

REVISIÓN

Los cultivos de leche humana 5 años después de la primera propuesta de protocolo (I): una herramienta útil para la salud pública

S. Delgado¹, D. Beltrán², M. Carrera³, M. Marín⁴, L. Fernández⁴, J.M. Rodríguez⁴

¹Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA). CSIC. Villaviciosa (Asturias). ²Centro de Diagnóstico Médico. Ayuntamiento de Madrid. ³CAP Silvano. Madrid. ⁴Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid

Resumen

La mastitis es un problema relativamente común durante la lactancia, pero la ausencia de pruebas específicas conduce a numerosos errores, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Por tanto, los cultivos de leche representan una herramienta fundamental para conocer la epidemiología real de esta infección, realizar un diagnóstico correcto e instaurar el mejor tratamiento posible, evitando la excesiva medicalización, a menudo ineficaz, que suelen padecer las mujeres afectadas. Un artículo publicado en *Acta Pediátrica Española* hace 5 años ha sido la base de la sección 4 «Mastitis: diagnóstico microbiológico» del reciente protocolo número 54 («Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio») de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. El objetivo de este artículo es responder a las dudas y controversias que, inevitablemente, suelen rodear a cualquier protocolo novedoso.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Mastitis, leche, lactancia, análisis microbiológico, cultivo

Introducción

Hace ahora 5 años se publicó en *Acta Pediátrica Española* el artículo titulado «Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana»¹. Su contenido se complementaba con otro publicado unos meses más tarde en la misma revista, en el que se proponían unas pautas para el tratamiento empírico de las mastitis sobre la base de la sintomatología y los agentes etiológicos implicados². Con el tiempo, aquella propuesta inicial, con pequeñas modificaciones, ha pasado a formar parte del protocolo número 54 («Diagnóstico microbiológico de la in-

Abstract

Title: Human milk cultures five years after the first protocol proposal (I): a useful tool for Public Health

Mastitis is a relatively common problem during the lactation period but the absence of specific tests frequently leads to errors both in the diagnosis and in the treatment. Consequently, milk cultures are a key tool in order to know the actual epidemiology of this infection, to get a correct diagnosis, and to prescribe the best treatment, thus reducing the excessive medicalization, often inefficient, that women with this condition usually receive. A paper published in *Acta Pediátrica Española* five years ago provided the basis for section 4 "Mastitis: microbiological diagnosis" of the protocol 54 ("Microbiological diagnosis of bacterial infection associated to delivery and puerperium") recently published by the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). The objective of this article is providing answers to the doubts and controversial issues that unavoidably surround any novel protocol in any biomedical field.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Mastitis, human milk, lactation, microbiological analysis, culture

fección bacteriana asociada al parto y al puerperio», sección 4 «Mastitis: diagnóstico microbiológico») de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que se realicen cultivos de leche y antibiogramas cuando: a) no exista repuesta a los antibióticos tras los 2 primeros días de tratamiento; b) se trate de un caso recurrente; c) la paciente sea alérgica a los antibióticos más habituales, y d) en casos severos o inusuales⁴. Sin embargo, dada la rápida propagación de las resistencias a antibióticos, la realización de un cultivo está indicada en cualquier caso de sospecha de mastitis. Los trata-

Fecha de recepción: 2/11/16. Fecha de aceptación: 7/11/16.

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

mientos de las mastitis pueden ser diversos, incluida la modulación de la microbiota mamaria mediante el empleo de probióticos específicamente diseñados para esta diana^{2,5}. Si se opta por la prescripción de un antibiótico, la elección debería estar ajustada a la sensibilidad antibiótica de los agentes implicados; en este sentido, un cultivo y su antibiograma pueden ser útiles incluso en casos agudos en los que inicialmente se instaure un tratamiento empírico, pero en los que la evolución posterior no sea satisfactoria⁶. La estandarización de la forma de recoger, conservar y procesar una muestra de leche ante una sospecha de mastitis es un hito en el ámbito de la lactancia materna, ya que es el primer protocolo específico y puede servir de referencia para otros países. En este contexto, un extracto del artículo «Is the medical community failing breastfeeding moms?», publicado por la revista *Time* en enero de 2013⁷, en el que se expone el desconocimiento generalizado sobre la lactancia materna y sus problemas, puede ayudar a comprender el impacto derivado de la realización de ese tipo de pruebas (figura 1).

