

ORIGINAL

Factores de riesgo de la mastitis infecciosa en mujeres lactantes: estudio de casos y controles en población española (parte 2)*

P. Mediano, L. Fernández, J.M. Rodríguez, M. Marín

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

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue identificar los posibles factores de riesgo asociados a la mastitis infecciosa en mujeres lactantes.

Métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles, con 368 casos (mujeres lactantes con mastitis) y 148 controles (mujeres lactantes sin mastitis). La información se recogió de forma retrospectiva mediante encuestas, que recopilaron información sobre diversos aspectos del historial médico de la madre y del hijo, así como distintos factores relacionados con el embarazo, el parto, el posparto y la lactancia que pudieran estar implicados en el desarrollo de la mastitis. La asociación entre la mastitis y dichos factores se realizó mediante un análisis bivariante y un modelo de regresión logística multivariante.

Resultados: Los resultados del análisis multivariante pusieron de manifiesto que los principales factores relacionados con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de padecer mastitis fueron los siguientes: presencia de grietas en los pezones ($p < 0,0001$), uso de antibióticos orales ($p < 0,0001$), bombas de extracción ($p < 0,0001$) y antifúngicos tópicos ($p = 0,0009$) durante la lactancia, padecimiento de mastitis en lactancias previas ($p = 0,0014$), subida de la leche después de 24 horas posparto ($p = 0,0016$), antecedentes familiares de mastitis ($p = 0,0028$), separación madre-hijo tras el parto durante más de 24 horas ($p = 0,0027$), aplicación de pomadas en los pezones ($p = 0,0228$) e infecciones de garganta ($p = 0,0224$).

Conclusiones: En este trabajo se han identificado diversos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la mastitis infecciosa. Este conocimiento permitirá proporcionar un asesoramiento adecuado durante la lactancia sobre los factores de riesgo modificables, como el uso de bombas de extracción o de una medicación inadecuada. También se podría identificar antes del parto a las mujeres con un riesgo elevado de desarrollar mastitis, como las que presentan antecedentes familia-

Abstract

Title: Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women (part 2)

Introduction: The purpose of this study was to identify potential predisposing factors associated with human infectious mastitis.

Methods: We conducted a case-control study among breastfeeding women, with 368 cases (women with mastitis) and 148 controls. Data were collected by a questionnaire designed to obtain retrospective information about several factors related to medical history of mother and infant, different aspects of pregnancy, delivery and postpartum, and breastfeeding practices that could be involved in mastitis. Bivariate analyses and multivariate logistic regression model were used to examine the relationship between mastitis and these factors.

Results: The variables significantly- and independently-associated with mastitis were cracked nipples ($p < 0,0001$), oral antibiotics during breastfeeding ($p < 0,0001$), breast pumps ($p < 0,0001$), topical antifungal medication during breastfeeding ($p = 0,0009$), mastitis in previous lactations ($p = 0,0014$), breast milk coming in later than 24 h postpartum ($p = 0,0016$), history of mastitis in the family ($p = 0,0028$), mother-infant separation longer than 24 h ($p = 0,0027$), cream on nipples ($p = 0,0228$) and throat infection ($p = 0,0224$).

Conclusions: Valuable factors related to an increased risk of infectious mastitis have been identified. This knowledge will allow practitioners to provide appropriate management advice about modifiable risk factors, such as the use of pumps or inappropriate medication. They also could identify before delivery those women at an increased risk of developing mastitis, such as those having a familial history of

Fecha de recepción: 10/09/14. Fecha de aceptación: 17/09/14.

Este manuscrito es una traducción al español del siguiente trabajo de investigación: Mediano P, Fernández L, Rodríguez JM, Marín M. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14(1): 195. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/195>

*La primera parte de este artículo se ha publicado en Acta Pediatr Esp. 2015; 73(1): 14-18.

