

TRABAJO DE FINAL DE GRADO EN MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Efecto del consumo de probióticos en madres lactantes con mastitis: una revisión sistemática.



Autor: Carla Cubo Puigdollers

Tutores: Pablo Baliño Remiro, María Muriach Sauri

Unidad predepartamental de medicina – Área de fisiología

Curso académico 2020-2021

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR | 3 |
| ABREVIATURAS | 4 |
| RESUMEN | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| EXTENDED SUMMARY | 7 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 10 |
| 1.1. LACTANCIA MATERNA..... | 10 |
| 1.2. MICROBIOTA MAMARIA..... | 10 |
| 1.3. MASTITIS..... | 12 |
| 1.4. Patología y características clínicas | 13 |
| 1.4.1. Microorganismos infectantes..... | 14 |
| 1.4.2. Factores de riesgo..... | 15 |
| 1.4.3. Tratamiento de la mastitis | 15 |
| 1.5. MASTITIS Y PROBIÓTICOS | 16 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 18 |
| 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL..... | 18 |
| 2.2. OBJETIVO SECUNDARIO..... | 18 |
| 3. MÉTODO..... | 18 |
| 3.1. DISEÑO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN..... | 18 |
| 3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EXTRACCIÓN DE DATOS | 19 |
| 3.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA. ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA..... | 20 |
| 4. RESULTADOS | 23 |
| 4.1. EFECTO DE LOS PROBIOTICOS EN LA LECHE MATERNA..... | 23 |
| 4.2. PROBIOTICOS COMO TRATAMIENTO DE LA MASTITIS | 26 |
| 4.3. PROBIOTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA MASTITIS | 29 |
| 5. DISCUSIÓN | 30 |
| 6. CONCLUSIONES | 33 |
| 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 33 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 34 |
| 9. ANEXOS | 38 |

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LAPROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Efecto del consumo de probióticos en madres lactantes con mastitis: una revisión sistemática.

ALUMNO/A: Carla Cubo Puigdollers

DNI:

20913118T

PROFESOR/A TUTOR/A: Pablo Baliño Remiro y María Muriach Saurí

PABLO BALIÑO Firmado digitalmente por
REMIRO - PABLO BALIÑO REMIRO -
NIF:78734752W NIF:78734752W
Fecha: 2021.04.09
14:15:46 +02'00'

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ABREVIATURAS

IL: interleucina

IFN: interferón

TGF- β : factor de crecimiento transformado tipo beta (del inglés *Transforming growth factor beta*)

TNF: factor de necrosis tumoral (del inglés *Tumor necrosis factor*)

Ig: inmunoglobulina

CD: antígenos de diferenciación (del inglés *Cluster of differentiation*)

MCP: citoquina proteína quimiotáctica (del inglés *Monocyte chemoattractant protein*)

MIP: proteína inflamatoria de los macrófagos (del inglés *Macrophage inflammatory protein*)

ECA: ensayo clínico aleatorizado

RESUMEN

Introducción: La lactancia materna confiere números beneficios al lactante y con frecuencia se ve comprometida por la mastitis, una enfermedad común entre las mujeres que amamantan. El tratamiento tradicional de esta enfermedad consiste en el vaciamiento eficaz de la leche, analgesia y antibióticos. Estos últimos generan varios problemas, entre ellos, los agentes que habitualmente causan mastitis muestran frecuentemente resistencia a la terapia con antibióticos. En este contexto, resulta especialmente atractivo el desarrollo de nuevas estrategias para el manejo de la mastitis, basadas en probióticos.

Objetivo: estudio de la evidencia científica disponible acerca del efecto del consumo de probióticos por madres lactantes para el tratamiento y prevención de la mastitis lactacional, así como su efecto sobre la composición inmunológica de la leche.

Métodos: Se han incluido 15 artículos que son el resultado de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Scopus, Cochrane, Web of Science y SCIELO utilizando combinaciones de los siguientes términos: “Probiotics”, “Probióticos”, “Mastitis”, “Lactancia”, “Breastfeeding”, “Breastmilk”, “Lactation”.

Resultados: La evidencia disponible demuestra una disminución en la concentración bacteriana de la leche materna, una mejoría de los síntomas de mastitis, así como una disminución de IL-8 en las mujeres que reciben probióticos. Se observa un menor consumo de fármacos antiinflamatorios y analgésicos en mujeres que toman probióticos. La administración de probióticos puede modificar la composición de la leche. Se han visto cambios en el perfil lipídico, en los niveles de IgA y en los de otros factores inmunológicos. Los resultados de los estudios son variables, se observa una disminución o aumento de los factores dependiendo del estudio.

Conclusiones: Los estudios demuestran resultados prometedores a favor del impacto positivo y bien tolerado del consumo de probióticos pero el rigor, la calidad y el informe de los ensayos se vieron comprometidos y no parecen suficientes para respaldar un cambio en el tratamiento habitual de la mastitis lactacional. La suplementación con probióticos parece influir en los factores inmunológicos de la leche materna, pero se necesita más investigación rigurosa para confirmar la evidencia emergente.

Palabras clave: Mastitis, Probióticos, Lactancia

ABSTRACT

Introduction: Breastfeeding confers numerous benefits to the infant and is frequently compromised by mastitis, a common disease among breastfeeding women. The traditional treatment of this disease consists of effective emptying of milk, analgesia, and antibiotics. These generate several problems, among them, the agents that usually cause mastitis frequently have resistance to antibiotic therapy. In this context, the development of new strategies for the management of mastitis, based on probiotics, is especially attractive.

Objective: a study of the scientific evidence available about the effect of the consumption of probiotics by lactating mothers for the treatment and prevention of lactational mastitis, as well as its effect on the immunological composition of milk.

Methods: 15 articles have been included that are the result of a bibliographic search in the databases Pubmed, Scopus, Cochrane, Web of Science and SCIELO using combinations of the following terms: "Probiotics", "Probiotics", "Mastitis", "Lactation", "Breastfeeding", "Breastmilk", "Lactation".

Results: The available evidence shows a decrease in the bacterial concentration of breast milk, an improvement in mastitis symptoms, as well as a decrease in IL-8 in women taking probiotics. Lower consumption of anti-inflammatory and analgesic drugs is observed in women taking probiotics. The administration of probiotics could modify the composition of the milk. Changes have been seen in the lipid profile, in the levels of IgA and other immunological factors. The results of the studies are variable, a decrease or increase of the factors is observed depending on the study.

Conclusions: Studies show promising results in favor of the positive and well-tolerated impact of probiotic consumption, but the rigor and quality of the trials were compromised and do not seem sufficient to support a change in the current treatment of lactational mastitis. Probiotic supplementation during pregnancy and lactation seems to affect immunomodulatory factors in breast milk. More rigorous research is needed to confirm the emerging evidence.

Keywords: Mastitis, Probiotics, Breastfeeding.

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Breastfeeding is strongly supported by the World Health Organization as the best way of nutrition, reducing infant mortality and promoting health benefits that reach adulthood. These effects reflect the synergistic action of many bioactive molecules present in colostrum and milk, including immunocompetent cells, immunoglobulins, fatty acids, polyamines... Exclusive breastfeeding is recommended during the first six months of life but it is frequently compromised by mastitis, a common disease among breastfeeding women. It consists of the inflammation of one or more lobes of the breast that may or may not be accompanied by infection. The traditional treatment of this disease consists of effective emptying of milk, analgesia, and antibiotics.

There are several problems related to the consumption of antibiotics. The agents that usually cause mastitis (*S. aureus*, *S. epidermidis*) frequently have resistance to antibiotic therapy resulting ineffective; development of gastrointestinal disorders, vaginal yeast infection, and urinary infections; leads to a loss of lactobacilli and bifidobacteria in breast milk and the modification of the maternal microbiota negatively affects breastfed infants because it is important for a good development of the human microbiota in the early life.

In this context, the development of new strategies for the management of mastitis based on probiotics is especially attractive. The knowledge of the commensal probiotic bacteria in women's milk is limited. Bacteria isolated from this substrate include staphylococci, streptococci, micrococci, lactobacilli, and enterococci. These bacteria are particularly attractive organisms as they have some of the main criteria generally recommended for human probiotics, such as human origin and a history of prolonged safe ingestion by a particularly sensitive population.

Objectives

1. Confront the current evidence about the use of probiotics in the prevention and treatment of lactational mastitis.
2. Evaluate the effect of probiotics on the immune composition of breast milk.

Methods

Regarding the methodology that was used to conduct the present review, we started by defining the inclusion and exclusion criteria to restrict the search to potentially relevant articles. Subsequently, an online literature search was carried out using Pubmed, Web of Science (WOS), SCIELO, Scopus and Cochrane database of Systematic reviews with the following search terms: Breastfeeding, Lactation, Breastmilk, Probiotics and Mastitis. Reference lists were also used to capture any articles that could have been missed out from the early database research. After reading the titles, abstracts and checking the study quality using a Critical Appraisal Skills Programme (CASPe) a total of 15 articles were found.

Results and discussion

Studies show a decrease in the bacterial concentration of breast milk, an improvement in mastitis symptoms, a decrease in IL-8 and a lower consumption of anti-inflammatory and analgesic drugs in women taking probiotics. However, recommending the use of probiotics as a treatment or prevention of mastitis surpasses the currently available scientific evidence because all the studies had methodological errors and the rigour and quality of the trials is compromised.

The administration of probiotics could modify the composition of the milk. Changes have been seen in the lipid profile, in the levels of IgA and other immunological factors. This is important because they confer numerous benefits to the infant but also protect the breast from infection by microorganisms so when the levels of these factors are low, the risk of mastitis increases. The results of the studies are variable, a decrease or increase of the factors is observed depending on the study. These discrepancies may be due to different bacterial species, different host responses to different probiotic strains, different doses and duration of supplementation... Due to the heterogeneity of the results, the effect of probiotics on human milk cannot be generalized and each probiotic should be studied separately because some may be beneficial but others not.

Regarding the safety of probiotics, none of the studies included in the review reported side effects except for one in which flatulence was observed in one of the groups taking probiotics.

Conclusions

- There are not a large number of well-conducted, high-quality studies about the treatment or prevention of lactational mastitis with probiotics. Studies show promising results in favour of the positive and well-tolerated impact of probiotics, but the rigour and quality, of the trials were compromised and do not appear to be sufficient to support a change in the current treatment of lactational mastitis.
- Probiotic supplementation during pregnancy and lactation seems to affect immunomodulatory factors in breast milk.
- More rigorous research is needed to confirm the emerging evidence.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LACTANCIA MATERNA

La leche materna es un fluido biológico complejo adaptado para satisfacer las necesidades nutricionales del lactante. El primer año de vida es el periodo de crecimiento y desarrollo más rápido en la vida del niño y por tanto, las demandas nutricionales son mayores (1). La leche materna es una fuente importante de energía y nutrientes para los niños de 6 a 23 meses. Puede aportar más de la mitad de las necesidades energéticas del niño entre los 6 y los 12 meses, y un tercio entre los 12 y los 24 meses. Además, favorece al desarrollo cognitivo y sensorial, y la evidencia científica ha demostrado que los beneficios del amamantamiento se hacen patentes incluso años después de haberse producido el destete (2) (3) (4) (5). Debido a esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y que, llegada esta edad, el destete se realice de forma gradual, de manera que la lactancia se mantenga durante un tiempo no inferior a los 2 años (6).

Estos efectos reflejan la acción sinérgica de muchas moléculas bioactivas, presentes en el calostro y la leche, incluidas las células inmunocompetentes, inmunoglobulinas, ácidos grasos, poliaminas, oligosacáridos, lisozima, lactoferrina y otras glicoproteínas, y péptidos antimicrobianos (7). La leche humana también contiene bacterias mutualistas y probióticas. Varios estudios han demostrado que existe una transferencia de madre a hijo de cepas bacterianas que pertenecen, al menos, a los géneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium* (8). Esto ha sido un hallazgo reciente ya que la leche materna se consideraba tradicionalmente estéril a pesar de la inexistencia de trabajos científicos que avalaran tal esterilidad (9). Estas bacterias son clave para el inicio y desarrollo de la flora intestinal neonatal y son fundamentales en la reducción de la incidencia y gravedad de infecciones (10) mediante diferentes mecanismos, como la exclusión competitiva, la producción de compuestos antimicrobianos o mejora de la función de barrera intestinal aumentando la producción de mucina y reduciendo la permeabilidad intestinal (11).

1.2. MICROBIOTA MAMARIA

El origen de las bacterias presentes en la leche humana es un tema de gran actualidad. Los distintos nichos ecológicos del microbioma humano no son ambientes estancos sino que forman una red de comunidades interrelacionadas que experimentan un constante intercambio (7). Las comunidades bacterianas mamarias o de la leche no son una

excepción y están influidas por la exposición a otras poblaciones microbianas asociadas con la madre y el niño (7).