La publicación de cualquier protocolo suele generar dudas, cuando no controversias, particularmente si es novedoso a escala mundial, y más aún si el objeto del protocolo tiene relación con la lactancia. Todos los organismos internacionales y nacionales que velan por la salud, la infancia, la nutrición, la pediatría, la ginecología o la epidemiología (OMS, UNICEF, FAO, AEP, AAP, CDC) coinciden en señalar la relevancia de la lactancia materna para la salud pública a corto, medio y largo plazo⁸⁻¹⁰. Sin embargo, ésta sigue siendo muy desconocida e incluso infravalorada en la práctica.

Por otra parte, los estudios dedicados al microbioma humano han revolucionado el conocimiento sobre la microbiología humana, su relación con la inmunología, la bioquímica o la neuroendocrinología, y su relevancia para la salud y la enfermedad¹¹. Actualmente, organismos tan relevantes como la Sociedad Americana de Microbiología (ASM) admiten la existencia de una microbiota y un microbioma mucho más complejos de lo que se podía prever hace apenas unos años en casi todas las mucosas y epitelios de un hospedador, incluidas las glándulas mamarias (y, por ende, en la leche) (http://academy.asm.org/images/stories/documents/FAQ_Human_Microbiome.pdf). Este conocimiento es esencial en la elaboración o revisión de protocolos de microbiología clínica, que deberán actualizarse cada vez con mayor frecuencia para evitar que queden obsoletos.

En este caso concreto, el conocimiento sobre la microbiota y el microbioma de la leche humana¹²⁻¹⁷ resulta fundamental para comprender la etiopatogenia de las mastitis, más allá del esquema clásico que erróneamente las restringe al binomio pecho enrojecido-fiebre. Si dicho conocimiento se traslada a un protocolo para el cultivo de la leche materna, será muy útil para un elevado porcentaje de las mujeres que se enfrentan a problemas en la mama durante la lactancia. En este contexto, el objetivo del presente artículo es responder, en la medida de lo posible, a algunas de las dudas y controversias originadas

«El problema no estriba en que se proporcionen muestras gratuitas de leche de fórmula en los hospitales, sino en la falta de profesionales cualificados que ayuden a las mujeres que tienen serios problemas durante la lactancia. Probablemente la lactancia es la única función corporal para la cual la medicina moderna apenas dispone de entrenamiento, protocolos o conocimiento. Cuando las mujeres tienen problemas durante la lactancia, los asesores de lactancia las instan a que se esfuercen más o los médicos a que abandonen. Casi nunca se les dice: “Quizá haya un problema médico subyacente. Hagamos algunos análisis”.

Cuando las mujeres experimentan problemas durante la lactancia, a menudo se encuentran en una encrucijada: los asesores de lactancia les piden que lo sigan intentando con más ánimo, mientras que algunos médicos simplemente pueden recomendarles que la abandonen e inicien la alimentación con biberón y fórmula. “Simplemente les acariciamos la cabeza y les decimos que sus hijos irán bien”, si no pueden amamantar a su hijo, dice la Dra. Alison Stuebe, una obstetra que trata problemas de la lactancia en Carolina del Norte (EE.UU.). Nadie discute que la lactancia materna es lo mejor, pero la verdad es que es muy difícil para muchas mujeres, y para algunas los problemas médicos la hacen casi imposible sin ayuda.

¿Qué aprenden los médicos sobre lactancia en las facultades de medicina? “Nos enseñan qué es lo mejor para el niño”, dijo mi propio pediatra. “Pero nada más.” “Le dedican una hora o medio día y [los estudiantes] no recuerdan nada”, dice el Dr. Todd Wolynn, pediatra y director ejecutivo del Centro para la Lactancia de Pittsburg (EE.UU.). Hubo una época, dice, en la que la lactancia, literalmente, ni siquiera se mencionaba. Además, los médicos que ejercen hoy día no saben dónde situar los problemas de la lactancia. Los pechos están ligados a las mujeres: ¿no debería ser asunto de los obstetras?, dicen los pediatras. Y los obstetras señalan que la lactancia es para los niños: ¿no deberían encargarse los pediatras?»

