

Repensar la inflamación benigna de la mama lactante: un modelo mecanobiológico

A pesar de los beneficios conocidos de la lactancia materna tanto para el lactante como para la madre, el apoyo clínico para problemas como la inflamación de la mama lactante sigue siendo una frontera de investigación. El dolor en los senos asociado con la inflamación es una razón común para el destete prematuro. Se utilizan múltiples diagnósticos para las afecciones inflamatorias de la mama lactante, como la congestión, los conductos obstruidos, el flemón, la candidiasis mamaria, la mastitis subaguda, la mastitis y las manchas blancas, que carecen de etiología, definiciones y tratamiento consensuados o basados en la evidencia. Este es el primero de una serie de tres artículos que revisan la literatura de investigación sobre la inflamación benigna de las mamas relacionada con la lactancia. Este artículo investiga los modelos etiológicos. Se aplica una perspectiva de sistemas complejos para analizar evidencias heterogéneas e interdisciplinarias que dilucidan la anatomía funcional y la fisiología de la mama lactante; el sistema inmunitario mamario, incluido el microbioma y la composición celular de la leche humana; los efectos de las fuerzas mecánicas durante la lactancia; y las interacciones entre estos. Este análisis da lugar a un modelo mecanobiológico de la inflamación mamaria, en el que se plantea la hipótesis de que presiones intraalveolares e intraductales muy altas tensan o rompen las uniones estrechas entre los lactocitos y las células epiteliales ductales, desencadenando cascadas inflamatorias y dilatación capilar. La elevación resultante de la tensión estromal ejerce presión sobre los conductos lactíferos, empeorando la contrapresión intraluminal. El aumento de los recuentos de leucocitos y células epiteliales en la leche y las alteraciones en el microbioma de la leche son signos de que el sistema inmunitario mamario está reclutando mecanismos para regular a la baja los bucles de retroalimentación inflamatoria. Desde la perspectiva de los sistemas complejos, el mecanismo clave para la prevención o el tratamiento de la inflamación mamaria es evitar las presiones intraalveolares e intraductales excesivamente altas, lo que evita una masa crítica de tensión mecánica y la ruptura de las uniones estrechas entre los lactocitos y las células epiteliales ductales.

Introducción

El dolor en los senos es una de las razones más comunes que dan las mujeres para el destete prematuro.^{1,2} A pesar de los beneficios conocidos de la lactancia materna tanto para el lactante como para la madre, las intervenciones clínicas para problemas como la inflamación y el dolor de las mamas siguen siendo una frontera de investigación.³

Se utilizan múltiples diagnósticos para las afecciones inflamatorias benignas de la mama lactante, como congestión, conductos bloqueados, flemón, candidiasis mamaria, mastitis subaguda, mastitis y manchas blancas. Sin embargo, estos diagnósticos carecen de definiciones y tratamientos consensuados o basados en la evidencia. No existe consenso en la literatura de investigación sobre las causas de la inflamación benigna de las mamas relacionada con la lactancia (BLBI), incluida la mastitis.^{4,5}

El uso excesivo de intervenciones médicas, quirúrgicas y farmacéuticas es un problema internacional cada vez más grave en la atención de la salud.^{6,7} Tanto los pacientes como los médicos suelen sobreestimar los beneficios de las intervenciones médicas y subestimar los daños potenciales.^{De 8 a 10 años} No es de extrañar, entonces, dada la relativa falta de investigación

sobre el apoyo clínico a la lactancia materna, que la sobremedicalización y el sobretratamiento sean problemas importantes en la atención de las mujeres que amamantan y sus bebés, incluso cuando surge la inflamación clínica de la mama.^{5,11-18}

Este es el primero de tres artículos que consideran la etiología, clasificación y manejo de las condiciones inflamatorias benignas relacionadas con la lactancia. No se ha requerido la aprobación ética ya que se trata de una investigación teórica. Este artículo aborda la etiología. El segundo artículo aborda la clasificación clínica, la prevención y el tratamiento.¹⁹ El tercer artículo aborda la etiología, clasificación, prevención y manejo de la inflamación relacionada con la lactancia del complejo areolar-pezones.²⁰

Estos artículos asumen que se ha excluido patología como la neoplasia maligna, que no es BLBI o la inflamación de la mama no maligna relacionada con la lactancia en etapa terminal (absceso, fístula o galactocoele). La identificación, el diagnóstico diferencial y el manejo de estas condiciones excluidas en la mama lactante se detallan en el Protocolo Clínico #30 de la Academia de Medicina de la Lactancia Materna: *Masas mamarias, quejas mamarias y diagnóstico por imágenes mamarias en la mujer lactante*.²¹

El enfoque de sistemas complejos para BLBI detallado en esta serie de tres partes forma parte del dominio de la lactancia materna de los programas conocidos como Cuidados Neuroprotectores del Desarrollo (NDC o 'los programas de zarigüeyas'), desarrollados e impartidos en Australia desde 2011. La NDC sintetiza la evidencia sobre el cuidado en los primeros años de vida en los dominios de la lactancia materna, los problemas de llanto, el sueño infantil y el estado de ánimo de los padres mediante la aplicación de los marcos teóricos de la biología evolutiva y la ciencia de la complejidad, trasladando esta evidencia a la práctica clínica.^{5,11,22-35} Aplicando una perspectiva evolutiva, la lactancia materna es fundamental e interactúa con el dominio de los demás.