Los estudios más recientes sugieren que pueden existir diversas fuentes de bacterias para la leche humana pero que, al menos una parte sustancial de las mismas, podrían proceder de la microbiota intestinal de la madre y accederían al epitelio de la glándula mamaria a través de una ruta enteromamaria (9) que implica complejas interacciones entre las bacterias, las células del epitelio mamario y las células del sistema inmunitario (7). En el intestino de la madre, algunas bacterias comensales pueden atravesar el epitelio intestinal con la ayuda de las células dendríticas o macrófagos, que las diseminan a otras mucosas del organismo, entre las que se encuentra la de la glándula mamaria durante la lactancia (12). Como consecuencia, se puede modular la microbiota del niño mediante la modificación de la microbiota intestinal y, por tanto mamaria, de la madre (13).

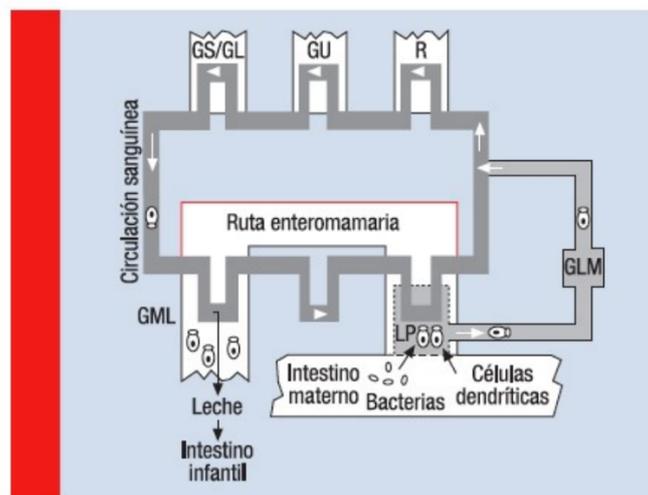


Figura 1. Acceso de las bacterias comensales intestinales a la leche materna a través de la ruta enteromamaria. GLM: ganglio linfático mesentérico; GML: mucosa de la glándula mamaria lactante; GSL: mucosa de las glándulas salivales y lacrimales; GU: mucosa del tracto genitourinario; LP: lámina propia; R: mucosa del tracto respiratorio.

La microbiota mamaria tiene una naturaleza transitoria: su desarrollo comienza durante el último tercio del embarazo y alcanza la mayor complejidad al final de este, permanece bastante constante durante la lactancia, declina drásticamente al destete y desaparece rápidamente cuando no hay leche en la glándula mamaria y comienza el proceso de apoptosis responsable de la involución mamaria (9). Tanto factores extrínsecos (área geográfica materna, ambiente bacteriano circundante, tipo de parto, medidas de higiene, hábitos alimentarios, medicamentos) como factores intrínsecos (genética neonatal, receptores de mucosa bacteriana, pH intestinal y respuesta inmunitaria) influyen en la

colonización de la microbiota de la leche materna (9). Cuando se produce una alteración de esta microbiota (disbiosis), se favorece el desarrollo de mastitis infecciosas durante la lactancia, un problema común pero frecuentemente infravalorado (14) (15).

1.3.MASTITIS

La mastitis es un cuadro frecuente que se define como la inflamación de uno o varios lóbulos de la mama pudiendo ir acompañado o no de infección y cuando se relaciona con la lactancia se la conoce como mastitis de la lactancia o mastitis puerperal (16). Además del tejido glandular, se ven afectadas otras estructuras como las areolas mamarias, conductos de la leche o pezones (17). El absceso mamario es una complicación grave de la mastitis que se suele producir por un tratamiento tardío o inadecuado o a las características propias de la cepa bacteriana implicada (13).

Es una enfermedad común durante la lactancia, con una incidencia de hasta un 33% (18). Es más frecuente en la segunda y tercera semana del postparto pero puede ocurrir en cualquier momento de la lactancia, incluso en el segundo año (16). Con excesiva frecuencia conduce a un abandono precoz e innecesario de la lactancia (15). Desde el punto de vista médico, las mastitis constituyen la principal causa de destete precoz (19).

Las dos principales causas de la mastitis son el estancamiento de la leche y la infección. El estancamiento de la leche es habitualmente la causa primaria y esta puede acompañarse o progresar hacia la infección o no hacerlo (20).

Gunther en 1958 (21) reconoció a partir de la observación clínica que la mastitis resultaba del estancamiento de la leche dentro del pecho, la cual proporcionaba un medio de cultivo para el crecimiento bacteriano y que la extracción eficaz de la leche conforme se producía podía prevenir en gran parte esta afección. Thomsen y coautores aportaron en 1984 (22) pruebas adicionales de la importancia de la estasis de la leche. Contaron los leucocitos y las bacterias en la leche de mamas con signos clínicos de mastitis, y propusieron la clasificación representada en la **Tabla 1**. También relacionaron los recuentos de células y bacterias con los hallazgos clínicos y encontraron que era imposible averiguar a partir de los signos clínicos, si había o no había infección (22).

| | Leucos < 10/ ml leche | Leucos > 10/ ml leche |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Bacterias < 10/ ml leche | ESTANCAMIENTO DE LECHE | MASTITIS NO INFECCIOSA |
| Bacterias > 10/ ml leche | | MASTITIS INFECCIOSA |

Tabla 1. Clasificación según recuento de leucocitos y bacterias en la leche materna.

1.3.1. PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

a) Estancamiento de leche

El estancamiento de la leche ocurre cuando la leche no se extrae del pecho eficazmente. Esto puede ocurrir cuando los pechos se ingurgitan precozmente después del parto, o en cualquier momento cuando el bebé no extrae la leche que se produce bien de una parte o de todo el pecho (16). Las causas incluyen mal agarre al pecho, succión ineficaz, restricción de la frecuencia o duración de las tomas y bloqueo de los conductos lácteos. El pecho está agrandado, hinchado y doloroso. Puede estar edematoso con áreas enrojecidas difusas (13). Habitualmente las mujeres no tienen fiebre y se encuentran bien (16).

b) Mastitis no infecciosa

Cuando no se vacía la leche de parte o de todo el pecho, la producción de leche disminuye y eventualmente cesa. Sin embargo, este proceso tarda algunos días y entre tanto, la leche acumulada puede originar una respuesta inflamatoria (13) ya que contiene citoquinas tanto inflamatorias como antiinflamatorias como la interleuquina 8 (IL-8) y se ha observado un aumento de sus niveles en la mastitis, lo que significa que se asocian con una respuesta inflamatoria (23). Esta inflamación es la responsable de los signos y síntomas de la mastitis: pecho doloroso, enrojecido, hinchado y endurecido; y la mujer a menudo tiene fiebre y se siente enferma (24).

c) Mastitis infecciosa

La mastitis infecciosa se produce si no se resuelve el estancamiento de la leche y se vence la protección proporcionada por los factores inmunitarios de la leche y por la respuesta inflamatoria (25). Se pueden distinguir diversos tipos de mastitis infecciosas durante la lactancia.

La mastitis subaguda es el tipo de mastitis más frecuente. La clínica es de dolor en forma de pinchazo o sensación de quemazón, sin signos inflamatorios locales ni

sintomatología a nivel sistémico (13). Son muy infradiagnosticadas e infravaloradas (7) y eso lleva a la ausencia de tratamiento o a un diagnóstico equivocado.

Las mastitis subclínicas son cuadros que se suelen producir por las mismas especies que las subagudas pero no han alcanzado concentraciones que superan el umbral de dolor (15). Producen una falsa sensación de poca producción de leche aunque realmente no está comprometida, es debido a la formación de densos biofilms bacterianos en el interior de los conductos galactóforos que impiden su correcta secreción (7).

Los signos y síntomas de la mastitis infecciosa aguda son los mismos que los de la mastitis no infecciosa. Habitualmente, el pecho está enrojecido, doloroso, hinchado y endurecido, y puede haber síntomas generales de fiebre y malestar (16). Una grieta en el pezón puede ser un signo acompañante (13). Son las más evidentes desde un punto de vista clínico pero son las más infrecuentes (19).

d) Absceso mamario

Se considera una complicación de las mastitis agudas y su incidencia se sitúa en el 3-11% (13). Suele cursar con hinchazón intensamente dolorosa, con enrojecimiento, calor y edema de la piel que lo recubre (16). Se debe sospechar ante un cuadro de curso insidioso y la falta de respuesta al tratamiento antibiótico (13).

1.3.2. MICROORGANISMOS INFECTANTES

En cuanto a los agentes causales, el microorganismo aislado habitualmente en las mastitis agudas y en los abscesos mamarios es el *S. aureus* (16). Esta especie, no suele estar presente en la glándula mamaria en condiciones fisiológicas (7). Respecto a la mastitis subaguda, *S. epidermidis* es el principal responsable, además de estreptococos (principalmente del grupo viridans) y algunas especies del género *Corynebacterium* (7). Estas bacterias si son habituales en la glándula mamaria durante la lactancia pero a concentraciones muy moderadas (13). Esto hace que sea difícil distinguir entre colonización e infección cuando se aíslan a partir de una lesión o material biológico.

1.3.3. FACTORES DE RIESGO

Se describen multitud de factores predisponentes, aunque posiblemente ninguno de ellos tenga tanto peso como la técnica de amamantamiento incorrecta. De todos ellos destacan (16):

- Episodios previos: Según diferentes estudios, entre el 40 y el 54% de las mujeres sufrieron uno o más episodios previos. Esto pudo ser el resultado de una mala técnica de lactancia no corregida.
- Malnutrición materna.
- Factores inmunitarios de la leche.
- Estrés y fatiga.
- Trabajo fuera del hogar. Debido a mayor intervalo entre las tomas y tendencia a la estasis de la leche.
- Traumatismos locales.
- Tabaquismo.
- Enfermedades autoinmunes.
- Iatrogenia. La administración de antibióticos durante el último trimestre de embarazo, parto y/o lactancia aumenta la frecuencia.

1.3.4. TRATAMIENTO DE LA MASTITIS

En el manejo de las mastitis puerperales se persiguen dos objetivos principales: la resolución de la enfermedad y conseguir que no se abandone la lactancia materna (13). Tradicionalmente el tratamiento empleado en las mastitis consiste en el vaciamiento eficaz de la leche, analgesia (especialmente el ibuprofeno) y terapia con antibióticos (16). Los analgésicos deben tomarse desde el inicio de los síntomas, ya que calman el dolor y disminuyen la inflamación, por lo que facilitan la eyección de leche (10). Se recomienda iniciar la antibioterapia si persisten los síntomas más de 24 horas, ante síntomas graves o si empeoran (10).

En un estudio (22) observaron que el problema de estancamiento de la leche mejoró solo con el amamantamiento continuado, la mastitis no infecciosa requirió tratamiento mediante la extracción adicional de leche después de la toma, y la mastitis infecciosa se trató eficazmente solo mediante la extracción de la leche y antibióticos sistémicos (22). Sin la extracción eficaz de la leche, es más probable que la mastitis no infecciosa progrese a mastitis infecciosa y la mastitis infecciosa hacia la formación de un absceso. Por tanto, el vaciamiento eficaz de la leche es la parte más esencial del tratamiento (16).

Como se ha mencionado anteriormente, para tratar la infección que se produce en la mastitis, generalmente se usan antibióticos (16) aunque ahora se ha establecido que generan varios problemas críticos, ya que cuando se usan en ausencia de indicaciones claras en vez de producir el beneficio deseado lo que se puede llegar a causar son daños (15), como es la creación de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias que residen en las glándulas mamarias. Al aplicar el antibiótico, se genera una disbiosis de modo que desaparecen las bacterias sensibles y se seleccionan las resistentes, que crecen sin competencia y alcanzan concentraciones muy superiores a las normales (26).

Además, los antibióticos de amplio espectro empleados para tratar la mastitis también se asocian al desarrollo de trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal e infecciones urinarias (27). Para más inri, el uso de antibióticos conlleva una pérdida de lactobacilos y bifidobacterias en la leche materna, lo que favorece el crecimiento excesivo de los agentes que producen la mastitis (28). Además, la modificación de la microbiota materna afecta negativamente a los lactantes amamantados porque es importante para un buen desarrollo de la microbiota humana en las primeras etapas de la vida (29).

Como la resistencia a los antibióticos causa un gran desafío para el éxito de esta terapia, existe la necesidad de crear estrategias para poder reemplazar los antibióticos. Puesto que la mastitis lactacional se trata de un cambio anómalo de la microbiota mamaria, el tratamiento con probióticos se considera una buena opción para restablecer el equilibrio de esta microbiota (30). La bacterioterapia o empleo de ciertos microorganismos beneficiosos o probióticos para desplazar a los agentes patógenos implicados en un proceso infeccioso se propuso hace ya más de 25 años, demostrando ser efectiva en varios tipos de infecciones recurrentes (31).