Figura 1. Extracto traducido del artículo «Is the medical community failing breastfeeding women?», de Lisa S. Davis, publicado en la revista «Time» el 2 de enero de 2013

a raíz de la publicación del citado protocolo por parte de la SEIMC.

Clasificación y nomenclatura de las mastitis

A pesar de ser muy minoritario, uno de los comentarios más sorprendentes recibidos en relación con el mencionado protocolo es que «no se pueden extrapolar criterios de clasificación y diagnóstico de las mastitis desde el ámbito veterinario (vacas) al humano». Y resulta sorprendente porque el equipo del que partió la propuesta (que integra a biólogos, farmacéuticos, médicos, veterinarios, químicos y tecnólogos de los alimentos) trabaja en un departamento dedicado a la nutrición humana y su investigación siempre ha estado centrada en la lactancia humana. En cualquier caso, en este tema la medicina humana se puede beneficiar de la gran experiencia adquirida en el ám-

- «Sin manifestaciones clínicas; se dice de las etapas iniciales o de una forma muy suave de una enfermedad»
(Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine Nursing, and Allied Health, 7th ed., 2003)
- «Que denota la presencia de una enfermedad sin síntomas clínicos manifiestos; puede ser una etapa inicial en la evolución de una enfermedad»
(Farlex Partner Medical Dictionary for the Health Professions and Nursing, 2012)
- «Concerniente a una enfermedad o afección que se encuentra en sus etapas más tempranas; que carece de síntomas o signos fácilmente discernibles»
(Mosby's Medical Dictionary, 9th ed., 2009)
- «Con un grado de suavidad, o en tal grado inicial de desarrollo, que no produce síntomas o signos»
(Collins Dictionary of Medicine, 2004, 2005)
- «Una infección en la cual los síntomas son suaves o tiene curso asintomático y no puede diagnosticarse a no ser que exista una confirmación microbiológica o serológica positiva»
(McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)
- «Sin manifestaciones clínicas; se dice de las etapas iniciales o de una forma muy leve de una enfermedad, por ejemplo enfermedad, infección o parasitismo subclínico, o cuando una enfermedad es detectable mediante análisis clínicos pero no por examen clínico»
(Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary, 3rd ed., 2007)

Figura 2. Definiciones del término «subclínico» según los principales diccionarios y tratados médicos

bito veterinario desde finales del siglo XIX, tanto en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de las mastitis como en el control de la aptitud de la leche y sus derivados para el consumo humano. Situaciones similares, asumidas con naturalidad, se han dado anteriormente en otros temas relacionados con las enfermedades infecciosas, la inmunología (incluido el desarrollo de las vacunas de la difteria y el tétano o los trasplantes de órganos), la nutrición o la reproducción.

Del mismo modo, los estudios sobre las mastitis humanas pueden proporcionar conocimientos útiles aplicables a otras especies. De hecho, la colaboración entre profesionales de diversas procedencias debería contemplarse como una gran posibilidad de ampliar el conocimiento mutuo. Esta aproximación se resume en 4 palabras: *one world, one health* («un mundo, una salud»; <http://www.onehealthinitiative.com>; <http://www.cdc.gov/onehealth>).

Obviamente, los protocolos se tienen que adaptar a la especie concreta a la que van dirigidos, como se ha hecho en el publicado por la SEIMC³. Ciertas especies de estafilococos, estreptococos y corinebacterias son relevantes como agentes de mastitis en todos los mamíferos, incluidos los humanos; sin embargo, los clostridios y bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*...) no son relevantes como agentes de mastitis humanas pero sí en el ámbito veterinario,