La teoría de la microbiota patógena del BLBI

En la década de 1980, se había afianzado una visión de la leche humana centrada en las enfermedades. Debido a que se creía que la leche materna era estéril, se consideraba que cualquier bacteria cultivada a partir de la leche era infecciosa o contaminante de la cavidad oral del bebé y de la piel materna.^{36,37} Aplicando este modelo patogénico de BLBI, se inician antibióticos si:

1. Los signos y síntomas de la mastitis, independientemente de su definición, persisten durante más de 12 a 24 horas;
2. La mujer tiene daño concurrente en el pezón; o
3. La mujer se siente muy mal, por ejemplo, con fiebre.^{De 38 a 40}

A medida que ha ido creciendo el conocimiento del microbioma de la leche humana, los defensores de un modelo de microbiota patógena de la inflamación de las mamas han planteado la hipótesis de que el sistema ductal lactífero humano, irregular, ramificado y densamente entrelazado ([Apéndice 1](#)) favorece el crecimiento de bacterias formadoras de biopelículas, tal vez en asociación con *Candida albicans* ([Apéndice 2](#)). Se teoriza que la biopelícula da como resultado una leche pegajosa y conductos lactíferos estrechados o bloqueados, causando cascadas de inflamación epitelial y edema estromal.^{De 41 a 44}

Los protocolos clínicos basados en el modelo de microbiota patógena recomiendan ciclos prolongados de antibióticos y antifúngicos cuando las mujeres lactantes experimentan una inflamación persistente de las mamas o dolor en el pezón. Los protocolos también aconsejan a los pacientes el uso de presión mecánica (p. ej., masaje localizado de bultos o vibración), ultrasonido terapéutico, masaje terapéutico de la mama o drenaje linfático manual para dispersar los tapones de los conductos lactíferos o "lactolitos" teóricos y el líquido asociado.^{38-40,45}

Sin embargo, los intentos de desobstruir los conductos con masaje o vibración pueden empeorar el BLBI, debido al trauma microvascular y los efectos de la presión estromal. Las nuevas investigaciones cuestionan el modelo de microbiota patógena de la inflamación de las mamas, que se analiza a continuación y en el [Apéndice 2](#).^{18,46-48} No hay ninguna justificación fisiológica o evidencia que respalde la hipótesis de que la leche se espesa o se cuaja o se vuelve pegajosa en los conductos, causando inflamación clínica. Aunque los estudios de ultrasonido muestran que la leche puede tener un rico contenido de gotas de grasa a medida que pasa a través de los conductos, no hay evidencia que sugiera que las gotas de grasa se fusionen para bloquear el flujo de leche, causando inflamación clínica.⁴⁹ En el segundo artículo de esta serie se examinan las pruebas que demuestran la falta de eficacia de las estrategias clínicas basadas en el modelo de microbiota patógena del BLBI.¹⁹

Se requiere un modelo etiológico actualizado para clasificar, prevenir y manejar eficazmente el BLBI. Este artículo sintetiza las últimas evidencias relativas, en primer lugar, a las fuerzas mecánicas de la lactancia y, en segundo lugar, al microbioma y la composición celular de la leche materna, que desempeñan funciones inmunomoduladoras dentro del sistema inmunitario de la glándula mamaria. Para dar sentido a las interacciones entre la mecanobiología y el papel inmunorregulador de la leche materna dentro de la mama, se requiere una comprensión profunda, en tercer lugar, de la anatomía funcional de la mama lactante, que se detalla en el [Apéndice 1](#).

El sistema inmunitario de la mama lactante: sistemas adaptativos complejos anidados

Una madre y su bebé se conceptualizan mejor como un sistema adaptativo complejo, en el que múltiples sistemas adaptativos complejos bioconductuales y fisiológicos están anidados, interactuando entre sí. Cada sistema adaptativo complejo contiene una miríada de elementos que interactúan y bucles de retroalimentación. En el estudio de los sistemas complejos, la función del todo no puede explicarse por el comportamiento de un solo componente. Una pequeña perturbación puede tener efectos amplificados e impredecibles a lo largo del tiempo («efecto mariposa»). Los problemas de salud surgen cuando una miríada de bucles de retroalimentación que interactúan no logran estabilizar el sistema.

Los lacrocitos absorben los componentes del plasma y fabrican los componentes de la leche materna para secretar un líquido nutritivo y rico en factores inmunitarios en los lúpulos de los alvéolos y los conductos. El sistema inmunitario de la glándula mamaria proporciona defensa contra el daño del tejido endógeno y la infección exógena, tanto para la mama como para el lactante. Aplicando una lente de complejidad, la inflamación clínica emerge como una respuesta inmunitaria del huésped al estrés fisiológico, que luego actúa para regular a la baja la perturbación y restaurar la homeostasis en la mama lactante.