Correspondencia: M. Marín. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. Correo electrónico: mlmarin@ucm.es

res de dicha enfermedad, y por tanto desarrollar estrategias para su prevención.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Lactancia, mastitis, factores de riesgo, salud pública, epidemiología

Discusión

El objetivo de este estudio de casos y controles fue identificar los factores relacionados con la mastitis infecciosa en mujeres lactantes, incluidos tanto los factores de riesgo como los de protección. Entre ellos, la separación madre-hijo durante más de 24 horas tras el nacimiento debido a una hospitalización o cualquier otro motivo se ha asociado significativamente en este trabajo con un riesgo de padecer mastitis. Ciertamente, las primeras horas tras el nacimiento son cruciales para que se establezca la interacción madre-hijo y la lactancia progrese adecuadamente. Entre otros aspectos del embarazo, parto y posparto, el nacimiento mediante cesárea y la antibioterapia periparto, así como la utilización de analgesia epidural durante el parto, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de madres con mastitis, si bien estos factores no se incluyeron en el modelo final multivariante. Una revisión reciente ha señalado la asociación negativa entre el parto por cesárea y la lactancia, porque las rutinas del cuidado postoperatorio retrasan la interacción madre-recién nacido y, por tanto, el comienzo temprano de ésta¹, constituyendo así un potencial factor para el desarrollo de mastitis. Asimismo, la antibioterapia periparto, utilizada de forma protocolaria en las cesáreas, durante la profilaxis intraparto debido a la colonización materna con estreptococos del grupo B, o por la presencia de algún factor de riesgo, como rotura prematura o prolongada de las membranas placentarias, está emergiendo como un relevante factor de riesgo de la mastitis humana. Esto se debe a que induce la selección de bacterias resistentes a los antibióticos en la glándula mamaria, así como la eliminación de microorganismos competidores presentes en su microbiota comensal habitual²⁻⁴. En este sentido, cualquier tratamiento antibiótico también afecta a las microbiotas vaginal e intestinal de la madre³, y además, la exposición a los antibióticos al comienzo de la vida influye en el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato⁵. Por otra parte, varios autores han debatido sobre el vínculo existente entre la anestesia epidural durante el parto y las dificultades durante la lactancia⁶⁻⁸, aunque la falta de una evidencia clara indica la necesidad de realizar más estudios al respecto.

Sin lugar a dudas, uno de los factores más relevantes asociados a la mastitis fue el uso de antibióticos para su tratamiento. En este sentido, el empleo habitual de antibióticos de amplio espectro ha dado lugar a un incremento en las tasas

mastitis, and thus develop strategies to prevent this condition.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Breastfeeding, infectious mastitis, risk factors, public health, epidemiology

de resistencia bacteriana entre los agentes causantes de mastitis⁹⁻¹¹. Asimismo, la formación de biopelículas, o *biofilms*, es un importante factor de persistencia de las cepas responsables de mastitis, ya que las protege frente a la respuesta inmunitaria del hospedador y frente a los agentes antimicrobianos, que además tienen distinta capacidad de penetración a través de dichos *biofilms*¹². La resistencia a antibióticos y la capacidad para formar *biofilms* son características comunes entre las cepas que causan mastitis, lo que puede explicar la naturaleza recurrente de esta enfermedad infecciosa³. Este hecho avala la necesidad de realizar un cultivo microbiológico de la leche materna y de un antibiograma para establecer un tratamiento racional de la mastitis^{13,14}.

El tratamiento antibiótico que se utiliza de forma habitual para las infecciones de garganta puede afectar a la microbiota de la glándula mamaria y propiciar la aparición de mastitis. Del mismo modo, los antibióticos de amplio espectro que se usan para tratar las mastitis están asociados a una gran variedad de efectos adversos, como la candidiasis vaginal y las infecciones urinarias¹⁵. En este sentido, los ecosistemas microbianos que habitan en el cuerpo humano constituyen una red de comunidades interrelacionadas que experimentan un intercambio constante¹⁶. Este hecho podría explicar por qué los patógenos implicados en las infecciones urinarias o de garganta podrían extenderse a la glándula mamaria y, del mismo modo, los patógenos implicados en el desarrollo de mastitis podrían afectar a la garganta o al sistema urinario. En este estudio, el análisis bivariante reveló que las infecciones de orina y de piel fueron más frecuentes en el grupo de mujeres con mastitis.

