mujeres EGB-positivas (que no reciben profilaxis) desarrollan sepsis¹⁵. Por este motivo, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda que el tratamiento antibiótico se administre únicamente a mujeres EGB-positivas que presenten los siguientes factores de riesgo: parto prematuro (<37 semanas), rotura prematura o prolongada (>18 h) de membranas, fiebre intraparto superior a 38 °C, bacteriuria por EGB y/o haber tenido previamente un hijo que desarrolló una sepsis por EGB. Obviamente, se trata de una propuesta lógica hasta que se consiga una vacuna eficaz.

Lamentablemente, estamos asistiendo a menudo a casos de mastitis por estafilococos resistentes a la penicilina G en mujeres que habían recibido antibioticoterapia intraparto a pesar de que no presentaban ninguno de esos factores de riesgo. En algunos casos, se había confundido un pequeño aumento de la temperatura como consecuencia de la anestesia epidural con fiebre de origen infeccioso. Resulta paradójico que, mientras que las autoridades sanitarias nos están advirtiendo de los riesgos del abuso de antibióticos a través de la prensa y la televisión, estemos administrando antibióticos a un 20-25% de neonatos. Conviene considerar que el intestino del feto a término no es estéril y que ya contiene pequeñas concentraciones de estafilococos, estreptococos, bacterias lácticas y bifidobacterias, entre otras bacterias¹⁶. Por tanto, también se somete a estas bacterias a un proceso de selección entre las resistentes al antibiótico aplicado y a otros afines. En los últimos años ya se han anunciado los primeros efectos secundarios de la profilaxis: una mayor tasa de enfermedades alérgicas y una mayor dificultad para el tratamiento de infecciones. Por otra parte, resulta evidente que el tratamiento de mujeres EGB-positivas ha conducido a una no-

table reducción de la tasa de sepsis por estas bacterias, pero no a su desaparición. De hecho, se está observando un preocupante incremento en las poblaciones de EGB resistentes a la penicilina G en particular, y a los betalactámicos en general, debido a una mutación *pbp2x*^{17,18}.

En conclusión, no se trata de desproteger a los niños que pueden estar en riesgo, sino de identificar los marcadores que eviten que la protección de un niño conlleve la aplicación sistemática de un protocolo que podría perjudicar innecesariamente a otros 999 y/o a sus madres. Por reducción al absurdo, se podría recomendar que ninguna mujer amamantara a su hijo como medida profiláctica frente a la sepsis neonatal ya que, aunque muy ocasionalmente, se ha observado que la leche humana puede servir de vehículo para cepas de EGB, *S. aureus* o *Salmonella* que han provocado sepsis neonatales¹⁹⁻²¹. Obviamente, el daño que tal medida provocaría en la Salud Pública sería infinitamente mayor que el beneficio que proporciona. Desafortunadamente, el riesgo cero no existe.

Toma de muestras

La recogida de muestras de leche destinadas a un análisis microbiológico se debe efectuar mediante expresión manual en un envase estéril; la única precaución previa que cabe considerar es el lavado de las manos con agua caliente y jabón/detergente, y un secado con una toalla limpia o con una toallita de un solo uso. Para este tipo de análisis es suficiente con una muestra de 1 mL. El hecho de descartar o no las primeras gotas no parece afectar al resultado del análisis. La leche se debe analizar en los primeros 30-45 minutos tras su obtención. Si no es posible, se debe mantener en refrigeración (<6 °C) durante un máximo de 24 horas o en congelación a una temperatura igual o inferior a -20 °C, sin que se rompa la cadena de frío. De otro modo, podrían proliferar las bacterias y dar lugar a un resultado falso.

Por otra parte, tiene que descartarse el uso de bombas extractoras, ya que la mayoría de ellas (o de sus accesorios) no son esterilizables, y muchas bacterias pueden persistir tras la aplicación de los protocolos de limpieza recomendados por los fabricantes^{22,23}. La contaminación de la leche durante el bombeo hace que la concentración bacteriana aumente considerablemente, sobre todo en relación con las enterobacterias²⁴, que suelen estar ausentes o presentes en bajas concentraciones en la leche humana. Conviene recordar que el agua potable con la que se limpian o aclaran las bombas puede contener cantidades relativamente elevadas de coniformes (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.).