Las perturbaciones dentro del sistema inmune de la glándula mamaria que conducen a la inflamación clínica son el resultado de una compleja red de interacciones, incluso entre dos sistemas clave:

1. Mecanobiología de la glándula mamaria

2. La leche materna, a su vez, se compone de múltiples sistemas adaptativos complejos, incluidos el microbioma, las células somáticas, los oligosacáridos, los exosomas y el metaboloma.

Las intervenciones simplistas y lineales en sistemas adaptativos complejos (p. ej., instrucciones para masajear o hacer vibrar un bulto en la mama) corren el riesgo de obtener resultados no deseados (p. ej., empeoramiento de la inflamación y el absceso). Las estrategias, tanto para la prevención como para el tratamiento, promueven la resiliencia y estabilizan los sistemas mediante la regulación multilateral a la baja de ciertos bucles de retroalimentación emergentes y la regulación al alza de otros bucles de retroalimentación protectores.

Mecanobiología de la mama lactante

Mecanosensibilidad y la mama lactante sana

Las señales mecánicas son una característica constante del mundo natural, lo que resulta en una coordinación finamente ajustada entre las redes de señalización y los genes. Pero el papel crítico de los factores mecánicos en las redes de señalización de la lactancia apenas está comenzando a dilucidarse.⁵⁰

En 1987, Wilde planteó la hipótesis de que una proteína en la fracción de suero, llamada Inhibidor de la Retroalimentación de la Lactancia, actuaba como una llave maestra en la síntesis y supresión de la síntesis de leche. Sin embargo, ahora se entiende que la síntesis y la supresión de la leche no están controladas por una sola entidad, sino que son sistemas complejos (Apéndice 1).⁵¹

Es posible que los factores bioactivos de la leche (como los factores de crecimiento, las proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea y la serotonina) actúen como inhibidores, regulando la secreción de leche. También se acepta que la progesterona, la prolactina, la oxitocina y el factor inhibidor de la leucemia modulan la señalización celular y la función en la glándula mamaria. Pero estos factores moduladores parecen tener efectos indirectos y retardados en la síntesis de leche, en relación con el control local inmediato y potente ejercido por los mecanismos de retroalimentación negativa de presión y estiramiento. Las imágenes tridimensionales de lapso de tiempo de la glándula mamaria de ratones lactantes respaldan la existencia de un sistema multifacético de detección mecánica a través de señales químicas en la glándula mamaria.^{50,51}

La señalización y la función celular durante la lactancia se ven afectadas por factores estresantes mecánicos de:

1. Fuerzas intrínsecas a la célula, por ejemplo, fuerzas contráctiles ejercidas por el esqueleto actina-miosina de las células mioepiteliales;⁵⁰

2. Fuerzas extrínsecas de la célula, por ejemplo, estiramiento de los lactocitos y ruptura de la unión estrecha entre lactocitos que surgen de una presión intraluminal elevada;^{50,51}

3. Mecánica del sustrato estromal, es decir, densidad y tensión del tejido estromal; y

4. Fuerza ambiental sobre el estroma y los conductos, por ejemplo,

a. Fuerzas mecánicas intraorales durante la succión,^{11,28,29}

b. Presión externa directa sobre una zona de la mama que provoca un traumatismo microvascular y una tensión estromal elevada⁵² o

c. Presión externa directa sobre un área de la mama que resulta en una compresión ductal prolongada.

La lactancia y la respuesta inflamatoria del cuerpo comparten muchos mecanismos comunes; La glándula mamaria lactante sana es un entorno proinflamatorio.^{53,54} Este artículo integra la propuesta de Weaver y Hernández de que las especies de mamíferos regulan a la baja la leche por apoptosis,⁵¹ con la propuesta de Jindal et al. de que la involución parcial de la glándula ocurre antes del cese completo de la lactancia materna en respuesta a la disminución de la extracción de leche⁵⁴ y el trabajo de Stewart et al. sobre la mecano detección en la glándula mamaria murina,⁵⁰ Proponer un modelo mecano biológico para la regulación negativa de la síntesis de leche en el pecho humano lactante.

Antes de que un alvéolo se llene, los lactocitos presentan ápices redondeados al lumen. Cuando un lactocito adopta esta forma columnar o triangular, las gotas de grasa brotan de la membrana celular apical. A medida que la presión intraalveolar se acumula debido a la acumulación de leche, se activan los canales iónicos permeables al calcio de los lactocitos; Los lactocitos absorben la creciente carga mecánica estirándose y perdiendo sus ápices. Esto protege la integridad de la unión estrecha entre lactocitos, pero evita la extrusión de gotas de grasa.