- (1) Agudo:**
«Término médico que se emplea para describir la naturaleza de una enfermedad, signo, síntoma o condición. Se refiere a una enfermedad que tiene una aparición súbita o es de corta duración. Agudo(a) también se puede emplear como un adjetivo para describir un brote severo de una afección. Un término médico relacionado es “subagudo”, que indica que el síntoma o la enfermedad no es tan severo como en el estado agudo»
- (2) Subagudo:**
«De aparición muy reciente o de cambio no muy rápido. En contraposición, agudo indica de aparición muy repentina o de cambio rápido, mientras que crónico indica una duración indefinida o prácticamente sin cambio»
- (3) Crónico:**
«Cualquier condición, trastorno o enfermedad en curso. A menudo se piensa que es permanente, aunque a veces puede resolverse al cabo del tiempo y desaparecer del todo. Para ser más exactos, crónico se refiere a un periodo de tiempo de 3 o más meses. Sin embargo, en algunos casos este periodo puede ser más corto. Las condiciones crónicas no tienen que persistir durante todo el tiempo. Dicho de otro modo, los síntomas pueden no estar presentes de forma constante. En algunas condiciones crónicas, los síntomas son intermitentes; es decir, tienen periodos de exacerbación y periodos de remisión»

Figura 3. Definición de los términos «agudo», «subagudo» y «crónico» según el diccionario MedlinePlus de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos

cuando las mamas tienen contacto físico directo o indirecto con el suelo, incluido el material fecal.

También ha surgido cierta controversia acerca del empleo de los términos «agudo», «subagudo», «crónico» o «subclínico» para describir las mastitis. Sin embargo, sin esa distinción es imposible la comprensión y el correcto abordaje de las mastitis humanas^{13,14}. Dicha terminología es la aceptada en los tratados de enfermedades infecciosas humanas y en los diccionarios médicos prestigiosos (figuras 2 y 3) y es, por supuesto, común a los ámbitos humano y veterinario.

Así, la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM; <https://www.nlm.nih.gov>), responsable desde 1879 del Index Medicus y administradora de bases de datos tan relevantes para la medicina como Medline, MedlinePlus, PubMed, GenBank o ClinicalTrials, tiene entidad, autoridad y competencia suficientes para resolver las dudas existentes en torno a dichos términos. Esta entidad define «subclínico» como «que produce efectos que no son detectables con los análisis clínicos habituales; por ejemplo, infección subclínica o cáncer subclínico». Además, la búsqueda en Medline aporta la definición de este término en los principales diccionarios y tratados médicos con acepciones muy similares o complementarias a la anterior (figura 2). A este respecto, hoy día no hay duda de que los microorganismos patógenos, en contraposición a los postu-

lados de Koch y otros de su época, a menudo provocan infecciones subclínicas¹⁸.

Los mismos medios anteriormente mencionados proporcionan definiciones de «agudo», «subagudo» y «crónico» que también son compatibles con las distintas formas de mastitis clínicas (figura 3). Se emplea el término «agudo» para describir una enfermedad de aparición repentina o de corta duración o un brote severo, mientras que «subagudo» se aplica a síntomas o enfermedades menos graves, y «crónico» cuando se trata de una enfermedad o síntoma de larga duración (más de 3 meses), aunque puede presentar brotes y periodos de remisión. Tanto la NLM como los diccionarios médicos proporcionan cientos de ejemplos de la aplicación de dichos términos a las enfermedades infecciosas e inflamatorias humanas. Igualmente, el uso de los términos «agudo», «subagudo», «crónico» y «subclínico» está presente en multitud de procedimientos y documentos de la SEIMC (<http://www.seimc.org>). No obstante, la nomenclatura de las formas en que se puede presentar una enfermedad no debe ser nunca un criterio para ignorar un porcentaje mayoritario de mastitis, precisamente aquellas para las que el análisis microbiológico puede proporcionar el hallazgo más determinante en su diagnóstico y tratamiento.

Los agentes etiológicos y sus concentraciones

Las mastitis humanas no están causadas por un único agente etiológico. Muchas especies de los géneros *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis*...), *Streptococcus* (*S. mitis*, *S. salivarius*, *S. lactarius*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*...), *Corynebacterium* (*C. kroppenstedtii*, *C. tuberculos-tearicum*...) y afines (*Rothia*, *Kocuria*...) pueden estar implicadas en su etiología. En ocasiones sólo se puede aislar un único agente, pero generalmente están implicadas en la infección varias especies (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mitis*, *S. salivarius*...). Además, algunos microorganismos comunes en la leche (estafilococos, corinebacterias) forman consorcios cooperativos en la etiología¹⁷, aspecto que se debe tener en cuenta al analizar muestras de leche procedentes de mujeres con sospecha de mastitis.