En un caso reciente, que puede resultar ilustrativo, a una mujer se le diagnosticó una mastitis por *Klebsiella*, ya que en el laboratorio de microbiología del hospital de referencia se encontró una gran concentración de una cepa de este género en la muestra analizada. Como la cepa era sensible a amoxicilina/ácido clavulánico, se prescribió este tratamiento. Ante la ineficacia del tratamiento, se remitieron muestras a nuestro

laboratorio donde observamos que realmente el agente causal era una cepa de *S. epidermidis* resistente a betalactámicos (incluidas las combinaciones con ácido clavulánico). La cepa de *S. epidermidis* también había sido detectada en el hospital, pero se desestimó como agente causal por ser saprófita. La *Klebsiella* se aisló del equipo de bombeo, pero no de la leche obtenida por expresión manual. El tratamiento con un antibiótico al que era sensible el estafilococo condujo a la desaparición de la mastitis.

Diagnóstico diferencial

A toda mujer lactante que presente dolor en el pecho, acompañado o no de otros síntomas, se le debería recoger una muestra de leche lo antes posible para confirmar o descartar una mastitis infecciosa. La instauración sistemática de este tipo de análisis facilitaría un tratamiento más racional y eficaz. Además, ciertos signos pueden servir para descartar otros problemas que pueden cursar con dolor en el pecho/pezón.

Cuando una mujer refiere dolor al amamantar, con o sin presencia de grietas, se suele valorar si la postura del niño al pecho es la correcta o si éste presenta algún tipo de problema (frenillo corto, micrognatia, macrognatia, reflejo hipertónico de lengua, etc.)²⁵. Esta valoración se debe hacer lo más rápidamente posible y no debe sustituir, en ningún caso, a la toma de muestras para el análisis microbiológico. En nuestra experiencia, hay muchos casos en que se pierde un tiempo precioso valorando la postura, cuando el problema real es una mastitis infecciosa. Los niños (incluidos los prematuros), al igual que las crías del resto de especies de mamíferos, manifiestan unos reflejos innatos, por lo que la frase «es que el niño no sabe mamar», escuchada demasiadas veces, está totalmente injustificada.

Otro problema que conviene descartar es el síndrome de Raynaud (SR), descrito originalmente como un vasospasmo de las arteriolas de las partes terminales del cuerpo, como los dedos de las manos y los pies, las orejas o la nariz. Este vasospasmo, a menudo provocado por el frío o por situaciones estresantes, causa una isquemia intermitente. Inicialmente, la parte afectada palidece hasta mostrar un aspecto marmóreo; posteriormente, cobra un color azul cianótico debido a la desoxigenación de la sangre venosa. Finalmente, se vuelve rojiza por la vasodilatación refleja. Además de este cambio trifásico (que también puede ser bifásico) en la coloración, se suelen presentar otros síntomas, como dolor intenso, sensación de quemazón y parestesia²⁶. En 1992, se sugirió que el vasospasmo que se produce en el pezón en ciertos casos de amamantamiento doloroso podría estar relacionado con el SR²⁷; posteriormente, se han descrito diversos casos^{26,28-30}. En la mayoría de ellos, la lactancia es el primer momento en que una mujer con SR manifiesta sintomatología, ya que los pechos están frecuentemente expuestos a la temperatura ambiental y sujetos a una estimulación mecánica²⁸. A pesar de ello, el SR es todavía bastante desconocido en los ámbitos ginecológico y pediátrico,

teniendo en cuenta que estos profesionales pueden ser los primeros médicos en valorar a una paciente con este problema. Por tanto, no es raro que una mujer con SR sea tratada innecesariamente con antibióticos; de hecho, como el dolor no remite, suelen ser sometidas a sucesivos tratamientos con diversos agentes antimicrobianos³⁰. En nuestro laboratorio, el análisis microbiológico de la leche ha permitido identificar a mujeres con SR a quienes se había diagnosticado una mastitis infecciosa sobre la base del dolor³¹. Además, hemos observado que un elevado porcentaje de mujeres con SR tienen antecedentes de problemas cardiovasculares. La sintomatología asociada a este problema se puede controlar con nifedipina, siguiendo un control médico²⁶.