1.4. MASTITIS Y PROBIÓTICOS

Las cepas que causan mastitis, principalmente *S. aureus* y *S. epidermidis* suelen mostrar dos propiedades comunes; resistencia a los antibióticos y alta capacidad para formar biofilms, lo que puede explicar la ineficacia de una amplia gama de terapias con antibióticos y la consiguiente recurrencia de la enfermedad (31). Esto preocupa a salud pública como se describe en un informe reciente de la OMS ya que las opciones disponibles para el tratamiento de infecciones son cada vez más reducidas (32). En este contexto, resulta especialmente atractivo el desarrollo de nuevas estrategias para el

manejo de la mastitis, basadas en probióticos, como alternativa o complemento a la antibioterapia (33).

Aunque el conocimiento de las bacterias probióticas comensales y/o potenciales que existen en la leche de las mujeres son limitadas, las bacterias comúnmente aisladas de este sustrato incluyen estafilococos, estreptococos, micrococos, lactobacilos y enterococos (34). De estos, se considera que los lactobacilos constituyen la principal barrera microbiológica a la infección. Así, la leche materna de una mujer sana puede ser una fuente de lactobacilos potencialmente probióticos con un papel en proteger a las madres y/o bebés contra enfermedades infecciosas (30). Además, estas bacterias son organismos particularmente atractivos ya que cumplirían algunos de los principales criterios generalmente recomendados para los probióticos humanos, como el origen humano, un historial de ingesta prolongada segura por una población particularmente sensible (recién nacidos, lactantes), y adaptación a sustratos mucosos y lácteos (35).

Es especialmente relevante la capacidad de ciertas cepas (*Lactobacillus coryniformis* CECT5711, *Lactobacillus fermentum* CECT5716, *Lactobacillus gasseri* CECE5714 y *Lactobacillus salivarius* CECT5713) para inhibir a los principales agentes etiológicos de las mastitis lactacionales, adherirse a epitelios, sobrevivir a las condiciones del tracto gastrointestinal y tener actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora (13). La secuenciación reciente del genoma de algunas de estas cepas (36) (37) (38) (39) está proporcionando algunas pistas nuevas para comprender la relación entre las propiedades fenotípicas y su base molecular subyacente (7).

2. JUSTIFICACIÓN

Tradicionalmente el tratamiento empleado en las mastitis consistía en la eliminación eficaz de la leche, analgesia y terapia con antibióticos. En un momento en el que estamos experimentando efectos negativos del uso excesivo de antibióticos, es necesario explorar alternativas seguras y eficaces para prevenir y tratar infecciones como la mastitis.

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo del presente estudio es confrontar las evidencias actuales e intentar extraer una conclusión acerca del uso de los probióticos en la prevención y tratamiento de la mastitis lactacional.

2.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar si el consumo de probióticos tiene efecto sobre la composición inmunológica de la leche materna.

3. MÉTODO

3.1. DISEÑO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura y evidencia científica actual sobre la relación del uso de probióticos para prevenir y tratar la mastitis durante la lactancia. Los criterios de inclusión y exclusión empleados se encuentran definidos en la **Tabla 2**.

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|---|--|
| Artículos en inglés y español | Estudios en animales |
| Ensayos clínicos, Estudios de cohortes | Exclusión de estudios centrados en la mastitis no relacionada con la lactancia |
| Estudios realizados en humanos | Literatura gris (cartas al director, tesis, congresos, conferencias) |
| Estudios realizados con madres lactantes | Revisiones sistemáticas |
| Probióticos orales tomados para prevenir/tratar la mastitis lactacional incluidas todas las especies, cepas, preparaciones, horarios y dosis de probióticos | |
| Estudios realizados en los últimos 20 años | |

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EXTRACCIÓN DE DATOS

Primero se definieron los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente para restringir la búsqueda a los artículos relevantes. A continuación, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of science (WOS), SCIELO, Scopus y Cochrane Database of Systematic Reviews.

Las palabras clave para las búsquedas fueron: lactancia, lactation, breastfeeding, breastmilk, probióticos, probiotics, mastitis. Para combinar dichos términos y formular ecuaciones de búsqueda se utiliza el operador booleano AND y OR.

El mayor número de artículos fueron encontrados de la siguiente forma: probiotics AND mastitis y probiotics AND (breastfeeding OR lactation OR breastmilk). Los artículos finalmente seleccionados son el resultado de la aplicación de distintos filtros que nos permitieron depurar la búsqueda hasta obtener los artículos relevantes para la revisión. En el diagrama se puede apreciar de forma gráfica las secuencias del proceso de búsqueda. En Pubmed la búsqueda obtuvo un total de 88 artículos. En Web of Science

155 resultados, en Scielo 1, en Scopus 149 y en The Cochrane Library 1. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados un total de 198 artículos. Posteriormente se realizó la selección por título y abstract con la exclusión de los irrelevantes o duplicados. Finalmente, fueron seleccionados un total de 16 artículos.

Las principales **limitaciones** durante el proceso de búsqueda han sido principalmente: temas no relacionados, estudios sin publicación de resultados, estudios no finalizados y el acceso restringido a los artículos de pago.

Para la extracción de la información se diseñó una tabla para la simplificación de los datos y características de los distintos estudios y plasmarlos de manera descriptiva. Esta tabla esta compuesta por los siguientes apartados: título, autor, año, objetivo, metodología, resultados y conclusiones (**ANEXO 3**).

En la **Figura 2** se recoge el proceso de búsqueda realizado para la selección de los estudios.

3.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA. ANÁLISIS Y SISTEMAS DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Los artículos científicos resultantes fueron sometidos a una lectura crítica mediante la herramienta de lectura crítica *Critical Appraisal Skill Programme (CASPe)* en su versión castellana (**ANEXO 1**). Para valorar la **calidad** metodológica de los ensayos clínicos y con ello el riesgo de sesgos que presentan, se han analizado a través del método **SING** (**ANEXO 2**). La puntuación de cada uno de los artículos se encuentra en la **Tabla 3**.

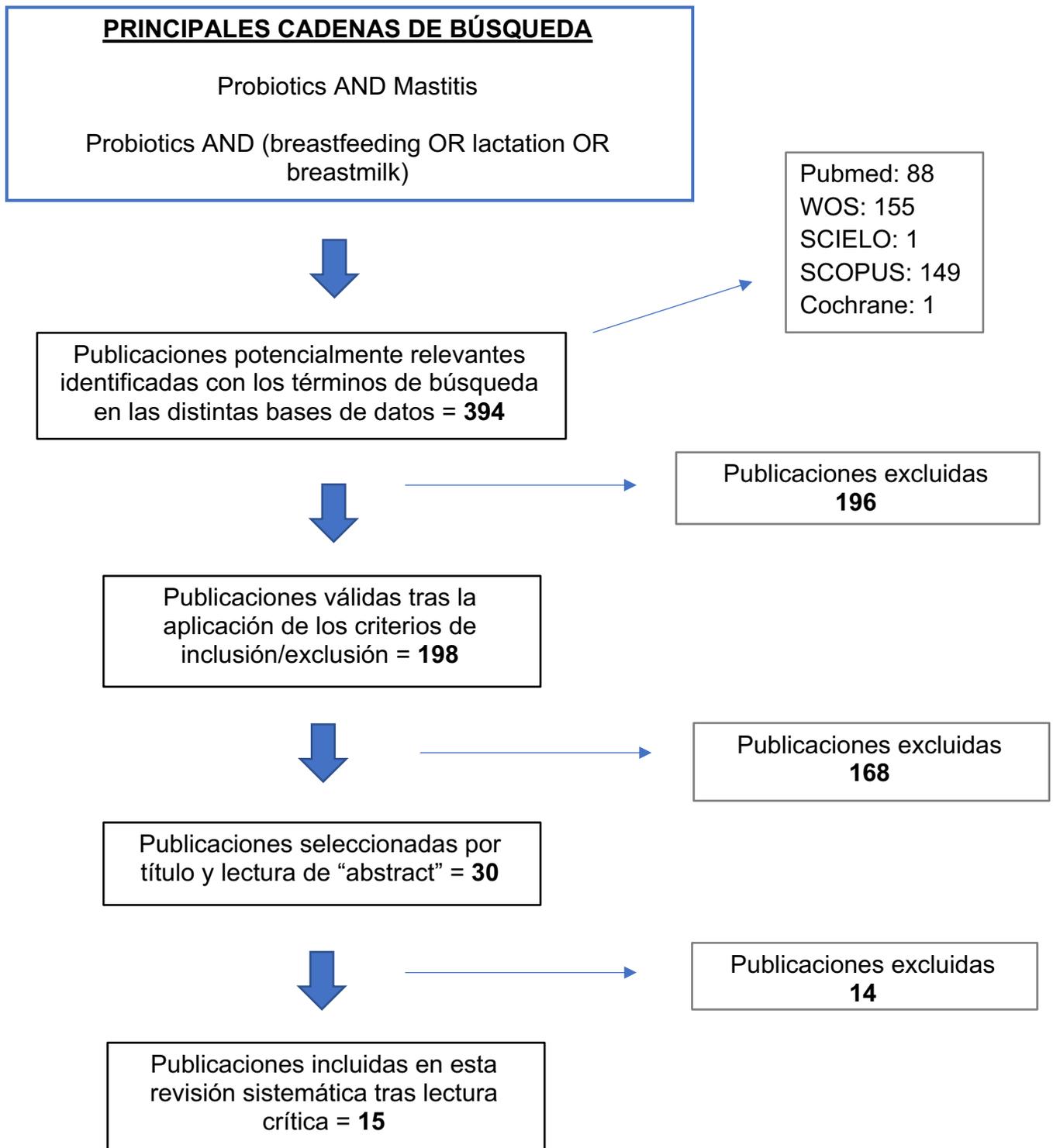


Figura 2. Algoritmo de la búsqueda bibliográfica.

| ESTUDIO | SIGN | CASPe |
|-----------------------------------|-------------|--------------|
| Hoppu, U et al. 2012 | 1 ++ | 8/11 |
| Mastromarino, P et. al 2015 | 1 ++ | 7/11 |
| Baldassarre, ME et al. 2016 | 1 ++ | 9/11 |
| Nikniaz, L et al. 2013 | 1 ++ | 9/11 |
| Rautava, S et al. 2002 | 1 + + | 9/11 |
| Ortiz -Andrelluchi, A et al. 2008 | 1 ++ | 9/ 11 |
| Böttcher, MF et al. 2008 | 1 + | 6/11 |
| Prescott, SL et al. 2008 | 1 ++ | 8/11 |
| Jimenez, E et al. 2008 | 1 + | 5/8 |
| Arroyo, R et al. 2010 | 1 - | 4/8 |
| Maldonado-Lobon, JA et al. 2015 | 1 + | 8/11 |
| Vázquez-Fresno, R et al. 2014 | 1 - | 5/11 |
| Espinosa-Martos, I et al. 2015 | 1 - | 5/11 |
| Fernandez, L et al. 2016 | 1 + | 7/11 |
| Hurtado, JA et al. 2017 | 1 + | 7/11 |

Tabla 3. Puntuación escala SIGN y herramienta de lectura crítica CASPe

4. RESULTADOS

4.1. EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA LECHE MATERNA

Nikniaz, en su ensayo de 2013 (40), determina los efectos de la suplementación simbiótica (probiótica más prebiótica) durante 30 días sobre los niveles de IgA, TGF- β 1 y TGF- β 2 de la leche materna en madres lactantes. Esta suplementación estaba compuesta por: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S.thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus* y *B. longum*. Tras el tratamiento, la IgA de la leche materna aumentó significativamente en el grupo suplementado, mientras que en el grupo placebo no se observaron cambios significativos. Además, se observó una diferencia significativa entre los grupos. Los niveles de TGF- β 1 no cambiaron significativamente, pero los niveles de TGF- β 2 si que aumentaron significativamente en el grupo suplementado y había diferencia significativa entre grupos. Por lo que concluyen que esta suplementación puede tener efectos positivos sobre la composición inmunológica de la leche.

Estos mismos factores inmunológicos también se analizaron en el estudio de **Böttcher** (41), entre otros (IgA total, IgA secretora, TGF- β 1, TGF- β 2, IL-10, TNF, CD14 soluble). En este caso la suplementación fue con *L. reuteri* desde la semana 36 de gestación hasta el parto. A diferencia del anterior estudio, la ingesta de probiótico se asoció con niveles bajos de TGF- β 2 en la leche materna y no tuvo ningún efecto significativo sobre la concentración de IgA, TGF- β 1 y las otras citocinas, a excepción de un ligero aumento de IL-10 en el calostro.