Por si esto fuera poco, la mayoría de las especies citadas anteriormente también se pueden aislar de la leche de mujeres asintomáticas, lo que plantea una hipotética imposibilidad de interpretar los resultados de los análisis microbiológicos¹⁹. Pero esto sería como admitir que no se puede saber si hay hipercolesterolemia o hiperglucemia porque el colesterol y la glucosa son sustancias que se encuentra de forma fisiológica en la sangre. En este sentido, la concentración de cada especie bacteriana es un dato fundamental que debe ser aportado en el informe del análisis microbiológico. Como referencia, la concentración bacteriana total en una muestra de leche fresca de una mujer sin mastitis recogida de la forma descrita en el protocolo suele ser <600-800 unidades formadoras de colonia (UFC)/mL. Por encima de 1.000 UFC/mL una mujer lactante

puede sentir dolor durante el amamantamiento (v. parte II). Los ensayos clínicos con probióticos para el tratamiento de mastitis han mostrado que los recuentos inferiores a ese umbral se asocian con la curación, incluida la desaparición del dolor²⁰⁻²³. Los conductos galactóforos tienen un diámetro muy reducido (mucho menor que el de los conductos del tracto urinario), y determinadas concentraciones que suelen considerarse pequeñas en otras estructuras anatómicas pueden causar inflamación y obstruir el flujo de leche. Es decir, los valores de concentración bacteriana contemplados en protocolos para otras muestras biológicas, como la orina, no son extrapolables a la leche humana.

En realidad, el diagnóstico etiológico de las mastitis suele ser sencillo de realizar si se dispone de los medios adecuados, sin duda presentes en los servicios de microbiología de casi todos los hospitales españoles. La mastitis es una auténtica disbiosis de la glándula mamaria, con un aumento de la concentración del agente causal, habitualmente muy por encima de los límites fisiológicos, y la desaparición del resto de las bacterias «fisiológicas» de la leche (bacterias lácticas, bifidobacterias...) ¹⁵.

La información que proporcionan los cultivos de leche humana suele ser muy importante para establecer un correcto diagnóstico pero, como se reconoce en el propio protocolo, el diagnóstico final del médico debe considerar también la sintomatología y la información que proporciona el paciente. Imaginemos el hipotético caso de una mujer lactante sin problemas en el pecho durante la lactancia, cuyos resultados del análisis microbiológico de una muestra de leche mostrasen una concentración de *S. epidermidis* >1.000 UFC/mL. Obviamente, el clínico que aplique un criterio médico empírico no llegaría al diagnóstico de mastitis.

Sería ideal que los cultivos permitiesen aislar, identificar y cuantificar un único agente al que, por encima de una cierta concentración, se pudiera responsabilizar inequívocamente de una patología específica. Sin embargo, cada vez son más los casos que no responden a ese paradigma. El propio Koch se dio cuenta de que sus célebres postulados (fundamentales para el desarrollo de la microbiología clínica) tenían muchas excepciones (*Vibrio cholerae* se podía aislar tanto en individuos con cólera como en personas sanas)²⁴. Lo mismo sucede con *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *Candida* spp., los citados *S. aureus* y *S. epidermidis*, y tantos otros. Desafortunadamente, los postulados de Koch se han aplicado frecuentemente con un criterio matemático que no se corresponde con el mundo biológico real. En palabras de Alfred Evans (1977)²⁵, «que no se cumplan los postulados formulados por Henle-Koch no descarta la existencia de una relación causal entre un potencial patógeno y una enfermedad, ni cuando Koch presentó dichos postulados ni, por supuesto, hoy día. Los postulados de causalidad deben cambiar con la tecnología disponible y nuestro conocimiento de la enfermedad». En otras palabras, la presencia de algunos patógenos puede ser «necesaria» pero no «suficiente» para

que se produzca una infección en un hospedador concreto; en caso de baja concentración del patógeno, cepas avirulentas, necesidad de asociación con otros patógenos o un buen estado inmunológico y nutricional del hospedador, podría no producirse infección. La unificación del concepto de causalidad implica que la exposición de un hospedador a un agente putativo puede dar lugar a todo un espectro de respuestas que siguen un gradiente biológico lógico: desde no causar ningún efecto hasta provocar una infección, que puede ser desde muy leve a muy severa²⁴.