Los síntomas y las lesiones asociadas a la mastitis tuberculosa mamaria (habitualmente en forma de nódulo irregular en los cuadrantes superior o central externos) pueden ser muy similares a las del carcinoma de mama^{32,33}. El diagnóstico diferencial se puede establecer mediante un análisis citológico, histológico y/o microbiológico.

Otra enfermedad rara que puede afectar al pecho es el herpes, y se suele desaconsejar la lactancia cuando las lesiones activas se localizan en el pezón. En este sentido, en nuestro laboratorio observamos que un caso de presunto herpes en el pezón se trataba realmente de una mastitis estafilocócica con infección e inflamación de las glándulas de Montgomery de la areola mamaria.

Tratamiento de las mastitis infecciosas

El tratamiento de las mastitis infecciosas debería instaurarse tras un análisis microbiológico que determine el agente causal y su sensibilidad a los antibióticos. Desafortunadamente, la práctica indica que los dos tipos de reacciones más generalizadas entre los médicos que atienden estos casos son: a) desaconsejar la lactancia ante el temor injustificado de que el agente causal pueda perjudicar al niño y/o ante el desconocimiento de los antibióticos que se pueden emplear, o b) utilizar, por defecto, un antibiótico betalactámico (mayoritariamente, mupirocina por vía tópica, y cloxacilina, amoxicilina o amoxicilina/clavulánico por vía oral) o un antifúngico (nistatina, fluconazol) sin análisis previo. En este último caso, hay que reconocer que entre el amplio listado de muestras biológicas sobre las que se puede efectuar un análisis microbiológico en los hospitales no figura, de momento, la leche humana.

El efecto de la leche mastítica sobre el niño se analizará más adelante. En cuanto a los principios activos compatibles con la lactancia, resulta particularmente útil y digna de admiración la página web creada por el Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta (Denia, Alicante) (<http://www.e-lactancia.org>), en la que se puede consultar la compatibilidad o no de la lactancia materna con prácticamente todos los medicamentos comercializados en la actualidad. Para ello, sólo hace falta un ordenador conectado a Internet, algo de lo que disponen todos los ambulatorios.

En nuestro laboratorio, la caracterización de las cepas de estafilococos implicadas en la mastitis indica que gran parte de las cepas (>75%) son resistentes a diversos antibióticos, entre los que destacan mupirocina, eritromicina, clindamicina, oxacilina, cloxacilina y otros betalactámicos, precisamente los que se suelen prescribir por defecto. Estas resistencias se han descrito previamente para las cepas de estafilococos asociadas con mastitis bovina³⁴⁻³⁶. Este hecho puede explicar el elevado porcentaje de casos de mastitis tratados con antibióticos que derivan en una infección crónica o recurrente. Además, puede provocar que una mujer no sólo no mejore de su mastitis, sino que desarrolle una candidiasis vaginal asociada a la antibioterapia, hecho que hemos observado en aproximadamente el 10% de los casos. Conviene ser precavido cuando se aíslan dos o más especies, ya que, si todas ellas no son sensibles al antibiótico elegido, se puede eliminar uno de los agentes causales pero fomentar el crecimiento de la bacteria resistente.