Los efectos mecánicos del estiramiento severo de la membrana celular de los lactocitos aún no se han dilucidado claramente. No se sabe si las fuerzas mecánicas ejercen un efecto regulador negativo inmediato sobre la capacidad de la membrana celular de los lactocitos para exocitar proteínas y lactosa en vesículas secretoras derivadas de Golgi o sobre la permeabilidad de la membrana celular al agua y los iones. Parece más probable que los lactocitos secreten lactosa y proteínas en los lúmenes alveolares, con un paso continuo de iones y agua a través de la membrana celular en respuesta, incluso cuando las uniones estrechas se extienden. La deformación de la unión estrecha desencadena señales químicas, como citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, que advierten al sistema inmunitario del huésped de daños celulares y tisulares tempranos, reclutando hiperemia local y aumento de leucocitos. El sodio, el cloruro y la albúmina del plasma pueden pasar directamente a través de las uniones estrechas a medida que se abren bajo tensión mecánica, aumentando el volumen intraalveolar.⁴⁶

El aumento de la acumulación de leche ejerce fuerzas de cizallamiento o compresión en las uniones estrechas, que finalmente se rompen bajo un estrés mecánico severo, y el alvéolo y su membrana basal se rompen. Esto precipita una respuesta inflamatoria dinámica de cicatrización de heridas en el estroma y la leche, degradación proteolítica de la membrana basal alveolar y apoptosis de los lactocitos. Las células inmunitarias y, quizás lo más importante, otras células epiteliales mamarias fagocitan los restos de estas pequeñas áreas subclínicas de involución. Los lactocitos son reemplazados irreversiblemente por adipocitos a medida que el tejido se repara y remodela.^{50,51,53,54} Aplicando la teoría mecano biológica de BLBI, los procesos normales de cicatrización de heridas ocurren microscópicamente a lo largo de una lactancia saludable y exitosa en respuesta a presiones intraalveolares e intraductales intermitentes excesivamente altos, sin el desarrollo de signos y síntomas clínicos.

Acercándose a los 6 meses después del nacimiento, un bebé comienza a ingerir sólidos. En este momento, la secreción de leche materna disminuye a través del mismo mecanismo de presiones intraluminales elevadas, ruptura de la unión estrecha, colapso alveolar y muerte de los lactocitos. El cese completo de la lactancia materna, siempre que ocurra, desencadena una de las mayores cascadas de muerte celular programada en los mamíferos: entre el 80% y el 90% de los lactocitos restantes pasan de la secreción de leche a la apoptosis. Durante el destete completo, el estroma mamario se caracteriza por un mayor entorno inflamatorio o de cicatrización de heridas, que incluye la activación de macrófagos, linfangiogénesis y fibroblastos para la reparación y remodelación de tejidos. La cascada de actividad inflamatoria y muerte celular posterior al destete alcanza su punto máximo 2 semanas después de la última lactancia y se resuelve en gran medida a las 4 semanas después de la última lactancia. ^{De a 55}

Mecanosensibilidad y la mama lactante clínicamente inflamada

La mastitis se produce cuando las presiones intraalveolares aumentan tanto que las uniones estrechas de los lactocitos filtran grandes proteínas de la leche hacia el estroma, lo que desencadena una respuesta inflamatoria. Pero sobre la base de nuevas investigaciones sobre la mecanobiología de la mama lactante y el papel de la mecanodetección en la respuesta inmunitaria de la glándula mamaria,⁵⁰ Una perspectiva de sistema complejo propone que los efectos mecánicos de la alta presión intraalveolar e intraductal son un regulador importante de la homeostasis dinámica de la mama lactante.

Una vez que se alcanza una masa crítica de deformación microscópica de la unión estrecha y ruptura alveolar dentro de parte de la mama, surge un área clínicamente significativa de inflamación con hiperemia, tensión estromal y tal vez sensibilidad o dolor. Si la leche no puede extraerse de un conducto, por ejemplo, debido a la fuerza de compresión de la tensión estromal o a prácticas de alimentación restrictivas, los lúmenes ductales y los alvéolos aguas arriba continúan dilatándose a medida que los lactocitos secretan más leche. Cuando las uniones estrechas entre lactocitos y las membranas basales alveolares se rompen, los desechos celulares y moleculares, los leucocitos y el líquido intersticial se acumulan en el estroma. Los desechos y líquidos celulares y moleculares pasan a los capilares linfáticos activados y dilatados. Se produce una cascada de hiperemia, aumento del líquido intersticial y de la dilatación capilar linfática, aumento de la tensión estromal, aumento de la compresión ductal, aumento de la presión intraalveolar e intraductal y, finalmente, ruptura de los alvéolos ([apéndice 1](#)).