Prescott, exploró los efectos de la suplementación con probióticos maternos (*L. rhamnosus* HN001 o *B. lactis* HN019) sobre los marcadores inmunes en la sangre del cordón umbilical y la leche materna (IL-13, IFN-g, IL-6, TNF-a, IL-10, TGF- β 1 y sCD14), y también se determinó la IgA total de las muestras de leche (42). Las madres que tomaron los probióticos (tanto *B. lactis* HN019 como *L. rhamnosus* HN001) tendían a tener niveles absolutos de IgA más altos en la leche (solo fue significativo en las muestras de calostro y a los 3 meses, no a los 6 meses) y niveles de TGF- β 1 significativamente más altos que las del grupo placebo. Esto fue más evidente en el grupo que ingirieron *B. lactis*. Además, observaron que se correlacionaba la concentración de TGF- β 1 con la concentración de IgA en las muestras de leche de los 3 y 6 meses. Inicialmente, los valores de IL-6 eran significativamente mayores en el calostro de las mujeres que recibieron probióticos (especialmente en las que recibieron *B. lactis* HN019) y disminuyeron con el tiempo. No había diferencias significativas en los

niveles detectados a los 3 y 6 meses de lactancia entre los grupos. También se detectó qué en la leche de las primeras semanas, la IgA se correlaciona con IL-6.

Estos resultados concuerdan con las observaciones de **Rautava** y colaboradores (43), quienes observaron niveles más altos de TGF- β en la leche materna de mujeres finlandesas que recibieron una cepa diferente de *L. rhamnosus* durante 4 semanas antes del nacimiento y durante la lactancia. Pero esto solo fue significativo para la isoforma TGF- β 2 sin diferencias significativas en TGF- β 1. En este estudio también se observó que el riesgo de desarrollar eczema atópico durante los primeros dos años de vida era menor en los hijos de madres que habían recibido probióticos. No se observó asociación entre los niveles de TGF- β 2 en la leche materna y el desarrollo de enfermedad atópica en el lactante.

Estos resultados en los niveles de TGF- β no concuerdan con los observados en el estudio de 2008 de **Ortiz-Andrellucchi** y compañeros (44). Su objetivo era determinar si el consumo de leche fermentada con *L. casei* durante 6 semanas podía modular el sistema inmune de mujeres que acababan de dar a luz y estaban dando de amamantar, y el efecto sobre las citocinas de la leche materna. En este estudio, no hubo diferencias significativas en los niveles de TGF- β 1, TGF- β 2, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IgA, pero si una disminución significativa de TNF-a e IL-10 en la leche materna de mujeres que recibieron el probiótico. Los autores comentan que estos resultados deber tomarse con precaución porque las concentraciones de estas dos citocinas estaban cerca del límite de detección de la técnica.

En un estudio llevado a cabo por **Mastromarino** y colaboradores en 2015 evaluaron el efecto del suplemento oral VSL#3 (contiene 8 especies de bacterias diferentes) en la composición de la leche materna (45). Observaron que es posible influir positivamente en la microbiota de la leche a través de la suplementación con dicho probiótico durante la última etapa del embarazo y la lactancia aunque este efecto beneficioso parece depender del tipo de parto. Se observó un aumento significativo en la cantidad de bifidobacterias y lactobacilos en el calostro y la leche madura en madres suplementadas con VSL#3 en comparación con las mujeres tratadas con placebo, pero especialmente en las mujeres con parto vaginal. Sin embargo, no se observó que la suplementación con probiótico influyera en la concentración de lactoferrina y oligosacáridos del calostro y leche maura. En este estudio no evaluaron el efecto de este probiótico sobre los niveles de citocinas, lo realizaron más tarde, en 2016, con un estudio donde midieron los valores medios de dos citocinas antiinflamatorias (TGF- β 1 e IL-10) y dos citocinas

pro-inflamatorias (IL-1 β e IL-6) (46). Por un lado, los niveles de las citocinas antiinflamatorias fueron mayores tanto en el calostro como en la leche madura de las mujeres que recibieron probiótico, además, los valores de TGF- β 1 aumentaron con el tiempo. Por otro lado, respecto a las citocinas pro-inflamatorias, no hubo diferencias significativas entre grupos en los valores medios de IL-1 β , y en ambos grupos hubo una ligera disminución con el tiempo. Los valores de IL-6 disminuyeron con el tiempo en el grupo de mujeres que recibieron probiótico, aunque inicialmente eran mayores en el calostro de este grupo. No se observó que el consumo de probióticos tuviera efecto sobre la concentración de IgA secretora de la leche materna.

Con respecto a los cambios en el perfil lipídico, en un estudio de **Hoppu** y colaboradores (47) centrado principalmente en evaluar el efecto de la dieta durante el embarazo y la lactancia en la composición de la leche materna, dividieron aleatoriamente a mujeres embarazadas en tres grupos: intervención dietética con probióticos (dieta / probiótico) o con placebo (dieta / placebo) y un grupo de control (control / placebo). Los probióticos utilizados fueron *L. rhamnosus* GG y *B. lactis* Bb12 en combinación. Observaron que en el grupo que recibieron probiótico había un aumento significativo del ácido gamma-linoleico. Las concentraciones de TNF- α , IL-10, IL-4 e IL-2 fueron más altas en ambos grupos de intervención dietética en comparación con los controles y, además, los ácidos grasos de cadena larga omega-3 se asociaron con varias citocinas (IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-4, IL-2) en muestras de calostro.

4.2. PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO DE LA MASTITIS

Un estudio inicial de **Jiménez et al.** (2008) investigó el potencial de dos cepas de lactobacilos como terapia alternativa para la mastitis lactacional estafilocócica (*L. salivarius* CECT5713 y *L. gasseri* CECT5714) (34). De un total de 20 mujeres que presentaban la afección, diez recibieron la combinación de las dos cepas de *Lactobacillus* durante un período de 4 semanas y diez recibieron solo el excipiente durante el mismo período. El día 0, el recuento medio de estafilococos en ambos grupos fue similar, pero para el día 30, el recuento medio de estafilococos en el grupo probiótico fue menor en comparación con el grupo de control. Además, en el grupo probiótico, el día 7 habían mejorado mucho los síntomas y para el día 14 no se observaron signos clínicos en este grupo, pero los signos clínicos de mastitis persistieron en el grupo control durante todo el estudio. Los *Lactobacillus* utilizados fueron aislados en 6 de las mujeres que recibieron el probiótico y todos pertenecían a *L. salivarius* CECT5713 y *L. gasseri* CECT5714.

Un estudio posterior realizado en España por **Arroyo et al.** (2010) también investigó el potencial de *L. salivarius* CECT5713 y la cepa *L. fermentum* CECT5716 en un grupo mucho más grande de sujetos, 352 mujeres con mastitis infecciosa. Se dividieron en 3 grupos y las mujeres recibieron *L. salivarius* CECT5713 o *L. fermentum* CECT5716 o antibióticos durante 3 semanas (28). El artículo publicado describe los resultados el día 0 y el día 21 donde se observó que la carga bacteriana total y el recuento de las principales bacterias aisladas disminuía en los grupos que ingirieron probiótico, especialmente en las que ingirieron *L. salivarius*. Además, estas mujeres tuvieron menos dolor y riesgo de recurrencia de la mastitis que las mujeres del grupo control. Dependiendo del antibiótico empleado, las mujeres comunicaban más o menos dolor. Al inicio del estudio se observó que a mayor carga total de bacterias en la leche, mayor era la puntuación de dolor.

Más tarde, en 2015, **Maldonado-Lobón et al.** evalúa la administración de tres dosis diferentes de una de las cepas utilizadas en el estudio anterior, *L. fermentum* CECT5716, para reducir la carga de *Staphylococcus* en la leche materna de mujeres que padecen una lactancia dolorosa (48). Tres grupos recibieron la cepa probiótica durante 3 semanas, cada uno en diferente dosis, y el cuarto recibió un placebo de maltodextrina. Los resultados estaban en consonancia con los obtenidos en los estudios anteriores. El día 21, en los grupos que habían tomado el probiótico hubo una disminución en la carga de *Staphylococcus* y en la carga bacteriana total, en cambio, en el grupo placebo se mantuvo una similar.

También se observó que los grupos que habían tomado *L. fermentum CECT5716* tenían menos dolor mamario. No solo midieron la intensidad del dolor, utilizaron un cuestionario que evaluaba los aspectos sensoriales y la parte afectiva del dolor y todo mejoró tras la administración de probióticos. Además, tras las 3 semanas de tratamiento se observaron cambios en parámetros inmunológicos. Los niveles de IL-8 fueron disminuyendo durante el estudio en dos de los grupos que recibieron *L. fermentum CECT5716* y los niveles de IgA eran significativamente mayores en el grupo que recibió menos dosis de *Lactobacillus* al inicio del estudio, pero al final de la intervención hubo una disminución significativa con respecto al grupo placebo. Concentraciones elevadas de IL-8 se relacionaban con una mayor carga de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y recuentos totales de bacterias; y una mayor carga bacteriana y niveles mayores de IL-8 se relacionaban con mayor dolor mamario. El consumo de analgésicos fue disminuyendo a lo largo del estudio en todos los grupos, pero las mujeres que tomaron la mayor dosis de probiótico consumieron significativamente menos estos fármacos en comparación con el grupo placebo.

Al final del estudio, no se pudo observar un efecto dosis-respuesta porque las tres dosis probadas indujeron efectos similares y no se detectaron diferencias significativas.

Espinosa-Martos et al. (2015) se esforzó por correlacionar los marcadores microbiológicos, bioquímicos o inmunológicos en la leche, sangre u orina con el resultado beneficioso observado durante el tratamiento probiótico de la mastitis (33). Un total de 31 mujeres participaron en el estudio. Entre ellas, 23 mujeres tenían síntomas clínicos de mastitis mientras que las restantes estaban sanas (grupo control). Durante un período de 21 días, ambos grupos recibieron tres dosis diarias de *L. salivarius PS2*. El efecto sobre el recuento bacteriano total en la leche materna fue similar a los reportados previamente para otras cepas (28,34), resultó en una reducción notable del recuento bacteriano en la leche y se observó disminución de los leucocitos polimorfonucleares. Además, los síntomas clínicos también se aliviaron en el grupo de probióticos después del día 7.

Como consecuencia del tratamiento probiótico, en la leche de mujeres con mastitis disminuyó el nivel de IL-8, y otras citocinas y quimiocinas (como IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , MCP-1 y MIP-1 β) y esto puede explicar la mejora del estado de inflamación asociado a la mastitis, pero los cambios no alcanzaron significación estadística.

Otro hallazgo fue el aumento de TGF- β 2 en el grupo control como veíamos en los estudios realizados por Nikniaz et al., 2013 y Prescott et al., 2008. La concentración de

IgE aumentó tras el tratamiento en el grupo con mastitis y en ambos grupos se encontró un aumento de la concentración de IgG3, EGF e IL-7, una modificación del perfil de electrolitos (los niveles de sodio disminuyeron en el grupo control, los de potasio en el grupo de mastitis y en ambos aumentó el cloruro) y reducción de algunos biomarcadores de estrés oxidativo. Respecto al perfil de ácidos grasos, el ácido palmítico aumentó discretamente en el grupo con mastitis y el ácido láurico y mirístico en el grupo control.

Los hallazgos en la sangre fueron una disminución en la proporción de linfocitos y aumentó del número de células polimorfonucleares tras el tratamiento en las mujeres con mastitis. Sin cambios importantes en los perfiles de ácidos grasos. En el grupo con mastitis disminuyó la concentración de IgA, IgG1, IL-2 y MCP-1 y en el grupo control solo disminuyó MCP-1. Y en la orina no se observó ninguna diferencia asociada al tratamiento con probióticos.

Recientemente, en un ensayo clínico realizado por **Vázquez-Fresno et al. en 2014**, se aplicó un enfoque metabolómico basado en espectroscopia de ¹H-RMN para detectar diferencias metabolómicas en la orina de mujeres con mastitis lactacional después de consumir una cepa probiótica (*Lactobacillus salivarius* PS2) (49). Se recogió la orina de 24 horas al inicio del estudio y tras 21 días de administración de probióticos. El análisis multivariado mostró diferencias en el metaboloma después del tratamiento. Los metabolitos discriminantes detectados al inicio del estudio fueron lactosa, ibuprofeno y acetaminofeno (dos fármacos comúnmente utilizados para el dolor de la mastitis), mientras que, después de la ingesta de probióticos, se detectaron creatina y los co-metabolitos microbianos intestinales hipurato y TMAO. Además, se observó que los niveles urinarios de ibuprofeno y acetaminofeno eran más bajos tras los 21 días de tratamiento, exhibiendo que había un abandono voluntario de la ingesta de dichos fármacos después de la administración de probióticos, como se observaba en el estudio de Maldonado-Lobón et al. Además, hubo una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de estafilococos / estreptococos después del tratamiento con probióticos. Clínicamente, la mayoría de las mujeres (> 85%) que participaron en el ensayo habían mejorado completa o notablemente después de la administración de la cepa probiótica (18 no tenían síntomas clínicos de mastitis, mientras que las 5 mujeres restantes habían mejorado, pero aún mostraban síntomas leves).