Por el contrario, las cepas causales suelen ser sensibles a sulfametoxazol/trimetoprim y ciprofloxacino pero, en general, los pediatras no suelen tener en consideración estos agentes antimicrobianos, al no ser los que se han prescrito tradicionalmente para las mastitis. Todas las cepas que hemos aislado hasta la fecha son muy sensibles a vancomicina, pero este antibiótico es de uso hospitalario al tratarse de uno de los pocos que siguen siendo efectivos para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por estafilococos multirresistentes. Considerando que la lactancia materna es importante para la Salud Pública, cabría la posibilidad de plantearse la hospitalización breve de una mujer con mastitis causada por un estafilococo productor de *biofilm* y/o de superantígenos, y multirresistente a antibióticos, así como su eventual tratamiento con vancomicina. De hecho, en un pequeño porcentaje de casos están implicadas cepas con las características citadas que, lamentablemente, no se resuelven de forma satisfactoria con los tratamientos disponibles en la actualidad. Ante una situación en la que fallan todos los recursos terapéuticos racionales y persiste un dolor intenso, conviene informar adecuadamente a la madre y plantear la decisión de interrumpir la lactancia. Eso sí, reconociendo el gran esfuerzo que ha realizado por mantener la lactancia hasta ese momento y procurando que no le quede ningún sentimiento de culpabilidad. En el futuro, el tratamiento de estos casos recalcitrantes podría radicar en terapias que estimulen selectivamente ciertos componentes del sistema inmunitario de la madre.

Dado que en las mastitis infecciosas coinciden infección e inflamación, el tratamiento antibiótico se debería complementar con un antiinflamatorio. De otro modo, la acción mecánica durante la succión puede propiciar la persistencia del dolor. Se ha sugerido el empleo de ibuprofeno o paracetamol. Sin embargo, no conviene descartar la administración puntual de corticoides o de ácido acetilsalicílico (aconsejamos consultar la página web citada anteriormente). En este último caso, a su acción analgésica y antiinflamatoria se une su posible papel en la eliminación de los anclajes de los estafilococos al epitelio mamario.

En los últimos años, los problemas asociados a la difusión de bacterias resistentes a antibióticos de relevancia clínica han conllevado un renovado interés por la bacterioterapia, una práctica que hace uso de bacterias probióticas para prevenir o tratar la colonización del hospedador por parte de bacterias patógenas³⁷⁻³⁹. La leche materna parece una fuente idónea de bacterias probióticas con las que diseñar nuevas estrategias para la prevención y/o tratamiento de mastitis basadas en la bacterioterapia^{40,41}. En un reciente ensayo clínico, a doble ciego y con grupo placebo, participaron 20 mujeres con síntomas clínicos de mastitis infecciosa y se evaluó la eficacia de un tratamiento probiótico⁴². Inicialmente, el análisis microbiológico de muestras de leche reveló que todas padecían mastitis estafilocócica. Todas habían recibido antibioticoterapia con anterioridad, sin que mejorara la sintomatología. Durante el ensayo, con un seguimiento de 30 días, el grupo probiótico (n=10) ingirió diariamente 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) de *Lactobacillus salivarius* CECT5713, y la misma cantidad de *Lactobacillus gasseri* CECT5714. Ambas cepas se habían aislado originalmente a partir de la leche de mujeres sanas^{43,44} y, previamente, se había observado el potencial antimicrobiano de estas cepas tanto *in vitro* como en modelos animales⁴⁵. En el día 0, todas las mujeres mostraron recuentos de estafilococos superiores a $6,5 \times 10^3$ UFC/mL, mientras que en ningún caso se pudieron detectar lactobacilos. Por el contrario, tras 30 días de tratamiento con las cepas probióticas, se produjo una disminución significativa en el recuento de estafilococos y se detectaron lactobacilos en muestras de leche de 6 de las mujeres de este grupo. En las mujeres del grupo control, los recuentos de estafilococos en el día 30 fueron similares a los observados en el día 0. La sintomatología clínica evolucionó favorablemente entre las mujeres del grupo probiótico (desaparición de fiebre, dolor y/o grietas), mientras que permaneció prácticamente invariable entre las del grupo placebo. Ambas cepas se pudieron aislar de muestras de leche de 6 de las 10 madres a las que se les suministró el probiótico por vía oral, lo que indica una transferencia entre el aparato digestivo y la glándula mamaria de las madres. Una vez en la glándula mamaria, podrían desplazar a las bacterias causantes de mastitis lactacional.

En conclusión, la administración de cepas probióticas cuidadosamente seleccionadas podría ser una estrategia alternativa y/o complementaria a la antibioticoterapia frente a este tipo de procesos. Actualmente, se está efectuando un estudio en fase 2/3, en el que participan 300 mujeres con mastitis infecciosa. El empleo de probióticos parece también una alternativa atractiva y eficaz para el tratamiento de las mastitis bovinas^{46,47}.