El modelo mecanobiológico es consistente con la hipótesis de Ingman et al. de que la involución parcial ocurre durante el BLBI, lo que resulta en una disminución de la síntesis de leche, que se observa después de la mastitis. Ingman y cols.⁴⁶ propuso que los procesos inflamatorios, más que las bacterias patógenas, desencadenan el BLBI. Observaron que los macrófagos en el estroma que rodea los alvéolos expresan receptores tipo Toll, al igual que los lactocitos y las células epiteliales mamarias. Pero los receptores tipo Toll son activados no solo por bacterias y otros factores estresantes, sino también por señales de estrés mecánicas, iniciando una respuesta inflamatoria. Los receptores tipo Toll son solo uno de los múltiples mecanismos de diafonía que detectan y responden al daño endógeno de células y tejidos, detectando y señalando dentro del complejo sistema adaptativo de la interfaz entre el sistema inmunitario de la glándula mamaria y la leche.

Trasladando el modelo mecanobiológico de BLBI a la práctica clínica, los siguientes factores mecánicos clave elevan las presiones intraalveolares e intraductales y predisponen a una inflamación mamaria clínicamente relevante:

1. Cualquier factor que provoque la compresión externa de los conductos lactíferos (por ejemplo, vectores intraorales conflictivos de fuerza durante la succión, que comprimen los conductos);
2. Cualquier factor que aumente la tensión estromal interna y ocluya los conductos lactíferos (por ejemplo, traumatismo microvascular en el estroma como resultado de un masaje o vibración de bultos);
3. Cualquier factor que disminuya la frecuencia de la contracción alveolar y las dilataciones ductales (por ejemplo, el espaciamiento de las tomas o las oportunidades de extracción de leche) ([Apéndice 1](#)).

Las implicaciones para el manejo clínico se discuten en detalle en el segundo artículo de esta serie.¹⁹

El microbioma y las células de la leche materna regulan a la baja la inflamación causada por las altas presiones intraluminales

Células de la leche materna

La citometría de flujo multicolor demuestra que la leche materna sana contiene hasta 4000 células vivas (que no son microorganismos) por mililitro. Las poblaciones de células lácteas son muy dinámicas, con altos niveles de variabilidad interindividual, y se ven alteradas por la etapa de la lactancia, la extracción de la leche infantil y la salud de la madre y del lactante.^{37,57-59}

Hasta el 98% de las células lácteas son lactocitos maduros y células mioepiteliales exfoliadas del epitelio mamario en constante renovación. Los lactocitos exfoliados pueden seguir segregando proteínas de la leche. Aunque hay un gran número de leucocitos en el calostro, los recuentos de leucocitos se reducen en cuatro quintas partes para comprender solo el 2% de las células en la leche madura. Migran a la luz alveolar a través de uniones estrechas entre lactocitos y protegen la glándula mamaria mediante fagocitosis y producción de compuestos bioactivos. Hasta el 6% de las células de la leche materna son células madre y progenitoras, que tienen la capacidad de reparar tejidos diferenciándose en lactocitos y células mioepiteliales ([Apéndice 1](#)).^{57,58,60-62}

Microbioma de la leche materna

Durante la última década, la investigación ha demostrado que la leche materna contiene un microbioma dinámico y específico del sitio, con baja carga microbiana en relación con otros sitios del cuerpo humano sano, pero muy diverso ([Apéndice 2](#)). Aunque la leche materna tiene algunos puntos en común con otras microbiotas corporales, se trata de un ecosistema microbiano claramente único. Los microbiomas de la piel materna, la leche oral infantil y la leche humana comparten algunas características, pero siguen siendo ecosistemas muy diferentes. Las direcciones de influencia aún se están dilucidando y es probable que sean multidireccionales ([Apéndice 2](#)).

El microbioma de la leche interactúa con otros sistemas complejos de la leche materna, por ejemplo, los oligosacáridos, el metaboloma, los exosomas y los leucocitos, para ejercer potentes efectos inmunomoduladores sobre la glándula mamaria, protegiendo la homeostasis inmunitaria mamaria. La diversidad fluctuante y dinámica del microbioma promueve la resiliencia del huésped cuando surgen perturbaciones, ya que las diversas interacciones intermicrobianas reducen la probabilidad de que organismos específicos se vuelvan dominantes.^{36,47,63-65}

Los microbiomas de la leche varían enormemente en su composición taxonómica entre madres sanas y también pueden variar sustancialmente dentro de una misma lactancia. Debido a la alta

variabilidad interindividual en los microbiomas de la leche humana, incluso en respuesta a una variedad de factores ambientales, no se ha encontrado que las variaciones en el microbioma de la leche sean clínicamente significativas, incluso en la inflamación de la mama ([Apéndice 2](#)).^{36,47,63-65}

Los estudios sobre el microbioma intestinal muestran que los ecosistemas microbianos se conservan más a nivel funcional que taxonómico. Se ha demostrado que diferentes perfiles taxonómicos en el microbioma de un nicho humano específico dan lugar a ecosistemas microbianos que muestran un comportamiento similar. Los investigadores están investigando cada vez más las interacciones entre los microbios en la leche materna en lugar de intentar catalogar exactamente qué microbios están presentes, reconociendo que las funciones microbianas dentro del microbioma de la leche humana pueden ser mejores biomarcadores para los estados de salud-enfermedad que la composición taxonómica.^{47,64,66-68}