4.3. PROBIÓTICOS PARA PREVENIR LA MASTITIS

Considerando si los probióticos pueden prevenir episodios de mastitis, solo hay evidencia emergente. Un estudio reciente llevado a cabo por **Fernandez** y colaboradores, examinó el potencial de *L. salivarius PS2* para dificultar la mastitis infecciosa en mujeres embarazadas a las que se les había diagnosticado previamente mastitis (50). Se dividieron 108 mujeres en dos grupos. Las del grupo probiótico ingirieron *L. salivarius PS2* desde aproximadamente la semana 30 de embarazo hasta el parto, mientras que las del grupo control recibieron un placebo. Una vez finalizado el estudio, al 41% de las mujeres participantes se les diagnosticó mastitis, pero el número de mujeres con mastitis tras haber tomado el probiótico fue significativamente menor (25%) que en el grupo placebo (57%). Además, las que recibieron el probiótico reportaron menor intensidad de dolor. Por otro lado, los recuentos bacterianos en las mujeres que desarrollaron mastitis fueron significativamente más altos en el grupo placebo en comparación con el grupo probiótico. Consideran que este probiótico puede ser una alternativa eficaz para la prevención de mastitis lactacional.

Otro estudio posterior llevado a cabo por **Hurtado** en 2017, evaluó la capacidad del *L. fermentum CECT5716* para prevenir la mastitis en mujeres lactantes que habían recibido una dosis preventiva de antibiótico 48 horas antes o después del parto (51). Participaron un mayor número de mujeres, 625, que fueron asignadas al azar en el grupo probiótico o en el grupo control, pero el problema de este estudio es que hubo muchos abandonos y solo 291 completaron el estudio. Las del grupo probiótico recibieron durante 16 semanas una cápsula diaria de *L. fermentum CECT5716* y el grupo control una cápsula diaria de maltodextrina.

Los resultados al finalizar el estudio fueron similares a los del ensayo anterior. La tasa de incidencia de mastitis en el grupo probiótico fue significativamente menor que en el grupo control, disminuyó un 51% la tasa de incidencia. Se observó una menor concentración de *Staphylococcus spp.* en las mujeres que recibieron probiótico tanto en las sanas como en las que desarrollaron mastitis. Respecto a los síntomas clínicos, en el grupo control había un mayor porcentaje de mujeres con dolor mamario y comunicaban una mayor intensidad. Durante el tercer mes, el porcentaje de mujeres que tomaron analgésicos fue menor en las mujeres que recibieron probiótico.

Además, también valoraron marcadores inflamatorios y observaron que en las mujeres que desarrollaron mastitis y fueron tratadas con probiótico había una disminución significativa de IL-8 y una asociación positiva con la carga de *Staphylococcus spp.* (a mayor carga bacteriana, mayor concentración de IL-8).

5. DISCUSIÓN

La leche materna no solo proporciona los nutrientes necesarios para el crecimiento y el desarrollo del recién nacido, también contiene numerosos componentes inmunológicos (IgA, lactoferrina, lisozima...) (52) que compensan el sistema inmune inmaduro e inexperto de las mucosas (7). Pero además de proteger la salud del niño, también protegen el pecho de la infección por microorganismos como el *S. aureus* por lo que cuando los niveles de estos factores están bajos aumenta el riesgo de mastitis (53). Por ello, es importante tener en cuenta que la administración de probióticos puede modificar la composición de la leche. Se han visto cambios en el perfil lipídico, en los niveles de IgA y en los de otros factores inmunológicos como citoquinas IL-10 y TGF- β 1 y 2. Los resultados de los estudios son variables, observándose una disminución o aumento de los factores dependiendo del estudio. Estas discrepancias pueden ser debidas a diferentes razones: en los estudios se utilizan diferentes especies bacterianas, puede haber diferentes respuestas del huésped a diferentes cepas de probióticos, se han utilizado diferentes dosis y duración de la suplementación, se ha realizado de diferente forma la medición de los componentes inmunológicos de la leche, y a las diferentes características maternas. Debido a la heterogeneidad de los resultados, su efecto sobre la leche materna no se puede generalizar y se debe estudiar cada probiótico por separado porque algunos pueden resultar beneficiosos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como es el caso de la mastitis, pero otros no.

Se observa un aumento de alguna de las isoformas de TGF- β en la leche materna de las mujeres que reciben probiótico en la mayoría de los estudios (40, 42, 43, 46). Solo hay un estudio en el que hay una disminución de la TGF- β 2 en el calostro, pero esto parece que es debido a la especie bacteriana utilizada (*L. reuteri*) ya que es el único estudio con este resultado (41). Cinco estudios evalúan el efecto del consumo de probióticos sobre la IgA de la leche materna. En dos de ellos se observa un aumento significativo asociado al aumento de TGF- β (40, 42). En ambos se utilizó *L. rhamnosus* como suplemento probiótico. Estudios futuros podrían ir encaminados a confirmar si esta especie bacteriana causa este efecto. Esto concuerda con estudios anteriores en los que TGF- β es considerado un factor inmunológico clave en la promoción de la producción de IgA (54). En el estudio de Ortiz-Andrellucchi y compañeros (40) no se observaron cambios significativos en los niveles de citocinas ni de IgA en la leche materna del grupo que recibió probiótico a excepción de un ligero descenso de IL-10. Esto puede ser debido a que no recibieron directamente el suplemento probiótico con el

microorganismo, sino que recibieron leche fermentada con *L. casei*, lo que podría disminuir el efecto.

De los estudios incluidos, cinco están dirigidos al tratamiento de la mastitis con probióticos (28, 33, 34, 48, 49) y dos a su eficacia en la prevención de mastitis (50,51). Todos descritos como ensayos clínicos aleatorizados. Hubo errores metodológicos en todos ellos. Tuvieron problemas con la asignación al azar, el cegamiento, el tamaño de la muestra o los abandonos. Por ejemplo, en el ensayo de Arroyo et al., afirmaron que los participantes fueron asignados aleatoriamente, pero los autores no explicaron cómo ocurrió. Además, en un artículo de opinión de Amir et al., que evaluó el trabajo de Arroyo et al., se informó que el registro de ensayos describió la asignación de participantes como no aleatoria (55). Tres de los estudios fueron realizados con muy pocos participantes (33, 34, 49). Uno de ellos parecía haber sido un estudio piloto al hacer referencia a planes futuros para un gran ECA multicéntrico, aunque esto no se estableció específicamente. En uno de los estudios (48) hay una preocupante tasa de deserción (53,4%), sin embargo, los autores sostienen que hubo un tamaño de muestra suficientemente grande para mantener el poder estadístico.

Uno de los aspectos más cuestionables de todos los estudios es la elección del **recuento bacteriano** en la leche materna para evaluar la efectividad de la intervención porque no está clara la contribución exacta de los recuentos bacterianos al desarrollo o diagnóstico de la mastitis lactacional (56). Actualmente, el diagnóstico de mastitis es fundamentalmente clínico y solo se recogen muestras de la leche en caso de mala evolución, en recidivas, en mastitis de origen nosocomial, en cuadros graves o en madres alérgicas a tratamientos habituales (10). En todos los estudios se observó que había una disminución en el recuento bacteriano total o de las especies con mayor frecuencia aisladas.

Un síntoma clínico importante en la mastitis es el **dolor mamario** (16) pero no es el único, habitualmente el pecho está enrojecido, hinchado, endurecido, y puede haber síntomas generales de fiebre y malestar. Sin embargo, los estudios solo tuvieron en cuenta el dolor y además el modo y el momento de evaluación fue diferente en cada uno de ellos. Todos reportaron que había una mejoría con el tiempo en los grupos que recibían probiótico.

Las características clave de los participantes no se describieron adecuadamente en la mayoría de los estudios. La historia previa de mastitis lactacional y la primivigredad

son dos factores que aumentan el riesgo de mastitis en un futuro embarazo (10, 15) entre otros factores. A excepción de un estudio (48), no se informó sobre esto, pudiendo ser un posible factor de confusión. Los estudios futuros deben incluir informes de las características clave de los factores de riesgo.

Las relaciones de los autores con las empresas farmacéuticas que comercializan los probióticos son un posible conflicto de intereses. Los autores de dos estudios (48, 51) fueron empleados de *Biosearch Life*, propietario de la patente de *L. fermentum* CECT5716, el probiótico utilizado en sus estudios. En uno de ellos si que declaran que no existían intereses económicos (48) pero en el otro no (51). Otro estudio estuvo apoyado por una compañía alimentaria (34).

Respecto a la seguridad de los probióticos, se han descrito efectos secundarios de poca importancia como estreñimiento, distensión abdominal, aumento de la sed, flatulencia, náuseas y vómitos (57,58), por lo que generalmente se consideran seguros para el consumo humano. Esto concuerda con los estudios incluidos en la revisión ya que ninguno informó efectos secundarios a excepción de un estudio en el que se observaron problemas de flatulencia en uno de los grupos probióticos (28).

La información disponible en los registros de ensayos internacionales indica que se están realizando otros tres ensayos para evaluar la eficacia de dos cepas de *Lactobacillus* para prevenir la mastitis en mujeres que amamantan:

- <https://www.trialregister.nl/trial/4243>
- <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12615000923561>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02203877>

En los estudios se observa que hay una disminución en la carga bacteriana de la leche y una mejoría de los síntomas en las mujeres que reciben probióticos, pero recomendar el uso de probióticos como tratamiento y prevención de la mastitis sobrepasa la evidencia científica disponible hasta la fecha. Se necesitan ensayos controlados aleatorios de alta calidad para evaluar la efectividad y seguridad de cada cepa bacteriana individualmente sino las mujeres pueden perderse tratamientos más efectivos y malgastar su dinero.

6. CONCLUSIONES

- No hay un gran número de estudios bien realizados y de alta calidad que informen sobre el tratamiento o la prevención de la mastitis lactacional con probióticos. Los estudios demuestran resultados prometedores a favor del impacto positivo y bien tolerado del consumo de probióticos pero el rigor, la calidad y el informe de los ensayos se vieron comprometidos y no parecen suficientes para respaldar un cambio en el tratamiento habitual de la mastitis de la lactancia.
- La suplementación con probióticos durante el embarazo y la lactancia parece influir en los factores inmunomoduladores de la leche materna.
- Se necesita más investigación rigurosa para confirmar la evidencia emergente.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La heterogeneidad de los estudios conlleva a un problema de interpretación de resultados, ya sea por las diferentes especies bacterianas utilizadas, diferentes dosis y duración de la suplementación o por la calidad metodológica de éstos, siendo un posible inconveniente para extraer conclusiones. Además, el hecho de que algunos estudios incluidos en este trabajo tengan un menor nivel de calidad no asegura la minimización de sesgos en cada uno de los artículos seleccionados.

Asimismo, algunos criterios de inclusión seleccionados para este trabajo nos pueden conducir a sesgos importantes. Por ejemplo, limitar el idioma a español e inglés, con lo que podemos incurrir en un sesgo de publicación. También se ha limitado la selección a estudios realizados en humanos, esto conlleva a dejar fuera la vertiente de experimentación básica que podría contribuir a obtener mejores conclusiones. Por último, otra posible limitación es que el proceso de búsqueda ha sido realizado por un único investigador.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Apr;(153):1–186.
2. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):30–7.
3. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):38–53.
4. Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, Victora CG. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):54–61.
5. Bowatte G, Tham R, Allen KJ, Tan DJ, Lau M, Dai X, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):85–95.
6. de la Salud OM. OMS | Lactancia materna exclusiva. Organización Mundial de la Salud. 2013.
7. Rodríguez Gómez JM. Microbiota de la leche humana: implicaciones para la salud materno-infantil [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: www.aepap.org
8. 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 Dec;143(6):754–8.
9. Osorio LM, Umbarila AS. Microbiota de la glándula mamaria. *Pediatría (Santiago)*. 2015;48(1):1–8.
10. Espínola-Docio B, Costa-Romero M, Marta Díaz-Gómez N, Paricio-Talayero JM. Mastitis. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Dec 1;114(6):576–84.
11. Olivares M, Díaz-Roperó MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol*. 2006 Jul;101(1):72–9.
12. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: Is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr*. 2014;5(6).
13. S. Martín De Maria. Sexualidad en el puerperio. *Matronas Prof*. 2001;2(4):9–14.
14. de Andrés J, Jiménez E, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, García-Conesa M-T. An Exploratory Search for Potential Molecular Targets Responsive to the Probiotic *Lactobacillus salivarius* PS2 in Women With Mastitis: Gene Expression Profiling