Finalmente, las bacteriocinas (péptidos antimicrobianos producidos por bacterias) también podrían ser muy útiles para combatir las mastitis infecciosas. A diferencia de muchos antibióticos, la nisina y otras bacteriocinas, como la lactacina 3147 o la uberolisina, son activas frente a la mayoría de las especies productoras de mastitis, como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae* o *S. uberis*⁴⁸⁻⁵¹. El hecho de que la presencia de cepas de *Lactococcus lactis* productoras de nisina sea rela-

tivamente común en la leche de mujeres sanas resulta ilustrativo⁵². De hecho, la aplicación de esta bacteriocina ha resultado muy eficaz en casos de mastitis estafilocócicas humanas refractarias a la antibioterapia, y además tiene una notable capacidad para la cicatrización de grietas en el pezón⁵³. Es posible que en un futuro no muy lejano, dado que el modo de acción de los antibióticos y las bacteriocinas es muy diferente, éstas puedan suplir o complementar a los antibióticos en el tratamiento de las mastitis.

Efectos en el niño lactante

Una de las preguntas más frecuentes de las mujeres a las que se les diagnostica una mastitis infecciosa es, si el hecho de continuar con la lactancia, puede afectar negativamente a su hijo.

Desde el punto de vista microbiológico, es evidente que la leche está aportando una concentración mayor de lo normal de ciertas bacterias. Sin embargo, la estructura y la fisiología del intestino del lactante son muy diferentes a las de la glándula mamaria. Por una parte, la luz intestinal es muchísimo mayor que la de los acinos y conductos galactóforos, por lo que la producción de *biofilms* por parte de las cepas que causan mastitis nunca puede provocar limitaciones en el tránsito intestinal. Por otra parte, a los pocos días de vida, el intestino infantil ya contiene una concentración de bacterias considerablemente más elevada que la que existe en la leche de una mujer con mastitis; en ese ambiente tan competitivo, el impacto de un exceso de estafilococos y estreptococos es insignificante. Finalmente, estafilococos y estreptococos tienen a su disposición cantidades prácticamente ilimitadas (teniendo en cuenta su consumo) de lactosa, proteínas y lípidos cuando están presentes en la glándula mamaria de una mujer con mastitis, lo que fomenta su crecimiento y proporciona unas condiciones óptimas para la formación de toxinas y/o *biofilms*. Esta situación es completamente distinta a la existente en el intestino. Por ello, se suele recomendar un vaciamiento lo más completo posible de los pechos en los casos de mastitis, ya que no sólo se reduce la tensión, sino también la concentración bacteriana en el interior de la glándula, lo que proporciona un ligero alivio transitorio.

Por estos motivos, el consumo más o menos prolongado de leche mastítica no conduce a una septicemia o a una infección más o menos grave en los niños lactantes sino que, por el contrario, se muestran tan sanos como los amamantados por madres que no padecen mastitis. En el peor de los casos, una mastitis estafilocócica puede fomentar la presencia de una candidiasis oral en el niño, como ya se comentó en el primer artículo de esta serie. También, en casos muy excepcionales, puede provocar la aparición de una dermatitis en las nalgas, las ingles y/o los genitales (figura 3). Sin embargo, estas dos complicaciones, además de ser raras, evolucionan favorablemente de una forma rápida con la instauración de un tratamiento adecuado.



Figura 3. Dermatitis del pañal asociada a una mastitis estafilocócica de la madre

Desde el punto de vista nutricional, no existe hasta la fecha ningún dato que demuestre que la composición bioquímica de la leche mastítica es inferior a la de la leche fisiológica. Empíricamente, la práctica muestra que el crecimiento de un niño amamantado por una mujer con mastitis infecciosa es normal. No obstante, en los próximos meses se iniciará un estudio en nuestro laboratorio, en el que se evaluarán numerosos parámetros bioquímicos e inmunológicos en un elevado número de muestras de leche de mujeres con y sin mastitis. En cualquier caso, los pocos datos disponibles muestran que la calidad nutritiva y funcional de la leche mastítica es superior a la de cualquier fórmula infantil. Por tanto, los tratamientos que pueda recibir la madre, los posibles riesgos para la salud del niño o la pérdida de calidad de la leche no son argumentos que justifiquen un destete en los casos de mastitis infecciosa. ■