Hay ciertos aspectos relacionados con la historia médica de la madre y del hijo que apenas se han estudiado en relación con el riesgo de padecer mastitis, si bien muchos factores que dependen del hospedador desempeñan un papel relevante en esta enfermedad. Como dato interesante, la anemia fue más común entre las mujeres con mastitis y, de hecho, dichas mujeres podrían ser más vulnerables a las infecciones. Asimismo, los suplementos de hierro que se prescriben frecuentemente durante el embarazo y la lactancia podrían favorecer la multiplicación y la virulencia de *Staphylococcus aureus* y otros patógenos implicados en la mastitis infecciosa¹⁷, por lo que las mujeres con anemia podrían ser más proclives a padecerla, como se deriva de los resultados de este estudio. Si bien hasta la fecha no hay estudios clínicos que evalúen el impacto de estos suplementos en pacientes con mastitis, el estudio de las

vías de adquisición del hierro por las bacterias destaca como una interesante área de investigación para definir los mecanismos relacionados con la severidad de la mastitis¹⁸.

Varias investigaciones epidemiológicas han resaltado que una historia de mastitis en lactancias previas supone un importante factor de riesgo de mastitis^{19,20}. En el presente estudio, el análisis multivariante reveló que las mujeres con mastitis recurrentes presentan un riesgo 4 veces mayor de padecer esta patología. Este hecho puede explicarse desde distintos puntos de vista. Por una parte, una glándula mamaria sana depende de una interacción adecuada entre el hospedador y su microbiota, que puede contener un amplio rango de microorganismos, desde bacterias probióticas hasta otras potencialmente infecciosas^{21,22}. En este sentido, hay que destacar que el perfil de especies bacterianas que contiene la leche materna es específico de cada hospedador^{21,23,24} y, por tanto, puede haber microbiotas mamarias más propensas al padecimiento de mastitis²⁵. De hecho, la especie *Staphylococcus epidermidis*, causa de mastitis frecuente aunque infravalorada, se encuentra en el límite entre el comensalismo y la patogenicidad, y probablemente requiere un hospedador predispuesto para transformarse en un patógeno^{26,27}. Por otra parte, varios oligosacáridos de la leche humana están implicados en el sistema inmunitario de las mucosas²⁸, de manera que ciertas diferencias en su perfil y concentración podrían explicar que unos hospedadores presenten mayor susceptibilidad que otros al desarrollo de mastitis²⁹. Los resultados de este estudio indican además que los antecedentes familiares de mastitis son también un factor de riesgo significativo, lo que implica una predisposición genética en su desarrollo. De hecho, la base genética que determina las respuestas del hospedador a las bacterias implicadas en la mastitis ya se ha documentado en ganado vacuno y ovino^{30,31}, si bien los mecanismos y genes implicados están todavía por descubrir en su mayor parte. Asimismo, las interacciones entre el sistema inmunitario del hospedador y los patógenos implicados en la mastitis parecen tener una importante relevancia en su etiopatogenia. Recientemente se ha descrito la primera asociación entre la mastitis granulomatosa causada por *Corynebacterium kroppenstedtii* y un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen NOD2 (SNP13 [Leu1007fsinsC]) que altera radicalmente la funcionalidad de los neutrófilos³² y explica, al menos parcialmente, la presencia de la enfermedad. En los próximos años es muy posible que se describan otros polimorfismos relacionados con las mastitis causadas por distintas especies de bacterias.