Biopelículas

Las biopelículas son una parte normal de los microbiomas humanos sanos ([Apéndice 2](#)). Una biopelícula puede ser una comunidad de solo unas pocas docenas de microorganismos, o cientos de miles o más. Un biofilm proporciona a los miembros de su organización capacidades de adhesión y cohesión, nichos nutricionales, protección contra el estrés ambiental y los ataques inmunológicos del huésped, y capacidad de comunicación celular. La piel de los voluntarios sanos normales, por ejemplo, es rica en biopelícula, y la ausencia de biopelícula cutánea se ha asociado con enfermedades.⁶⁹

Gran parte de lo que sabemos sobre las biopelículas patológicas se deriva del entorno hospitalario, donde las biopelículas suelen formarse en heridas crónicas, como úlceras y quemaduras diabéticas y decúbitas, o de prótesis médicas e implantes insertados en el cuerpo. En estos contextos, una biopelícula puede convertirse en una estructura ecológica fuerte y dinámica creada por asociaciones de redes densas dentro del microbioma, incluido el microbioma. Estas biopelículas patógenas producen una matriz extracelular de glicoproteínas, glicolípidos, sacáridos, minerales y ADN extracelular, y también pueden contener componentes derivados del huésped, como saliva humana, secreciones vaginales o suero. La matriz de biopelícula patógena protege a las bacterias que operan como patógenos, lo que dificulta que los antibióticos alcancen la concentración bactericida en el lecho de la herida o en el dispositivo médico implantado. En estos entornos, los antimicrobianos, especialmente en dosis subefectivas, pueden incluso inducir la formación de biopelículas y la expresión de atributos de virulencia adicionales.⁶⁹ Las biopelículas maduras de *C. albicans*, por ejemplo, cuando se enfrentan a concentraciones inhibitorias mínimas de fluconazol, secretan mayores cantidades de peptidasa aspártico, un factor de virulencia multitarea, en comparación con las biopelículas no tratadas.

Pero este artículo argumenta que la investigación sobre el biofilm patógeno en heridas crónicas, quemaduras y prótesis médicas no debe extrapolarse al entorno radicalmente diferente y único rico en factores inmunológicos de la glándula mamaria lactante. Se ha planteado la hipótesis de que la mayoría de las bacterias de la leche materna son planctónicas, es decir, flotan libremente en el fluido, aunque es posible que algunas bacterias estén asociadas con las células inmunitarias de la leche in vivo. No hay evidencia que respalde la hipótesis de que la biopelícula patógena causa leche pegajosa, obstrucción de los conductos e inflamación de los senos. La formación de biopelículas es una propiedad potencial de las diversas cepas de *Staphylococcus* que se han aislado de la leche materna ([Apéndice 2](#)), pero es probable que la formación patológica de

biopelículas en una mama lactante sea una manifestación tardía de inflamación grave o necrosis tisular, no causal.^{36,63,65}

El papel protector de la inflamación benigna relacionada con la lactancia

Los leucocitos de la leche responden al estrés

Los leucocitos de la leche materna forman un sistema complejo, que opera dentro de los muchos sistemas adaptativos complejos de la inmunidad de la glándula mamaria. Durante la presentación clínica de BLBI típicamente diagnosticada como mastitis, los leucocitos aumentan hasta comprender el 95% de las células de la leche humana. Las proteínas antimicrobianas, granulinas, perforina y otras granzimas liberadas por los leucocitos en la leche materna también están elevadas. Las concentraciones de leucocitos vuelven a la normalidad con la resolución de los síntomas clínicos. Las afecciones inflamatorias más leves relacionadas con la lactancia, como pezones dolorosos o conductos bloqueados, muestran aumentos menos dramáticos pero medibles en el recuento de leucocitos en la leche.^{59,70,71}

El microbioma de la leche responde al estrés

Los investigadores del microbioma humano son cada vez más críticos con el término *disbiosis*, ya que el concepto de disbiosis se basa en una suposición obsoleta de un estado eubiótico normativo. Los microbiomas humanos aún no están categorizados taxonómicamente debido a su asombrosa complejidad y son muy variables entre individuos y a lo largo del tiempo ([Apéndice 2](#)). Los investigadores también señalan que la diversidad microbiana no siempre se asocia con una mejor salud, como se supone actualmente.^{72,73}

La patogenicidad de la mayoría de las especies bacterianas depende, en primer lugar, del estado del huésped y, en segundo lugar, de la cepa de la bacteria. Los términos *comensal* y *patógeno* no son útiles en las discusiones sobre el microbioma de la leche y el BLBI, porque la patogenicidad en el contexto de la leche humana está en un espectro y contexto específico. Un microbio potencialmente patógeno que existe con bastante normalidad dentro del microbioma de la leche materna solo es patógeno cuando los circuitos de retroalimentación regulatoria se han visto abrumados, lo que resulta en una enfermedad prolongada o grave y la necesidad de antibióticos.