- vs. Interindividual Variability. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Sep 13;9:2166. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271395>
15. Fernández L, García C, Carrera M, Mediano R, Rodríguez JM, Marín M. Factores de riesgo de la mastitis infecciosa durante la lactancia. *Acta Pediatr Esp*. 2016;74(11):e243–50.
 16. OMS | Mastitis: Causas y manejo. WHO. 2013;
 17. Asociación F, Blanca Espínola-Docio D, Marta Costa-Romero D, Marta Díaz-Gómez DN, Paricio-Talayero JM. Mastitis. Puesta al día Mastitis update.
 18. Castro A, González M, Tarín JJ, Cano A. Papel de los probióticos en Obstetricia y Ginecología. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [cited 2020 Nov 30];31:26–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25659051/>
 19. Vayas Abascal R, Carrera Romero L. Actualización en el manejo de las Mastitis Infecciosas durante la Lactancia Materna. *Rev Clínica Med Fam*. 2012;5(1):25–9.
 20. Hughes, Mansel & Webster's Benign Disorders and Diseases of the Breast - 3rd Edition [Internet]. [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/hughes-mansel-and-websters-benign-disorders-and-diseases-of-the-breast/mansel/978-0-7020-2774-1>
 21. SANCTUARY J, GUNTHER M, MORRIS D, Ferreira J. Discussion on the Breast in Pregnancy and Lactation. *Proc R Soc Med*. 1958 Jun 1;51:305–11.
 22. Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Jul;149(5):492–5.
 23. Filteau SM, Lietz G, Mulokozi G, Bilotta S, Henry CJ, Tomkins AM. Milk cytokines and subclinical breast inflammation in Tanzanian women: effects of dietary red palm oil or sunflower oil supplementation. *Immunology*. 1999 Aug;97(4):595–600.
 24. Amir LH, Harris H, Andriske L. An audit of mastitis in the emergency department. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. 1999 Sep;15(3):221–4.
 25. Larson E, Zuill R, Zier V, Berg B. Storage of human breast milk. *Infect Control*. 1984 Mar;5(3):127–30.
 26. Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: Un problema infravalorado (y II). *Acta Pediatr Esp*. 2009;67(3).
 27. Pirota M V, Garland SM. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2006 Sep;44(9):3213–7.
 28. 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 an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Jun;50(12):1551–8.
29. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: Mom matters. Vol. 21, *Trends in Molecular Medicine*. 2015.
 30. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes*. 2014 Jun;5(2):169–83.
 31. Huovinen P. Bacteriotherapy: the time has come. Vol. 323, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001. p. 353–4.
 32. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance.
 33. 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 Jun;7(3):305–18.
 34. Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, et al. Oral administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Aug;74(15):4650–5.
 35. Gardiner GE, O’Sullivan E, Kelly J, Auty MA, Fitzgerald GF, Collins JK, et al. Comparative survival rates of human-derived probiotic Lactobacillus paracasei and L. salivarius strains during heat treatment and spray drying. *Appl Environ Microbiol*. 2000 Jun;66(6):2605–12.
 36. Jiménez E, Langa S, Martín V, Arroyo R, Martín R, Fernández L, et al. Complete genome sequence of Lactobacillus fermentum CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *J Bacteriol*. 2010 Sep;192(18):4800.
 37. Jiménez E, Villar-Tajadura MA, Marín M, Fontecha J, Requena T, Arroyo R, et al. Complete genome sequence of Bifidobacterium breve CECT 7263, a strain isolated from human milk. *J Bacteriol* [Internet]. 2012 Jul;194(14):3762–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740680>
 38. Martín V, Maldonado-Barragán A, Jiménez E, Ruas-Madiedo P, Fernández L, Rodríguez JM. Complete genome sequence of Streptococcus salivarius PS4, a strain isolated from human milk. *J Bacteriol*. 2012 Aug;194(16):4466–7.
 39. Jiménez E, Martín R, Maldonado A, Martín V, Segura AG De, Fernández L, et al. Complete genome sequence of Lactobacillus salivarius CECT 5713, a probiotic strain isolated from human milk and infant feces. *J Bacteriol*. 2010;192(19).
 40. Nikniaz L, Ostadrahimi A, Mahdavi R, Hejazi MA, Salekdeh GH. Effects of synbiotic supplementation on breast milk levels of IgA, TGF- β 1, and TGF- β 2. *J*

- Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc. 2013 Nov;29(4):591–6.
41. Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Sep;19(6):497–504.
 42. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, et al. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;38(10):1606–14.
 43. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):119–21.
 44. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr*. 2008 Oct;100(4):834–45.
 45. Mastromarino P, Capobianco D, Miccheli A, Praticò G, Campagna G, Laforgia N, et al. Administration of a multistrain probiotic product (VSL#3) to women in the perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in relation to mode of delivery. *Pharmacol Res*. 2015;95–96:63–70.
 46. Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, Fanelli M, Martinelli D, Urbano F, et al. Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Affects the Breast Milk Cytokine Profile and May Have Beneficial Effects on Neonatal Gastrointestinal Functional Symptoms. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2016 Oct;8(11).
 47. Hoppu U, Isolauri E, Laakso P, Matomäki J, Laitinen K. Probiotics and dietary counselling targeting maternal dietary fat intake modifies breast milk fatty acids and cytokines. *Eur J Nutr*. 2012 Mar;51(2):211–9.
 48. Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, Duarte P, Díaz-Roperó MP, Valero AD, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 Reduces *Staphylococcus* Load in the Breastmilk of Lactating Mothers Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2015 Nov;10(9):425–32.
 49. Vázquez-Fresno R, Llorach R, Marinic J, Tulipani S, Garcia-Aloy M, Espinosa-Martos I, et al. Urinary metabolomic fingerprinting after consumption of a probiotic strain in women with mastitis. *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:160–5.

50. 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 an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Mar;62(5):568–73.
51. Hurtado JA, Fonollá J. Response to Paricio-Talayero and Baeza re: “Oral Administration to Nursing Women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial”. Vol. 13, *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. United States; 2018. p. 454–6.
52. Garc R. Artículo de revisión Composición e inmunología de la leche humana. 2011;32(4):223–30.
53. Rodriguez DR. Mastitis Lactacional. *Hosp la Inmacul*. 2007;1–15.
54. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *J Immunol*. 1995 Aug;155(4):1647–51.
55. Barker M, Adelson P, Peters MDJ, Steen M. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review. *Women Birth*. 2020 Nov;33(6):e483–91.
56. Patel SH, Vaidya YH, Patel RJ, Pandit RJ, Joshi CG, Kunjadiya AP. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep*. 2017;7(1).

ANEXOS

ANEXO 1. Escala CASPe.

Lectura crítica de un ensayo clínico.

Para valorar un ensayo hay que considerar tres grandes epígrafes: ¿Son válidos los resultados del ensayo?, ¿Cuáles son los resultados? y ¿Pueden ayudarnos estos resultados? Las 11 preguntas siguientes están diseñadas para ayudarte a centrarte en esos aspectos de modo sistemático. Las primeras tres preguntas son de eliminación y pueden ser respondidas rápidamente. Si la respuesta a las tres es "sí", entonces vale la pena continuar con las preguntas restantes.

A) ¿Son válidos los resultados del ensayo?

- Preguntas "de eliminación":
 - ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida (incluyendo población de estudio, estudio, intervención realizada y resultados considerados)?
 - ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos (oculta la secuencia de aleatorización)?
 - ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él (se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron asignados aleatoriamente desde el inicio)?

- Preguntas "de detalle":
 - ¿Se mantuvo el cegamiento en pacientes + clínicos + personal del estudio?
 - ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
 - ¿al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

B) ¿Cuáles son los resultados?

- ¿Es muy grande el efecto del tratamiento (desenlaces medidos en el estudio)?
- ¿Cuál es la precisión del efecto (intervalos de confianza)?

C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

ANEXO 2. Estudio de la calidad método SIGN

|  Methodology Checklist 2: Controlled Trials | |
|---|--|
| Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i> | |
| Guideline topic: | Key Question No: Reviewer: |
| <p>Before completing this checklist, consider:</p> <p>1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</p> <p>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</p> | |
| Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify): | |
| SECTION 1: INTERNAL VALIDITY | |
| <i>In a well conducted RCT study...</i> | <i>Does this study do it?</i> |
| 1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.3 An adequate concealment method is used. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.5 The treatment and control groups are similar at the start of the trial. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.6 The only difference between groups is the treatment under investigation. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.7 All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.8 What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? | |
| 1.9 All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/> |
| 1.10 Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/> |

| SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY | |
|---|---|
| 2.1 How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i> | High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/> |
| 2.2 Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention? | |
| 2.3 Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? | |
| 2.4 Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. | |
| | |

ANEXO 3.