En nuestro trabajo, la medicación antifúngica tópica durante la lactancia estuvo estrechamente ligada a la mastitis. De hecho, dicha medicación se ha prescrito a menudo para tratar la «candidiasis mamaria» diagnosticada basándose exclusivamente en una valoración visual sin análisis microbiológico, es decir, sin ninguna evidencia científica clara para llegar a este diagnóstico. De hecho, las levaduras son una causa extremadamente rara de mastitis en cualquier mamífero, ya que la glándula mamaria no es un ecosistema adecuado para su cre-

cimiento³³⁻³⁵. No obstante, es importante resaltar que puede haber una asociación entre una mastitis estafilocócica o estreptocócica en la madre y la candidiasis oral en el niño, ya que dichas bacterias al crecer producen una serie de compuestos que estimulan el crecimiento de las levaduras. Se ha demostrado que *Candida albicans* y los estreptococos establecen una relación sinérgica, en la que estos últimos promueven el crecimiento de las levaduras mediante la secreción de metabolitos que sirven como fuente de carbono^{36,37}. Como consecuencia del sobrecrecimiento de *C. albicans* en la boca del lactante, algunos de estos microorganismos son transferidos a la madre mediante la lactancia, de modo que *C. albicans* se puede aislar de la leche materna y se diagnostica erróneamente una candidiasis como causa de mastitis.

Las grietas en los pezones son otro factor significativamente asociado a la mastitis en estudios previos^{19,20,38-40}, bajo la hipótesis de que una herida en el pezón proporciona una entrada a los microorganismos responsables de la infección. No obstante, estudios recientes sugieren que estas lesiones pueden ser un síntoma clínico de mastitis en vez de un factor predisponente³. En este sentido, las toxinas exfoliativas o epidermiolíticas son un factor de virulencia relevante de *S. aureus* y otras especies de *Staphylococcus*⁴¹, y recientemente se ha observado que las mujeres con una mayor concentración de estafilococos coagulasa-negativos o *Streptococcus viridans* en la leche presentan un mayor riesgo de lesiones en los pezones⁴². El uso de pomadas, incluidas las antifúngicas, también estuvo asociado en este estudio a una mayor incidencia de mastitis, de acuerdo con trabajos anteriores^{19,20}. Estas prácticas proporcionan un ambiente adecuado para el crecimiento bacteriano y promueven la diseminación de las bacterias implicadas en la mastitis¹⁴.

En el presente estudio, el uso de bombas de extracción también estuvo asociado a mastitis, aunque este hecho podría ser una consecuencia en vez de una causa, ya que su uso se recomienda para reducir la presión de la leche en el pecho y disminuir la carga bacteriana del interior de los conductos galactóforos en caso de mastitis²⁰. Sin embargo, demasiada expresión de leche puede dar lugar a la aparición de dolor debido a un estiramiento excesivo del pecho; de hecho, el uso inapropiado de bombas de extracción se ha asociado a mastitis, traumatismo y heridas en el pezón^{19,43,44}; asimismo, si no están adecuadamente esterilizadas, constituyen una fuente de microorganismos patógenos^{38,45,46}.

En relación con las características de la lactancia, una subida de la leche después de las primeras 24 horas tras el nacimiento, se asoció a un mayor riesgo de mastitis. En cambio, el análisis bivariante reveló que la mastitis fue menos frecuente en las mujeres que amamantaron inmediatamente tras el parto y en aquellas cuyos hijos no tuvieron dificultades durante el primer agarre, ya que una temprana interacción madre-hijo se asocia significativamente al éxito de la lactancia⁴⁷. No obstante, algunos trabajos acerca de una relación potencial entre la postura durante el amamantamiento, los problemas de agarre

y la mastitis han obtenido resultados contradictorios^{39,48}. El amamantamiento simultáneo de dos hijos y la lactancia materna exclusiva respecto a la lactancia mixta resultaron factores de protección frente a la mastitis en este estudio, mientras que la alimentación con biberón se asoció a un mayor riesgo, según estudios anteriores¹⁹. La lactancia exclusiva no sólo evita el uso de biberones, sino que también proporciona una mejor interacción madre-hijo, incrementando la frecuencia de las tomas y contribuyendo a un adecuado vaciamiento de la mama.