Las comunidades bacterianas son muy dinámicas. Por ejemplo, la alteración de la microbiota láctea inducida por los antimicrobianos se revierte rápidamente. Durante un episodio de BLBI, los recuentos totales de bacterias aumentan, con una disminución de la diversidad de especies y se identifican recuentos más altos de esas especies, a menudo incluyendo *Staphylococcus*.^{19,36,74} Aplicando una lente de sistemas complejos, estas perturbaciones caracterizan un ecosistema que se adapta bajo estrés, actuando para restaurar el equilibrio a través de la regulación al alza de algunos bucles de retroalimentación y la regulación a la baja de otros. El microbioma de la leche participa en la activación de innumerables circuitos de retroalimentación inmunitaria dentro de múltiples sistemas complejos (por ejemplo, los microorganismos interactúan entre sí, con el metaboloma de la leche, con los oligosacáridos de la leche, con los leucocitos de la leche y muchos otros factores) para mantener la integridad fisiológica y la salud.⁴⁷ Aunque todavía no está claro por qué aumentan los recuentos de algunas bacterias, esto no indica necesariamente un proceso patogénico que requiera intervención antimicrobiana. Por ejemplo, las toxinas y las enzimas degradantes secretadas por bacterias específicas promueven el entorno de cicatrización de heridas necesario para la rápida degradación de los alvéolos involucionados y los restos celulares.

Reducción de la síntesis de leche después de que se produzca una inflamación clínicamente significativa, independientemente de si se cultivan o no bacterias específicas. Este hallazgo

corroborar la hipótesis de que la alteración del suministro de leche es consecuencia de una masa crítica de ruptura o involución alveolar debida a efectos de presión mecánica más que a una infección bacteriana.⁴⁶

Los complejos sistemas adaptativos de la inmunidad mamaria responden al estrés

Los leucocitos pasan a través de las uniones estrechas de los lactocitos o de las células epiteliales mamarias a la leche, en respuesta a la deformación mecánica o a la ruptura de las uniones estrechas. Se reclutan para regular a la baja la inflamación en el entorno de cicatrización de heridas. Este artículo propone que los recuentos altos de leucocitos se asocian con una disminución de la diversidad bacteriana debido a que los leucocitos fagocitan a las bacterias y secretan factores antimicrobianos.⁵⁹ Ciertas bacterias, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, están bien adaptadas en entornos humanos y son más resistentes a pesar de los altos recuentos de leucocitos.¹⁹ Desde una perspectiva de sistemas complejos, cuando el sistema inmunológico de la glándula mamaria se ve estresado por áreas de ruptura de alvéolos, se produce una respuesta inflamatoria de cicatrización de heridas: se activan múltiples bucles de retroalimentación dentro del microbioma y las células de la leche para reafirmar la homeostasis o el equilibrio. Desde una perspectiva evolutiva, se espera que la activación del microbioma de la leche, las células de la leche, el metaboloma de la leche y otros aspectos del sistema inmunitario de la glándula mamaria suprima con éxito los bucles de retroalimentación positiva y proteja al huésped.

Cuando surge el BLBI, la salud de la mujer que amamanta y de su bebé se beneficia mejor mediante el fortalecimiento de la resistencia de múltiples circuitos de retroalimentación del sistema inmunológico en lugar de mediante la eliminación unilateral de un organismo emergente.⁷⁵ La estabilización es mucho más probable si se eliminan los factores externos perturbadores que promueven la inflamación, como el masaje de bultos o la vibración, para apoyar la resistencia de la glándula mamaria. Las estrategias de manejo se discuten en detalle en el segundo artículo de esta serie.¹⁹

La fiebre aumenta la respuesta del sistema inmunitario mamario al estrés

Kvist y cols.⁷⁶ Se realizó un estudio de 154 mujeres lactantes que acudieron a una clínica de obstetricia con inflamación de la mama, que habían sido sintomáticas entre 1 y 7 días antes de la presentación. Aunque el 52% tenía una temperatura elevada en su visita inicial, no se encontró ninguna asociación entre la fiebre en el momento de la presentación y el uso de antibióticos o los resultados. En un análisis de 2010, Kvist⁴⁸ señala que los altos niveles de leucocitos y proteína C reactiva asociados con la mastitis indican inflamación, no carga bacteriana. Los hallazgos de Kvist et al. están respaldados por trabajos recientes sobre el papel homeostático inmunitario de la fiebre.

La fiebre puede ser activada por microorganismos patógenos o por daño interno en las células y los tejidos. Aplicando el modelo mecanobiológico de BLBI, cuando se identifica la ruptura alveolar ya sea por células epiteliales mamarias, microbiota láctea o leucocitos estromales, se activan redes de señalización y se liberan citocinas proinflamatorias. Cuando se ha producido una masa crítica de colapso alveolar, surge una inflamación clínica a lo largo de un espectro de signos, que se desarrolla en hiperemia, dolor y fiebre.