La consideración de ciertos factores, como el estado del hospedador, el ambiente, la adaptación microbiana (incluida la formación de biopelículas), los consorcios multiespecie y la propia complejidad de las relaciones que se establecen tanto entre los distintos microorganismos de un hospedador como entre un posible patógeno y su hospedador, ha cambiado nuestra perspectiva sobre la etiopatogenia de las enfermedades infecciosas²⁵. Los agentes infecciosos cambian con el paso del tiempo. El empleo de antibióticos y el correspondiente desarrollo de cepas resistentes a éstos ha dado lugar a nuevos patógenos (poco conocidos o que no se consideraban peligrosos para el ser humano). Con toda seguridad, en las próximas décadas emergerán como causas comunes de infecciones otros patógenos menos conocidos aún. Hace unos pocos años, una elevada concentración de *Rothia mucilaginosa* en una muestra biológica de una persona enferma hubiese pasado desapercibida; en primer lugar, por el desconocimiento de esa especie y, en segundo lugar, porque no estaba incluida en ningún protocolo de microbiología clínica. Sin embargo, en los últimos años, algunos patólogos, microbiólogos e investigadores han demostrado su implicación en diversas infecciones^{26,27}. Precisamente, se trata de una especie emergente a la que se apunta como causa de las mastitis subagudas.

En este contexto, muchos protocolos de microbiología clínica han omitido sistemáticamente ciertos grupos microbianos. Como ejemplo de ello pueden citarse los estafilococos coagulasa-negativos (ECN), que son muy relevantes en muchas infecciones, pero suelen considerarse erróneamente como meros «contaminantes» o «saprófitos», independientemente de su concentración y de las propiedades de las cepas presentes. Este hecho es muy relevante en infecciones con tendencia a las recurrencias o a la cronicidad, como las del tracto urinario, las vaginales o las propias mastitis. El desconocimiento de la etiopatogenia (incluidos los factores predisponentes) de estas infecciones explica, al menos en parte, la elevada tasa de fracasos en su tratamiento. No siempre se acepta todavía que un ECN pueda causar una patología relevante, a pesar de que *S. epidermidis* es la principal causa de infecciones nosocomiales, incluida la sepsis, en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Algo similar ocurre con los estreptococos del grupo *mitis* o las corinebacterias, exceptuando, lógicamente, *S. pneumoniae* y *C. diphtheriae*.

Por otra parte, *S. epidermidis*, el principal agente infeccioso de las mastitis subagudas, es un patógeno oportunista, aso-

ciado muy a menudo con catéteres, sondas y dispositivos afines, en los que puede formar gruesas biopelículas²⁸⁻³⁰. Precisamente, las glándulas mamarias durante el final del embarazo y toda la lactancia contienen una red extraordinariamente compleja de conductos galactóforos y vasos sanguíneos, que constituye un excelente soporte físico para esta bacteria. A esto hay que añadir que el metabolismo de la lactosa y la galactosa, tanto de *S. aureus* como de los ECN, es muy eficiente mediante las rutas de Leloir y de la D-tagatosa-6-fosfato³¹. Por si fuese poco, *S. epidermidis* metaboliza rápidamente los oligosacáridos de la leche humana, incluso con mayor eficacia que las bifidobacterias³². Además, hace ya varias décadas que se demostró que la inoculación de cepas de *S. epidermidis* aisladas de casos de mastitis humana en las glándulas mamarias de ratonas lactantes provocaba la aparición de mastitis en las mismas³³.

Utilidad de los cultivos de leche

Los cultivos de leche humana tienen gran utilidad para la investigación, la vigilancia epidemiológica y la práctica médica. En cuanto a la investigación, la leche humana es una fuente relevante de microorganismos para el intestino del lactante, y cada vez son más los grupos de investigación dedicados a estudiar su microbiota y microbioma, su papel en la colonización infantil y sus funciones biológicas^{15,16,34}. Dado que las mastitis son la consecuencia de una disbiosis mamaria, también existe un interés creciente en valorar cómo influye ese estado en el desarrollo de la microbiota infantil e, incluso, si tiene alguna relación con otras patologías mamarias.

Desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica, merece la pena incorporar muestras de leche a la misma, ya que con frecuencia este fluido contiene bacterias relevantes, como estafilococos (incluido *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a metilicina) o enterococos^{35,36}. Conviene tener en cuenta que la leche puede ser un buen indicativo de la presencia de bacterias resistentes en la comunidad y, en ocasiones, constituir una fuente de este tipo de bacterias para la colonización inicial del intestino infantil, especialmente en casos de mastitis no diagnosticadas y/o no tratadas correctamente.

Por lo que respecta a la utilidad en la praxis médica diaria, los cultivos de leche permiten hacer un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento más adecuado. Es muy frecuente que las mujeres con mastitis tarden varias semanas en saber que tienen ese problema y, mientras tanto, se sometan a consejos, en ocasiones no basados en la evidencia o desafortunados, que conducen a la cronicidad del caso o a la asunción, todavía frecuente, de que la lactancia duele incluso en condiciones fisiológicas. La información proporcionada por las pacientes o derivada de estudios metabólicos de su orina³⁷ revela que, en dichas circunstancias, un porcentaje elevado recibe o recurre a combinaciones, de forma simultánea o sucesiva, de antiinflamatorios/analgésicos, antimicrobianos y, en ocasiones, hasta antidepresivos (porque «es psicósomático»),

por prescripción facultativa o automedicación. Pero, en muchas ocasiones, los microorganismos que se aíslan en los cultivos de leche son resistentes a los antibióticos prescritos. En este contexto, la realización de cultivos y antibiogramas conduce a una disminución drástica de la medicalización durante la lactancia, con una reducción del coste para el Sistema de Salud (manuscrito en preparación). En las mastitis agudas se puede instaurar el tratamiento con el antibiótico más adecuado o sustituir rápidamente el prescrito inicialmente (en caso de resistencia), mientras que en las subagudas, en las que es frecuente encontrar multiresistencias en el antibiograma del agente responsable, se puede iniciar un tratamiento con un probiótico específico para esa diana^{2,5,15,30}.

Hasta la fecha, el diagnóstico de «mastitis» se suele basar en la inspección visual y la palpación manual del pecho, lo que excluye la mayoría de los casos y fomenta falsas creencias, como la de que el amamantamiento doloroso se debe a una infección fúngica. Sobre esa base se prescriben antifúngicos que, en general, resultan ineficaces y prolongan el caso, con un consumo cada vez mayor de fármacos.

En el informe de la OMS⁶ sobre la vigilancia mundial de la resistencia a los antibióticos se puso de manifiesto que esta cuestión ha dejado de ser una posible preocupación futura para convertirse en un problema real, que afecta tanto a hospitales de todo el mundo como al ámbito extrahospitalario, y complica la capacidad para tratar infecciones comunes. Entre las medidas que propone este organismo para la lucha contra las resistencias cabe destacar dos: a) prescribir y dispensar los antimicrobianos adecuados para el tratamiento de cada enfermedad, y sólo cuando sean realmente necesarios, y b) buscar alternativas a los antimicrobianos (vacunas, modulación de la microbiota...).

Ante la ausencia de un diagnóstico etiológico y la frecuente prescripción de un tratamiento inadecuado, las mujeres con mastitis suelen enfrentarse a un difícil dilema: seguir amamantando a su hijo soportando el dolor y el resto de síntomas lo mejor posible, o abandonar la lactancia. Sin embargo, un número creciente de mujeres lactantes con este problema exige una tercera vía: un diagnóstico y un tratamiento correctos de cada 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 alto porcentaje de casos. ■