En relación con la cantidad de leche, el hecho de que las madres percibieran tener mucha o poca cantidad de leche, frente a una cantidad normal, se asoció a más casos de mastitis. En este sentido, se ha sugerido que una cantidad abundante de leche podría aumentar el riesgo de retención si el lactante se retrasa o se salta alguna toma³⁹ y, por tanto, esta situación proporcionaría condiciones óptimas para el sobrecrecimiento bacteriano. Por otra parte, una escasa cantidad de leche podría dar a la madre una falsa percepción de baja producción, cuando en realidad lo que está afectada es la secreción debido a la formación de densos *biofilms* en el interior de los conductos galactóforos^{3,25,49}. Esta situación también lleva a tomas más largas, tal como declararon con mayor frecuencia las mujeres en el grupo de mastitis.

Habitualmente, se desaconseja el uso de chupetes, biberones o pezoneras, al menos mientras el neonato está aprendiendo a succionar de manera correcta, porque interfieren en la succión y se han relacionado con problemas durante la lactancia. En el análisis bivariante de este estudio, dichas prácticas fueron significativamente más frecuentes en las mujeres con mastitis. Por otra parte, se encontró una mayor prevalencia de frenillo o anquiloglosia en los niños de madres lactantes con mastitis; sin embargo, esta circunstancia no se valora de forma habitual en niños sin dificultades para mamar y, consecuentemente, puede estar subestimada en el grupo control. La relación entre el frenillo y los problemas para la lactancia es un tema ampliamente debatido sobre el que se debe investigar en trabajos futuros. Una revisión reciente señala que la controversia en esta área se debe a que en muchos casos se ha relacionado directamente el frenillo con las dificultades en el amamantamiento, en vez de establecerse una asociación relativa en la que el primero incrementa el riesgo de que aparezcan problemas⁵⁰. Asimismo, las diferentes clasificaciones para establecer el grado de severidad de la anquiloglosia crean confusión entre los profesionales sanitarios.

Finalmente, la mastitis estuvo relacionada con el periodo de lactancia, de tal modo que el riesgo de mastitis disminuye a medida que aumenta la edad del niño (*odds ratio*= 0,92). Este hecho podría ser un factor de confusión en el estudio, ya que hubo una diferencia de edad significativa entre casos (3,35 meses de media) y controles (6,68 meses de media), a pesar de que los mismos médicos, enfermeras, matronas y consultoras de lactancia se encargaron de reclutar tanto a las mujeres lactantes con mastitis como a las sanas durante un periodo de aproximadamente 21 meses. El muestreo se realizó sin restric-

ciones en ese parámetro y esta diferencia en la edad de los niños realmente refleja que la mastitis lactacional se desarrolla con mayor frecuencia en las primeras etapas de la lactancia, con un 75-95% de los casos durante los 3 primeros meses²⁵. Si bien un número reducido de las variables consideradas en este estudio podrían haber estado influidas por la edad del niño, como ictericia, hipoglucemia o eccema, la frecuencia de estas condiciones médicas no difirió entre casos y controles en el análisis bivariante. Respecto a la duración de la toma, los casos declararon con mayor frecuencia tomas con una duración superior a los 45 minutos. Este hecho podría relacionarse con la menor edad de los niños en el grupo de casos respecto a los controles, ya que a menor edad del niño la toma es más larga, pero también podría estar ligado a la presencia de una mastitis subclínica caracterizada por un descenso en la secreción de leche que induce al lactante a realizar tomas más largas. Considerando estos hechos, esta variable (tomas con una duración superior a los 45 min) se excluyó del análisis multivariante, y se llevarán a cabo más estudios para aclarar la relación entre mastitis y duración de la toma.