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|---|--|------|---|--|--|--|---|
| Probiotics and dietary counselling targeting maternal dietary fat intake modifies breast milk fatty acids and cytokines | U. Hoppu, E. Isolauri, P. Laakso, J. Matomäki, K. Laitinen | 2012 | Evaluar el efecto de la intervención dietética durante el embarazo y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos y citocinas de la leche materna. | Las mujeres embarazadas fueron aleatorizadas en tres grupos de estudio: intervención dietética con probióticos (dieta / probiótico) o con placebo (dieta / placebo) y un grupo de control (control / placebo). La intervención dietética incluyó asesoramiento dietético y suministro de productos alimenticios a base de aceite de colza. Los probióticos utilizados fueron <i>L. rhamnosus GG</i> y <i>B. lactis Bb12</i> en combinación. Participaron 125 mujeres con antecedente de enfermedad alérgica. | <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Bifidobacterium lactis Bb12</i> | En la leche materna, la proporción de ácido α -linolénico y ácidos grasos n-3 totales fue mayor en ambos grupos de intervención dietética en comparación con el grupo de control. En el grupo de dieta / probióticos, el contenido de ácido gamma-linolénico fue mayor en comparación con el grupo de dieta / placebo. Las concentraciones de TNF- α , IL-10, IL-4 e IL-2 fueron más altas en ambos grupos de intervención dietética en comparación con los controles y, además, los ácidos grasos de cadena larga n-3 se asociaron con varias citocinas en muestras de calostro. | Posibilidad de modificar los factores inmunomoduladores de la leche materna por medios dietéticos. |
| Administration of a multistrain probiotic product (VSL#3) to women in the perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in relation to mode of delivery | Mastromarino et. al | 2015 | Evaluar el efecto de la suplementación oral con el probiótico VSL#3 durante la última etapa del embarazo y la lactancia, sobre los niveles de bacterias benéficas y algunos componentes funcionales (oligosacáridos y lactoferrina) en la leche materna potencialmente capaces de tener una influencia positiva en la microbiota. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 66 mujeres sanas que tomaron diariamente el probiótico (n = 33) o el placebo (n = 33) desde la semana 36 de gestación hasta 4 semanas después del parto. | VSL#3 (contiene 8 especies de bacterias diferentes: 4 cepas de lactobacilos (<i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. del-brueckii subsp. Bulgaricus</i> DSM 24734), 3 cepas de bifidobacterias (<i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. breve</i> DSM 24732, <i>B. infantis</i> DSM 24737) y 1 cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> (DSM 24731). | <u>Microbiota leche materna:</u> la cantidad de lactobacilos y bifidobacterias fue significativamente más alta en el calostro y la leche madura de las madres que recibieron VSL#3. Las cantidades de cada bacteria fueron similares. La cantidad de lactobacilos en las mujeres que recibieron placebo fue similar en ambos tipos de parto. <u>Parto vaginal:</u> la cantidad de lactobacilos y bifidobacterias fue mayor en las que recibieron probiótico. Correlación positiva entre los niveles de lactobacilos y bifidobacterias en el calostro en ambos grupos. Relación positiva entre los niveles de calostro y lactobacilos de leche madura en ambos grupos. <u>Cesárea:</u> no diferencia significativa en la cantidad de lactobacilos y bifidobacterias. <u>Oligosacáridos y lactoferrina en leche materna:</u> La cantidad de oligosacáridos y lactoferrina disminuyó significativamente desde el calostro hasta la leche madura en ambos grupos en las mujeres. La suplementación con probiótico no influye en la concentración de lactoferrina y oligosacáridos. <u>Microbiota fecal de los hijos:</u> las cantidades de lactobacilos y bifidobacterias no eran significativamente diferentes entre los dos grupos en ningún momento. | La suplementación con probióticos a las madres en el período perinatal aumenta las bifidobacterias y lactobacilos de la leche materna, y una mejor composición microbiana de la leche podría tener consecuencias importantes para la salud bebé. Este efecto parece depender del modo de parto. El mantenimiento de una microbiota intestinal sana y equilibrada durante el embarazo, posiblemente mediante la administración de probióticos validados, debe considerarse como un factor para influir positivamente en la microbiota de la leche. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|--|--|------|---|--|--|---|--|
| Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Affects the Breast Milk Cytokine Profile and May Have Beneficial Effects on Neonatal Gastrointestinal Functional Symptoms. A Randomized Clinical Trial | M.E. Baldassarre et al. | 2016 | Evaluar el efecto de la suplementación con probióticos en dosis altas en mujeres durante la última etapa del embarazo y la lactancia sobre el perfil de citocinas y la IgA secretora en la leche materna y estudiar si las diferencias en la composición de la leche materna pueden afectar a la lactoferrina y niveles de sIgA en muestras de heces de recién nacidos. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 66 embarazadas sanas que recibieron probiótico (n = 33) o placebo (n = 33) desde la semana 36 de gestación hasta 4 semanas después del nacimiento. | Producto probiótico de múltiples cepas: 4 cepas de lactobacilos (<i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> DSM 24734), 3 cepas de bifidobacterias (<i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. breve</i> DSM 24732, <i>B. infantis</i> DSM 24737) y 1 cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> (DSM 24731). | <p>El consumo materno de probióticos tuvo un impacto significativo en los valores medios de IL-6 en el calostro (disminuyen con el tiempo) y en los valores medios de IL-10 y TGF-β1 en la leche materna madura (su concentración es mayor y además TGF-β1 aumenta con el tiempo).</p> <p>No se observa efecto sobre la sIgA de la leche materna (disminuye en ambos sin diferencias significativas).</p> <p>Los valores medios de sIgA fecal fueron más altos en los recién nacidos cuyas madres tomaron el producto probiótico que en el grupo de control.</p> <p>La suplementación materna con probióticos parece disminuir la incidencia de cólicos y regurgitaciones infantiles en los lactantes.</p> | La administración de probióticos de múltiples cepas en dosis altas a mujeres durante el embarazo influye en el patrón de citocinas de la leche materna y la producción de sIgA en los recién nacidos, y parece mejorar los síntomas funcionales gastrointestinales en los bebés. |
| Effects of Synbiotic Supplementation on Breast Milk Levels of IgA, TGF-β1, and TGF-β2 | L. Nikniaz, A. Ostadrahimi, R. Mahdavi, M. Hejazi, G.H. Salekdeh | 2013 | Determinar los efectos de la suplementación simbiótica (probiótica más prebiótica) sobre los niveles de IgA, TGF-β1 y TGF-β2 de la leche materna en madres lactantes y en la incidencia de diarrea en niños. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 80 mujeres que exclusivamente daban leche materna a sus hijos de 3 meses. Fueron divididas en 2 grupos: unas recibieron el suplemento simbiótico y las otras el placebo, 30 minutos después de la cena durante 30 días. | Suplemento simbiótico compuesto por: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> | <p>IgA en leche materna: aumentó significativamente en el grupo que recibió la suplementación, mientras que en el grupo placebo, no se observaron cambios significativos. Había diferencias significativas entre ambos grupos.</p> <p>TGF- β1/TGF-β2: aunque los niveles de TGF-β1 en la leche materna no cambiaron significativamente en ninguno de los grupos, ni había diferencia significativa entre grupos, los niveles de TGF-β2 sí que aumentaron significativamente en el grupo suplementado y había diferencia significativa entre los dos grupos.</p> <p>Incidencia de diarrea en niños: disminución significativa en el grupo suplementado (de 25% al 4.9%), sin cambios significativos en el grupo placebo. Había una diferencia significativa en la incidencia de diarrea entre los dos grupos.</p> | La suplementación con simbióticos puede tener efectos positivos sobre la composición inmunológica de la leche materna y en la reducción de la incidencia de diarrea en los bebés pero que son necesarios más estudios. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|--|--|------|---|--|-------------------------------------|--|--|
| Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant | S. Rautava, M. Kalliomäki, E. Isolauri | 2002 | Efecto de los probióticos sobre la protección inmunomoduladora contra la enfermedad atópica en el lactante | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 159 embarazadas pertenecientes a familias atópicas. Consumieron diariamente el probiótico o el placebo durante las 4 semanas previas al parto y durante la lactancia. | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | <p>La concentración de TGF-β2 y TGF-β1 era mayor en el grupo de madres que recibieron probióticos con respecto a las que recibieron placebo, pero la diferencia solo fue significativa en la concentración de TGF-β2.</p> <p>El riesgo de desarrollar eczema atópico durante los primeros dos años de vida disminuyó en los niños de madres que recibieron probióticos.</p> <p>No se informó una asociación directa entre los niveles de TGF- β2 en la leche materna y el desarrollo de sensibilización o enfermedad atópica en el lactante.</p> | La administración de probióticos durante el embarazo y la lactancia ofrece un modo seguro y eficaz de promover el potencial inmunoprotector de la lactancia y proporciona protección contra el eccema atópico durante los primeros 2 años de vida. |
| Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with <i>Lactobacillus casei</i> DN114001 in lactating mothers and their children | Ortiz - Andrelluchi et al. | 2008 | Determinar si el consumo de un probiótico durante 6 semanas puede modular el sistema inmune de mujeres que acaban de dar a luz y están dando de amamantar. Y el efecto de la ingesta de probiótico sobre las citocinas de la leche materna. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 104 mujeres sanas. 45 recibieron placebo y 59 leche fermentada con <i>L. casei</i> DN114001, durante 6 semanas, 3 veces al día. | <i>Lactobacillus casei</i> DN114001 | <p>No hubo un aumento significativo en linfocitos T y B en las mujeres que recibieron probiótico, pero si de células NK.</p> <p>No hubo diferencias significativas en los niveles de TGF-β1, TGF- β2, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 e IgA en la leche materna, pero si una disminución significativa de TNF-a e IL-10 en la leche materna de mujeres que recibieron el probiótico.</p> <p>Disminución de la incidencia de episodios gastrointestinales en los niños de madres que recibieron <i>L. casei</i>.</p> | Los resultados son el primer paso para evaluar el papel de <i>L. casei</i> en esta población especial y en sus hijos. Estos hallazgos permiten identificar aquellos marcadores inmunológicos más apropiados para evaluar el papel de los probióticos en la respuesta inmune durante la lactancia. Las investigaciones futuras que involucren poblaciones más grandes y períodos de seguimiento más prolongados podrían confirmar o rechazar definitivamente los hallazgos. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|--|--|------|---|--|---|---|---|
| Low breast milk TGF- β2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy | M. F. Böttcher, T. R. Abrahamson, M. Fredriksson, T. Jakobsson, B. Björkstén | 2008 | Evaluar el efecto de la suplementación con probióticos <i>L. reuteri</i> sobre la composición inmunológica de la leche materna en relación con la sensibilización y el eccema en los bebés. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 109 embarazadas pertenecientes a familias con antecedentes de enfermedades alérgicas. Recibieron probiótico (54) o placebo (55) desde la semana 36 de gestación hasta el parto. | <i>Lactobacillus reuteri</i> | <p>En el calostro de mujeres que recibieron <i>L. reuteri</i> se observó una disminución de TGF-β2 y ligero aumento de IL-10 significativos, sin cambios en el resto de parámetros (sin efecto sobre IgA y TGF-β1). En la leche madura los parámetros entre los dos grupos eran similares.</p> <p>La presencia de <i>L. reuteri</i> en las heces se asoció con niveles más bajos de TGF- β2 en el calostro y los niveles más bajos se encontraron en mujeres tratadas con probiótico.</p> <p>TGF-β2 calostrado bajo se asocia con una menor sensibilización y menos eccema asociado a IgE hasta los 2 años. Bajas proporciones de Na/K, también se asociaron con menor riesgo de sensibilización.</p> | La suplementación con <i>L. reuteri</i> durante la última etapa del embarazo reduce los niveles de TGF- β 2 en la leche materna, y los niveles bajos de esta citosina se asocian con una menor sensibilización y posiblemente también con menos eccemas asociados a IgE en los lactantes. |
| Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood 45itosis45-c and breast milk transforming growth factor-β and immunoglobulin A detection | S. L. Prescott, K. Wickens, L. Westcott, W. Jung, H. Currie, P. N. Blackz, T. V. Stanley, E. A. Mitchellz, P. Fitzharris, R. Siebersw, L. Wuz, J. Cranew | 2008 | Efecto de la suplementación probiótica en los marcadores inmunológicos de la sangre del cordón umbilical y en la leche materna. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 474 parejas de madre-bebé con antecedentes de enfermedad alérgica. Las mujeres se separaron en 3 grupos y en cada uno recibieron diariamente un suplemento de <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> o placebo. Después del nacimiento continuaron la suplementación durante 6 meses y los bebés hasta los 2 años. | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> | <p>Sangre del cordón umbilical: neonatos de madres que habían recibido un probiótico tenían niveles más elevados de IFN-g en la sangre del cordón umbilical. IFN-g se detectó en mayor proporción en los neonatos de madres que recibieron probiótico (en el grupo placebo no se detectó en ninguno). En el resto de citocinas (TGF-β1) no había diferencias significativas en la concentración o frecuencia de detección. Los hijos de madres que recibieron <i>B. lactis</i> tuvieron niveles de sCD14 significativamente más bajos.</p> <p>Leche materna: IgA: Las madres en los grupos de probióticos fueron significativamente más propensas a tener IgA detectable en las primeras muestras de leche materna y a los 3 meses (no a los 6 meses). Y tendían a tener mayor concentración absoluta de IgA pero solo fue significativo en las primeras muestras y a los 3 meses.</p> <p>Citocinas y sCD14: Las mujeres que recibieron probiótico tenían niveles más altos de TGF-β1 (especialmente el grupo que recibió <i>B. lactis</i>). En la leche de las primeras semanas había un aumento significativo en la concentración de IL-6 pero no a los 3 y 6 meses. Sin diferencias significativas en la concentración de sCD14 en ningún momento. La concentración de TGF- β1 se correlaciona positivamente con la IgA a los 3 y 6 meses, con IL-10 e IL-6 pero negativamente con IL-5. En la leche de las primeras semanas, la IgA se correlaciona con IL-6.</p> | La suplementación con probióticos durante el embarazo tiene el potencial de influir en los parámetros inmunitarios fetales, así como en los factores inmunomoduladores en la leche materna. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|---|----------------|------|---|--|---|--|--|
| Oral Administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation | Jimenez et al. | 2008 | Evaluar la administración oral de dos lactobacilos como alternativa o complemento del tratamiento de la mastitis lactacional por estafilococos en casos en los que la terapia con antibióticos ha sido insatisfactoria. | Ensayo controlado aleatorio doble ciego. 20 mujeres (entre 26-34 años) con mastitis provocada por estafilococos fueron divididas aleatoriamente en dos grupos. Las del grupo probiótico tomaban una combinación de dos lactobacilos (la misma cantidad de cada uno) y el grupo control tomaba un excipiente durante 4 semanas. | <i>Lactobacillus salivarius</i> CECT5713 <i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5714. | <u>Recuento bacteriano en leche materna:</u> El día 0 los recuentos bacterianos medios en las muestras de leche de los 2 grupos fueron similares. El día 30 el recuento de estafilococos en el grupo probiótico era mucho menor que en el grupo control, en este el recuento se mantuvo estable durante todo el estudio. La diferencia era significativa. <u>Síntomas clínicos:</u> En el grupo probiótico, el día 7 habían mejorado notablemente y el día 14 ya no había signos clínicos de mastitis. En el grupo control persistieron los síntomas durante todo el estudio. <u>Detección de <i>L. salivarius</i> y <i>L. gasseri</i> leche materna:</u> Se aislaron estos lactobacilos en las muestras de leche de seis de las mujeres pertenecientes al grupo probiótico. Solo estaban presentes estas dos especies y pertenecían realmente a las cepas CECT5713 y CECT5714. | <i>L. salivarius</i> CECT5713 y <i>L. gasseri</i> CECT5714 pueden ser utilizados como alternativa efectiva a los antibióticos para tratar la mastitis infecciosa durante la lactancia. |
| Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk | Arroyo et al. | 2010 | Evaluar la eficacia de la administración oral del <i>L. fermentum</i> CECT5716 y <i>L. salivarius</i> CECT5713 para tratar la mastitis lactacional y comparar con el tratamiento antibiótico clásico. | Ensayo controlado aleatorio doble ciego. Participaron 352 mujeres con síntomas de mastitis. Fueron divididas en 3 grupos (grupo A ingirió <i>L. fermentum</i> CECT5716, grupo B <i>L. salivarius</i> CECT5713 y el grupo C anitbiótico). Se llevó a cabo durante 3 semanas. | <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 <i>Lactobacillus salivarius</i> CECT5713 | <u>Recuento bacteriano en leche materna:</u> Día 0: los recuentos bacterianos medios en las muestras de los 3 grupos fueron similares. Las especies predominantes fueron <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> y <i>S. mitis</i> . y no se detectaron lactobacilos. Día 21: los recuentos bacterianos medios y el recuento de cada bacteria predominante en los grupos de probióticos fueron significativamente más bajos que los del grupo control, especialmente con <i>L. salivarius</i> . Había una diferencia significativa entre los dos grupos que recibieron probiótico en el recuento bacteriano total y el recuento de <i>S. epidermidis</i> . En el grupo control no se aislaron lactobacilos, pero sí en más de la mitad de las que recibieron probiótico. La efectividad de los diferentes antibióticos empleados en la reducción del recuento bacteriano fue significativamente diferente. <u>Síntomas clínicos:</u> Las mujeres de los grupos de probióticos mejoraron más y tuvieron una menor recurrencia de mastitis que las asignadas al grupo de antibióticos. La puntuación de dolor de las mujeres del grupo C difirió dependiendo del antibiótico. La puntuación de dolor al inicio del estudio se relacionó con la carga total de bacterias en la leche. Todas las mujeres que dejaron de amamantar durante el estudio pertenecían al grupo control. <u>Efectos secundarios:</u> 9 mujeres del grupo C desarrollaron candidiasis vaginal. 9 mujeres del grupo A comunicaron flatulencias asociadas al consumo del probiótico. | El uso de <i>L. fermentum</i> CECT5716 o <i>L. salivarius</i> CECT5713 parece ser una alternativa eficaz al uso de antibióticos comúnmente recetados para el tratamiento de la mastitis infecciosa durante la lactancia. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|--|------------------------|------|--|--|---|--|--|
| Lactobacillus fermentum CECT 516 Reduces Staphylococcus Load in the Breastmilk of Lactating Mother Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial | Maldonado-Lobon et al. | 2015 | Evaluar 3 dosis diferentes de <i>L. fermentum</i> CECT5716 para reducir la cantidad de <i>Staphylococcus</i> en la leche de madres con lactancia dolorosa. | <p>Ensayo controlado aleatorio doble ciego. 98 mujeres con lactancia dolorosa fueron divididas en 4 grupos. 3 de ellos recibieron el probiótico durante 3 semanas, pero cada uno en una cantidad diferente. El cuarto grupo recibió placebo de maltodextrina.</p> <p><u>Grupo 1:</u> 1 pastilla al día de probiótico. <u>Grupo 2:</u> 2 pastillas al día de probiótico. <u>Grupo 3:</u> 3 pastillas al día de probiótico. <u>Grupo control:</u> 3 pastillas de placebo.</p> | <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 | <p><u>Recuento bacteriano:</u> Carga bacteriana total: solo hay disminución significativa con respecto al inicio y en comparación con el grupo control en el grupo 1. En el grupo control aumenta. A mayor tiempo de lactancia hay una disminución significativa y a mayor carga bacteriana, aumenta significativamente IL-8. Estafilococos: disminución significativa en los 3 grupos y en el grupo 1 y 2 la disminución es significativa con respecto al grupo control. A mayor cantidad, mayores niveles de IL-8. Estreptococos: disminuyen en todos, pero solo significativamente con respecto al grupo control en el grupo 2. A mayor cantidad, mayores niveles de IL-8.</p> <p><u>Parámetros inmunológicos:</u> Los niveles de IL-8 fueron disminuyendo durante el estudio en los grupos 1 y 2. Los niveles de IgA eran significativamente mayores en el grupo 1 al inicio, pero al final del estudio hubo una disminución significativa.</p> <p><u>Síntomas clínicos:</u> Los 3 grupos que recibieron el probiótico reportaron menos dolor en comparación con el grupo control. Mayor carga bacteriana y niveles más altos de IL-8 se relacionaron con más dolor mamario. No se pudo observar un efecto dosis-respuesta porque las tres dosis probadas indujeron efectos similares y no se detectaron diferencias significativas.</p> <p><u>Efectos secundarios:</u> no hubo diferencia significativa en la incidencia de diarrea o flatulencias.</p> <p><u>Tratamiento analgésico:</u> las mujeres del grupo con mayor dosis de <i>L. fermentum</i> CECT5716 tomaron menos fármacos que las del grupo control.</p> | <i>L. fermentum</i> CECT5716 es un tratamiento eficiente para disminuir la carga de <i>Staphylococcus</i> en la leche materna llevando a una mejora del dolor mamario producido durante la lactancia asociado a una alta concentración de <i>Staphylococcus</i> en la leche. |
| Urinary metabolomic fingerprinting after consumption of a probiotic strain in women with mastitis | Vázquez-Fresno et al. | 2014 | Detectar diferencias metabólicas en la orina de mujeres con mastitis lactacional después de consumir <i>L. salivarius</i> PS2 | <p>Ensayo clínico en el que participaron 23 mujeres con mastitis. Durante 21 días, las mujeres consumían cada día una capsula que contenía <i>L. salivarius</i> PS2. Se recogió la orina de 24 horas al inicio del estudio y tras los 21 días para detectar diferencias metabólicas.</p> | <i>Lactobacillus salivarius</i> PS2 | <p><u>Recuento bacteriano:</u> la concentración media de <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> fue estadísticamente inferior al final del estudio.</p> <p><u>Síntomas clínicos:</u> 18 mujeres no tenían síntomas de mastitis al final del estudio y el resto habían mejorado, pero todavía tenían molestias.</p> <p><u>Análisis urinario:</u> Los metabolitos discriminantes detectados al inicio del estudio fueron lactosa, ibuprofeno y acetaminofeno, los tres disminuyeron al final del estudio. Después de la ingesta de probióticos se detectaron creatina, hipurato y TMAO.</p> | La suplementación con probióticos disminuyó la excreción de lactosa, podría sugerir normalización de la permeabilidad mamaria. La reducción en la excreción urinaria de ibuprofeno y acetaminofeno demuestra la deserción voluntaria de fármacos antiinflamatorios y analgésicos. El aumento de TMAO, creatina e hipurato podría reflejar cambios en el metabolismo de la colina, en las vías energéticas y en el metabolismo de la microbiota intestinal. Resaltan el potencial de este enfoque para evaluar los resultados del consumo de probióticos. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|---|------------------------|------|--|--|-------------------------------------|---|--|
| Milk and blood biomarkers associated to the clinical efficacy of a probiotic for the treatment of infectious mastitis | Espinosa-Martos et al. | 2015 | Correlacionar los marcadores microbiológicos, bioquímicos o inmunológicos en la leche, sangre u orina con el resultado beneficioso observado durante el tratamiento probiótico de la mastitis. | Ensayo clínico realizado con 23 mujeres con mastitis y 8 sanas. Todas recibieron tres dosis diarias de <i>L. salivarius PS2</i> durante 21 días. | <i>Lactobacillus salivarius PS2</i> | <p>Síntomas clínicos: En todas las mujeres con mastitis hubo una mejoría el día 7 y desaparecieron los síntomas o mejoraron todavía más al final del estudio.</p> <p>LECHE: En las mujeres con mastitis: el recuento bacteriano total medio disminuyó al final de estudio obteniendo resultados similares al grupo control; el valor de células somáticas disminuyó significativamente y los leucocitos polimorfonucleares obteniendo valores similares al grupo control; la concentración de proteínas había disminuido al final del estudio.</p> <p>Se observó un aumento de cloro en ambos grupos y una disminución de sodio y potasio en el grupo con mastitis y en el grupo control respectivamente. Hubo un pequeño aumento del ácido palmítico en el grupo con mastitis y de ácido láurico y mirístico en el grupo control.</p> <p>La concentración de Ig era mayor en las mujeres con mastitis, pero sin diferencias significativas. Los niveles de IgE aumentaron en el grupo con mastitis tras el tratamiento y la IgG3 en ambos grupos. La concentración de EGF e IL-7 aumentaron en ambos grupos.</p> <p>Citocinas, Quimiocinas y factores de crecimiento: los probióticos no modificaron ni sus frecuencias de detección ni sus concentraciones al nivel de significancia del 95% excepto para el GM-CSF que disminuyó significativamente tras el tratamiento en el grupo control. Si se encontraron diferencias cuando se consideró el nivel de significancia del 90%: TGF-β2 aumentó con el tratamiento en el grupo control. Las diferencias iniciales en EGF entre ambos grupos debido al aumento en ambos grupos. IL-7 aumentó en ambos grupos, pero solo fue significativo en el grupo de mastitis. La concentración media de IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12 y TNF-α, e IL-8, MCP-1 y MIP-1β fueron menores y sus intervalos de confianza del 95% fueron más estrechos después de la intervención en el grupo de mastitis, aunque estos cambios no alcanzaron significación estadística. Esta tendencia no se observó en el grupo de control.</p> <p>SANGRE: En el grupo con mastitis disminuyó la proporción de linfocitos y aumentó el número de células polimorfonucleares tras el tratamiento. Sin cambios importantes en los perfiles de AG excepto: En el grupo con mastitis disminuyeron los niveles de ácido adrenico y en el grupo control disminuyó el ácido eicosatriénico y aumentaron los ácidos grasos saturados totales.</p> <p>En el grupo con mastitis disminuyó la concentración de IgA, IgG1, IL-2 y MCP-1. En el grupo control solo disminuyó MCP-1. Al inicio, la concentración de IL-2 en el grupo mastitis era más alta que en el grupo control, pero al final del estudio los valores fueron similares entre ambos grupos.</p> <p>ORINA: no se observó ninguna diferencia asociada al tratamiento con probiótico.</p> | Ciertos marcadores microbiológicos, bioquímicos e inmunológicos serán de gran utilidad a la hora de evaluar los efectos del probiótico en una cohorte mayor. |