Bibliografía

- 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(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.
- Delgado S, García-Garrote F, Padilla B, Rodríguez Gómez JM, Romero B. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio. En: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, eds. *Procedimientos en microbiología clínica*, n.º 54. Padilla B, coord. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2015.
- World Health Organization (WHO). Mastitis: causes and management. Publication no. WHO/FCH/CAH/00.13. Ginebra: WHO, 2000.
- Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes.* 2014; 5(2): 169-183.
- WHO. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva 194, abril de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- Davis L. Is the medical community failing breastfeeding moms? Disponible en: <http://healthland.time.com/2013/01/02/is-the-medical-community-failing-breastfeeding-moms>
- US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's call to action to support breastfeeding. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2011.
- American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129(3): e827-e841.
- Renfrew MJ, Pokhrel S, Quigley M, McCormick F, Fox-Rushby J, Dodds R, et al. Preventing disease and saving resources: the potential contribution of increasing breastfeeding rates in the UK. Londres: UNICEF UK, 2012.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(4): 260-270.
- 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.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(2): 77-84.
- Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (II). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(3): 125-132.
- 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.
- Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* 2015; 73(7): 426-437.
- Sam Ma Z, Guan Q, Ye C, Zhang C, Foster JA, Forney LJ. Network analysis suggests a potentially "evil" alliance of opportunistic pathogens inhibited by a cooperative network in human milk bacterial communities. *Sci Rep.* 2015; 5: 8.275.
- Fredricks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(1): 18-33.
- Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schälén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J.* 2008; 3: 6.
- 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.
- Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: anti-

- biotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 1.551-1.558.
22. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(5): 568-573.
 23. Espinosa-Martos I, Jiménez E, De Andrés J, Rodríguez-Alcalá LM, Tavárez S, Manzano S, et al. Milk and blood biomarkers associated to the clinical efficacy of a probiotic for the treatment of infectious mastitis. *Benef Microbes*. 2016; 1: 1-14.
 24. Evans AS. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med*. 1976; 49(2): 175-195.
 25. Evans AS. Limitation of Koch's postulates. *Lancet*. 1977; 2(8.051): 1.277-1.278.
 26. Ramanan P, Barreto JN, Osmon DR, Tosh PK. *Rothia* bacteremia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(9): 3.184-3.199.
 27. Maraki S, Papadakis IS. *Rothia mucilaginosa* pneumonia: a literature review. *Infect Dis (Lond)*. 2015; 47(3): 125-129.
 28. De Silva GDI, Kantzanou M, Justice A, Massey RC, Wilkinson AR, Day NPJ, et al. The *ica* operon and biofilm production in coagulase-negative staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 382-388.
 29. Aldea-Mansilla C, García de Viedma D, Cercenado E, Martín-Rabadán P, Marín M, Bouza E. Comparison of phenotypic with genotypic procedures for confirmation of coagulase-negative *Staphylococcus* catheter-related bloodstream infections. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 3.529-3.532.
 30. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*: the "accidental" pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7: 555-567.
 31. Schleifer KH, Hartinger A, Götz F. Occurrence of d-tagatose-6-phosphate pathway of d-galactose metabolism among staphylococci. *FEMS Microbiol Lett*. 1978; 3: 9-11.
 32. Hunt KM, Preuss J, Nissan C, Davlin CA, Williams JE, Shafii B, et al. Human milk oligosaccharides promote the growth of staphylococci. *Appl Environ Microbiol*. 2012; 78: 4.763-4.770.
 33. Thomsen AC, Mogensen SC, Love Jepsen F. Experimental mastitis in mice induced by coagulase-negative staphylococci isolated from cases of mastitis in nursing women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1985; 64: 163-166.
 34. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(6): 852.
 35. Eliecer-Cano M, Domínguez MA, Ezpeleta-Baquedano C, Martínez L, Padilla B, Ramírez de Arellano E. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. En: Cercenado E, Cantón R, eds. *Procedimientos en microbiología clínica*, n.º 26. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2007.
 36. Bou Arévalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. En: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, eds. *Procedimientos en microbiología clínica*, n.º 55. Oteo Iglesias J, coord. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2015.
 37. Vázquez-Fresno R, Llorach R, Marinic J, Tulipani S, García-Aloy M, Espinosa-Martos I, et al. Urinary metabolomic fingerprinting after consumption of a probiotic strain in women with mastitis. *Pharmacol Res*. 2014; 87: 160-165.