Nuestro estudio epidemiológico presenta ciertas limitaciones que debemos señalar. En primer lugar, todas las mujeres participantes tenían un firme compromiso con la lactancia y muchas de ellas eran miembros de grupos de apoyo a la lactancia, por lo que esta población podría no ser una muestra completamente representativa de la totalidad de las mujeres lactantes españolas. En segundo lugar, los datos del cuestionario fueron obtenidos retrospectivamente, lo que puede llevar a un sesgo de información sobre algunos aspectos. Por otra parte, debemos realizar una interpretación cuidadosa de los resultados, ya que algunas de las asociaciones identificadas pueden ser consecuencias de la mastitis en lugar de causas, lo que suele ser una limitación habitual en todos los estudios de casos y controles. Asimismo, el largo y complejo cuestionario, así como el intervalo de tiempo que transcurrió entre el análisis de la muestra y la recepción del mismo, explican el bajo índice de respuesta en el grupo de los casos (34%). Dicha tasa de respuesta hubiera mejorado si el cuestionario se hubiera entregado y respondido cuando las muestras se recogieron para el análisis, hecho que se tendrá en cuenta en futuros estudios.

Conclusiones

En este trabajo se han identificado importantes factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la mastitis infecciosa. Este conocimiento permitirá proporcionar un asesoramiento adecuado durante la lactancia acerca de los factores de riesgo que se puedan modificar, como el uso de bombas de extracción o de una medicación inadecuada. También se podría identificar antes del parto a las mujeres que tengan un riesgo elevado de desarrollar mastitis, como las que presentan antecedentes familiares de dicha enfermedad, y por tanto, desarrollar estrategias para su prevención.

Todavía hay muchas cuestiones por responder sobre la mastitis infecciosa, pero nuestro trabajo continúa para ampliar el conocimiento en esta relevante materia de salud pública, con el objetivo final de que muchas parejas madre-hijo disfruten plenamente de los beneficios que proporciona la lactancia materna.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento más sincero a todas las mujeres, consultoras de lactancia, enfermeras, matronas y médicos que han participado amablemente en este estudio, y a Ricardo García (Universidad Complutense de Madrid) por su colaboración en el análisis estadístico de los datos. Este trabajo fue financiado por los proyectos CSD2007-00063 (FUN-C-FOOD, Consolider-Ingenio 2010) y AGL2010-15420 del Ministerio de Ciencia e Innovación. ■■■

Bibliografía

- Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(5): 1.113-1.135.
- Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(12): 1.551-1.558.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín ML, Del Campo R, Fernández L, 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.
- Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1): 78-88.
- Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 56(1): 80-87.
- Camann W. Labor analgesia and breast feeding: avoid parenteral narcotics and provide lactation support. *Int J Obstet Anesth.* 2007; 16(3): 199-201.
- Handlin L, Jonas W, Petersson M, Ejdebäck M, Ransjö-Arvidson AB, Nissen E, et al. Effects of sucking and skin-to-skin contact on maternal ACTH and cortisol levels during the second day postpartum-influence of epidural analgesia and oxytocin in the perinatal period. *Breastfeed Med.* 2009; 4(4): 207-220.
- Loubert C, Hinova A, Fernando R. Update on modern neuraxial analgesia in labour: a review of the literature of the last 5 years. *Anaesthesia.* 2011; 66(3): 191-212.
- Reddy P, Qi C, Zembower T, Noskin GA, Bolon M. Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(2): 298-301.
- Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD005458.
- Barlow J. Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: a multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011; 16(4): 383-407.
- Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(4): 322-332.
- Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69(6): 276-281.
- 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(6): 255-261.
- Pirotta MV, Garland SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(9): 3.213-3.217.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009; 326(5.960): 1.694-1.697.
- Lowy FD. How *Staphylococcus aureus* adapts to its host. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1.987-1.990.
- Le Maréchal C, Seyffert N, Jardin J, Hernández D, Jan G, Rault L, et al. Molecular basis of virulence in *Staphylococcus aureus* mastitis. *PLoS ONE.* 2011; 6(11): e27354.
- 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(2): 103-114.
- Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health.* 2001; 25(2): 115-120.
- 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(6): e21313.
- 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): 1-10.
- Martín R, Heilig HGHJ, Zoetendal EG, Jiménez E, Fernández L, Smidt H, et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol.* 2007; 158(1): 31-37.
- Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 544-551.
- Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011; 16(4): 339-356.
- Otto M. *Staphylococcus epidermidis*: the "accidental" pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(8): 555-567.
- Schoenfelder SMK, Lange C, Eckart M, Hennig S, Kozytska S, Ziebuhr W. Success through diversity: how *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300(6): 380-386.
- Chichlowski M, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2011; 2: 331-351.
- Hettinga K, Van Valenberg H, De Vries S, Boeren S, Van Hooijdonk T, Van Arendonk J, et al. The host defense proteome of human and bovine milk. *PLoS ONE.* 2011; 6(4): e19433.
- Hameed KGA, Sender G, Mayntz M. Major histocompatibility complex polymorphism and mastitis resistance-a review. *Anim Sci Pap Reports.* 2006; 24: 11-25.