Bibliografía

1. OMS. Mastitis: causa y manejo. Ginebra: OMS, 2000.
2. Burton JL, Erskine RJ. Immunity and mastitis. Some new ideas for an old disease. *Vet Clin Food Anim.* 2003; 1-45.
3. Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leuk Biol.* 1994; 56: 672-686.
4. Leitner G, Yadlin B, Glickman A, Chaffer M, Saran A. Systemic and local immune response of cows to intramammary infection with *Staphylococcus aureus*. *Res Vet Sci.* 2000; 69: 181-184.
5. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Med. Microbiol.* 2000; 49: 305-311.
6. Thibodeau J, Cloutier, I, Lavoie P, Labrecque N, Mourad W, Jardezyk T, Sekaly R. Subsets of HLA-DR1 molecules defined by SEB and TSST-1 binding. *Science.* 1994; 266: 1.874-1.878.
7. Nooh MM, El-Gengehi N, Kansal R, David CS, Kotb M. HLA transgenic mice provide evidence for a direct and dominant role of HLA class II variation in modulating the severity of streptococcal sepsis. *J Immunol.* 2007; 178: 3.076-3.083.

8. Giordano N, Senesi M, Battisti E, Palumbo F, Mondillo S, Bargagli G, et al. Reactive arthritis by *Staphylococcus epidermidis*: report of an unusual case. *Clin Rheumatol*. 1996; 15: 59-61.
9. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado ML, Marín ML, Fernández L, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66: 77-82.
10. 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.
11. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005; 115: 1.240-1.246.
12. Anthony B, Okada D, Hobel C. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis*. 1978; 137: 524-530.
13. Dillon H, Gray E, Pass M, Gray B. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis*. 1982; 145: 794-799.
14. Regan J, Klebanoff M, Nugent R. Vaginal infections and prematurity study group. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 604-610.
15. Baker C, Edwards M. Group B streptococcal infections. En: Remington J, Klein J, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Filadelfia: WB Saunders, 1995.
16. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008; 159: 187-193.
17. Chu YW, Tse C, Tsang GK, So DK, Fung JT, Lo JY. Invasive group B *Streptococcus* isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 1.407-1.409.
18. Dahesh S, Hensler ME, Van Sorge NM, Gertz RE, Schrag S, Nizet V, et al. Point mutation in the group B streptococcal *pbp2x* gene conferring decreased susceptibility to -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 2.915-2.918.
19. Le Thomas I, Mariani-Kurkdjian P, Collignon A, Gravet A, Clermont O, Brahimi N, et al. Breast milk transmission of a Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* strain causing infantile pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 728-729.
20. Qutaishat SS, Stemper ME, Spencer SK, Borchardt MA, Opitz JC, Monson TA, et al. Transmission of *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 to infants through mother's breast milk. *Pediatrics*. 2003; 111: 1.442-1.446.
21. Bingen E, Denamur E, Lambert-Zechovsky N, Boissinot C, Brahimi N, Aujard Y, Blot P, et al. Analysis of DNA restriction fragment length polymorphism extends the evidence for breast milk transmission in *Streptococcus agalactiae* late-onset neonatal infection. *J Infect Dis*. 1992; 165: 569-573.
22. Boo NY, Nordiah AJ, Alfizah H, Nor-Rohaini AH, Lim VKE. Contamination of breast milk obtained by manual expression and breast pumps in mothers of very low birthweight infants. *J Hosp Infect*. 2001; 49: 274-281.
23. Brown SL, Bright RS, Dwyer DE, Foxman B. Breast pump adverse events: reports to the Food and Drug Administration. *J Hum Lact*. 2005; 21: 169-174.
24. Marín ML, Arroyo R, Jiménez E, Gómez A, Fernández L, Rodríguez JM. Frozen storage of human milk: effect on its bacterial composition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. En prensa 2008.
25. Herrero H. Propuesta de abordaje del dolor y lesiones en pezones y mama. *Medicina Naturista*. 2008; 2: 202-210.
26. Anderson JE, Held N, Wright K. Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding. *Pediatrics*. 2004; 113: 360-364.
27. Coates M. Nipple pain related to vasospasm in the nipple? *J Human Lact*. 1992; 8: 153.
28. Lawlor-Smith L, Lawlor-Smith C. Vasospasm of the nipple—a manifestation of Raynaud's phenomenon: case reports. *BMJ*. 1997; 314: 644-645.
29. Page SM, McKenna DS. Vasospasm of the nipple presenting as painful lactation. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 806-808.
30. Morino C, Winn SM. Raynaud's phenomenon of the nipples: an elusive diagnosis. *J Human Lact*. 2007; 23: 191-193.
31. Collado MC, Delgado S, Arroyo R, Maldonado A, Rodríguez JM. Microbial analysis of breast milk as a tool to differentiate infectious mastitis and Raynaud's syndrome during lactation. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, 2008 [abstract R2540].
32. Godara R, Ahuja V, Dhingra A, Sen J, Singh R. Tubercular mastitis masquerading as carcinoma: a case report. *Internet J Surg*. 2007; 13: 1.
33. Kant S, Mahajan V, Verma SK. Tubercular mastitis mimicking malignancy. *Internet J Pulm Med*. 2008; 9: 2.
34. Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Menard C, Roy PH, Ouellette M, et al. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 231-238.
35. Rich M, Deighton L, Roberts L. Clindamycin-resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from animals. *Vet Microbiol*. 2005; 111: 237-240.
36. Luthje P, Schwarz S. Antimicrobial resistance of coagulase-negative staphylococci from bovine subclinical mastitis with particular reference to macrolide-lincosamide resistance phenotypes and genotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 966-969.
37. Huovinen P. Bacteriotherapy: the time has come. *BMJ*. 2001; 323: 353-354.
38. Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (I). *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65: 452-457.
39. Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (II). *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65: 513-518.
40. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Olivares M, et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends Food Sci Technol*. 2004; 15: 121-127.
41. Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 2005; 21: 8-17.
42. Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, et al. Oral administration of lactobacilli strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74: 4.650-4.655.
43. 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: 754-758.
44. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, et al. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol*. 2006; 112.
45. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol*. 2006; 101: 72-79.
46. Klostermann K, Crispie F, Flynn J, Ross RP, Hill C, Meaney W. Intramammary infusion of a live culture of *Lactococcus lactis* for treatment of bovine mastitis: comparison with antibiotic treatment in field trials. *J Dairy Res*. 2008; 75: 365-373.