| Título | Autor | Año | Objetivo | Metodología | Probiótico | Resultados | Conclusiones |
|--|------------------|------|---|--|---|--|---|
| Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of <i>L. salivarius</i> PS2 During Late Pregnancy | Fernandez et al. | 2016 | Evaluar la eficacia de la administración oral de <i>L. salivarius</i> PS2 para prevenir el desarrollo de mastitis lactacional en una población de mujeres embarazadas con antecedentes de mastitis en un embarazo anterior. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Participaron 108 mujeres embarazadas que fueron asignadas al azar a uno de los grupos. Las del grupo de probióticos ingirieron diariamente 9 log10 ufc de <i>L. salivarius</i> PS2 desde aproximadamente la semana 30 de gestación hasta el parto, mientras que las del otro grupo recibieron un placebo. Se evaluó la aparición de mastitis durante los primeros 3 meses después del parto. | <i>Lactobacillus salivarius</i> PS2 | <p>44 de 108 mujeres (41%) desarrollaron mastitis; el porcentaje de mujeres con mastitis en el grupo de probióticos (25% [n = 14]) fue significativamente menor que en el grupo de control (57% [n = 30]).</p> <p>En las que desarrollaron mastitis, el recuento de bacterias total de la leche en el grupo de probióticos fue significativamente más bajo que el obtenido en el grupo placebo.</p> <p>Las mujeres que recibieron probiótico reportaron un dolor menos intenso.</p> <p>Se observó una alta correlación entre el dolor mamario y el recuento bacteriano de la leche.</p> | <i>L. salivarius</i> PS2 podría ser una alternativa eficaz para prevenir la mastitis infecciosa. |
| Oral Administration to Nursing Women of <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial | Hurtado et al. | 2017 | Evaluar el efecto preventivo de mastitis en mujeres lactantes del <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716. | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego en el que participaron 625 mujeres. Las mujeres que recibieron una dosis preventiva de antibióticos durante el parto fueron reclutadas de 1 a 6 días después del parto y asignadas al azar a un grupo. El grupo probiótico recibió una cápsula/día de <i>L. fermentum</i> CECT5716, y el grupo control recibió una cápsula/día de maltodextrina durante 16 semanas. | <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 | <p>291 mujeres completaron las 16 semanas de tratamiento (152 en el grupo control y 139 en el grupo probiótico).</p> <p><u>Incidencia de mastitis:</u> 16 en el grupo probiótico desarrollaron mastitis y 30 en el grupo control. La tasa de incidencia de mastitis en el grupo probiótico fue significativamente menor que en el grupo control. La administración oral de probiótico durante la lactancia disminuyó un 51% la tasa de incidencia de mastitis.</p> <p><u>Recuento bacteriano:</u> se observó menor concentración de <i>Staphylococcus</i> spp. en las mujeres que recibieron probiótico tanto en las sanas como en las que desarrollaron mastitis.</p> <p><u>Síntomas clínicos:</u> durante el primer mes, en el grupo control había un mayor porcentaje de mujeres con dolor mamario y comunicaban una mayor intensidad de dolor pero el cuarto mes el dolor se había asentado en ambos grupos.</p> <p><u>Marcadores inflamatorios:</u> en las mujeres que desarrollaron mastitis y fueron tratadas con probiótico se observó una disminución de IL-8. Se detectó una asociación entre la carga de <i>Staphylococcus</i> y los niveles de IL-8. A mayor carga bacteriana, mayor concentración de IL-8; y a mayor concentración de IL-8 más posibilidad de desarrollar mastitis.</p> <p><u>Tratamiento analgésico:</u> durante el tercer mes, el porcentaje de mujeres que tomaron analgésicos fue menor en las mujeres que recibieron probiótico.</p> | El consumo de la cepa probiótica <i>L. fermentum</i> CECT5716 podría utilizarse durante la lactancia como una estrategia eficaz para prevenir el desarrollo de mastitis lactacional en mujeres. |