31. Bonnefont CMD, Toufeer M, Caubet C, Foulon E, Tasca C, Aurel MR, et al. Transcriptomic analysis of milk somatic cells in mastitis resistant and susceptible sheep upon challenge with *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. BMC Genomics. 2011; 12: 208.
32. Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, Grandchamp B, Sanson-le Pors MJ, Mouly S, et al. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria. J Clin Microbiol. 2009; 47(9): 3.034-3.037.
33. Francis-Morrill J, Heinig MJ, Pappagianis D, Dewey KG. Diagnostic value of signs and symptoms of mammary candidosis among lactating women. J Hum Lact. 2004; 20(3): 288-295; quiz 296-299.
34. 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(2): 57-61.
35. Scaccabarozzi L, Locatelli C, Pisoni G, Manarolla G, Casula A, Bronzo V, et al. Short communication: epidemiology and genotyping of *Candida rugosa* strains responsible for persistent intramammary infections in dairy cows. J Dairy Sci. 2011; 94(9): 4.574-4.577.
36. Shirtliff ME, Peters BM, Jabra-Rizk MA. Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. FEMS Microbiol Lett. 2009; 299(1): 1-8.
37. Beaussart A, Herman P, El-Kirat-Chatel S, Lipke PN, Kucharíková S, Van Dijck P, et al. Single-cell force spectroscopy of the medically important *Staphylococcus epidermidis*-*Candida albicans* interaction. Nanoscale. 2013; 5: 10.894-10.900.
38. Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. BMC Fam Pr. 2006; 7: 57.
39. Vogel A, Hutchison BL, Mitchell EA. Mastitis in the first year postpartum. Birth. 1999; 26(4): 218-225.
40. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. BMC Public Health. 2007; 7: 62.
41. Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. Toxins (Basel). 2010; 2(5): 1.148-1.165.
42. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. Int Breastfeed J. 2008; 3: 6.
43. Rasmussen KM, Geraghty SR. The quiet revolution: breastfeeding transformed with the use of breast pumps. Am J Public Health. 2011; 101(8): 1.356-1.359.
44. Qi Y, Zhang Y, Fein S, Wang C, Loyo-Berríos N. Maternal and breast pump factors associated with breast pump problems and injuries. J Hum Lact. 2014; 30: 62-72.
45. Brown SL, Bright RA, Dwyer DE, Foxman B. Breast pump adverse events: reports to the Food and Drug Administration. J Hum Lact. 2005; 21(2): 169-174.
46. Marín ML, Arroyo R, Jiménez E, Gómez A, Fernández L, Rodríguez JM. Cold storage of human milk: effect on its bacterial composition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 49(3): 343-348.
47. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcomes in Taiwan. Birth. 2007; 34(2): 123-130.
48. Goyal RC, Banginwar AS, Ziyó F, Toweir AA. Breastfeeding practices: positioning, attachment (latch-on) and effective suckling. A hospital-based study in Libya. J Fam Community Med. 2011; 18(2): 74-79.
49. Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (II). Acta Paediatr Esp. 2009; 67(3): 125-132.
50. Kumar M, Kalke E. Tongue-tie, breastfeeding difficulties and the role of frenotomy. Acta Paediatr. 2012; 101(7): 687-689.