47. Crispie F, Alonso-Gómez M, O'Loughlin C, Klostermann K, Flynn J, Arkins S, et al. Intramammary infusion of a live culture for treatment of bovine mastitis: effect of live lactococci on the mammary immune response. *J Dairy Res.* 2008; 75: 374-384.
48. Broadbent JR, Chou YC, Gillies K, Kondo JK. Nisin inhibits several Gram positive, mastitis-causing pathogens. *J Dairy Sci.* 1989; 72: 3.342-3.345.
49. Sears PM, Smith BS, Stewart WK, González RN. Evaluation of a nisin based germicidal formulation on teat skin of live cows. *J Dairy Sci.* 1992; 75: 3.185-3.190.
50. Ryan MP, Meaney WJ, Ross RP, Hill C. Evaluation of lacticin. 3147 and teat seal containing this bacteriocin for inhibition of mastitis pathogens. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64: 2.287-2.290.
51. Wirawan RE, Swanson KM, Kleffmann T, Jack RW, Tagg JR. Uberolysin: a novel cyclic bacteriocin produced by *Streptococcus uberis*. *Microbiology.* 2007; 153: 1.619-1.630.
52. Beasley SS, Saris PEJ. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70: 5.051-5.053.
53. Fernández L, Delgado S, Herrero H, Maldonado A, Rodríguez JM. The bacteriocin nisin, an effective agent for the treatment of staphylococcal mastitis during lactation. *J Hum Lact.* 2008; 24: 311-316.