Se sabe que las temperaturas corporales más altas impulsan la actividad de las proteínas que activan los genes responsables de un mayor reclutamiento de la respuesta inmune celular del cuerpo, en particular los neutrófilos, que fagocitan los desechos celulares.⁷⁷ El uso demasiado agresivo de antipiréticos puede interferir con el papel homeostático de la fiebre en el sistema

inmunitario humano, y es probable que este sea el caso también en el sistema inmunitario mamario.⁷⁸

Conclusión

El BLBI ha sido explicado previamente por un modelo de microbiota patógena, lo que resulta en un uso excesivo de antibióticos y antifúngicos. Pero la integración de investigaciones recientes sobre la mecanobiología de la mama lactante y el sistema inmunitario de la glándula mamaria, que incluye el microbioma y las células de la leche, sugiere que los efectos mecánicos del aumento de las presiones intraalveolares e intraductales desencadenan cascadas inflamatorias complejas. El aumento de la tensión estromal ejerce presión intramamaria sobre los conductos lactíferos, empeorando la contrapresión intraluminal. El aumento de los recuentos de leucocitos en la leche y las alteraciones en la composición del microbioma son signos de que el sistema inmunitario mamario está respondiendo de forma protectora al estrés mediante mecanismos de reclutamiento que regulan a la baja los bucles de retroalimentación inflamatoria. Desde una perspectiva de sistemas complejos, cuando el sistema inmunitario de la glándula mamaria, que incluye los leucocitos de la leche y el microbioma de la leche, se encuentra con una perturbación o amenaza, la respuesta inflamatoria es un conjunto robusto y complejo de bucles de retroalimentación diseñados para reafirmar la homeostasis o el equilibrio.

Aplicando este modelo mecanobiológico de la inflamación mamaria relacionada con la lactancia, el mecanismo clave para la prevención o el tratamiento de la inflamación mamaria es evitar presiones intraalveolares e intraductales excesivamente altas, con el fin de prevenir una masa crítica de deformación y ruptura de la unión estrecha entre lactocitos. Las implicaciones de este modelo etiológico revisado para la clasificación, la prevención y el tratamiento se examinan en el segundo artículo de esta serie de tres partes.

Son necesarios modelos teóricos rigurosamente debatidos para determinar qué enfoques clínicos valen la pena invertir el preciado dinero de la investigación. El modelo mecanobiológico de BLBI se ha desarrollado como parte del dominio fundamental de la lactancia materna de NDC (o 'los programas de zarigüeyas'). La lactancia materna tiene beneficios para la salud de los lactantes, tanto a corto como a largo plazo, y para sus madres. En la actualidad, gran parte de los consejos que reciben las mujeres en período de lactancia materna se basan en la experiencia o en la opinión, en el contexto de un fracaso histórico de los sistemas de salud a la hora de priorizar la inversión en la investigación clínica de la lactancia materna. Existe una necesidad urgente de una evaluación de alta calidad de las intervenciones para el BLBI, basada en marcos teóricos sólidos, con el fin de optimizar los beneficios protectores a largo plazo que un lactante recibe de la leche materna.

Apéndice 1

El estroma de la mama lactante está expuesto a alteraciones frecuentes e irregulares de los gradientes de presión

Anatomía funcional seleccionada

La extracción mecánica de la leche y los estudios de pesaje de prueba de 24 horas han dilucidado el rango de tasas de síntesis de leche típicas de los senos de las mujeres que amamantan con éxito.^{79,80} La leche se extrae de los senos mediante la presión mecánica negativa intermitente de la succión y la presión mecánica positiva intermitente de la eyección de la leche, trabajando en

conjunto. A veces, los pechos pierden leche en ausencia de succión, debido a la presión positiva de la eyección de la leche.

La glándula mamaria lactante es un entorno altamente dinámico y adaptativo. La expulsión de la leche, por ejemplo, no es precisa y no es similar a una máquina: como en todos los sistemas biológicos, hay una gran asincronía y variabilidad, aunque sigue estando bien coordinada y robusta. Los grados de síntesis de leche difieren aleatoriamente entre las diferentes partes del tejido glandular. Entre el 20% y el 100% del tejido glandular de las mujeres lactantes está compuesto por lóbulos altamente productivos, que son colecciones de alvéolos que se vacían en un conducto común. Estos se caracterizan como lóbulos de tipo 3 o tipo 4. Pero el 20% de las mujeres lactantes tienen menos del 60% de los lóbulos tipo 3 y tipo 4; el resto son lóbulos indiferenciados o menos maduros, etiquetados como tipo 1 y tipo 2, de los que se secretan cantidades más bajas de leche. La eyección de leche es asincrónica a través de la mama, con vaciado heterogéneo de alvéolos y lóbulos. El tejido adiposo es muy variable dentro de las mamas y en su mayoría no está intercalado con tejido glandular.^{54,81-83}

En una serie de estudios pioneros de imágenes de ultrasonido, Geddes et al. (también Ramsay et al.) han demostrado que aproximadamente dos tercios de los alvéolos y sus lobulillos dentro de una mama lactante se encuentran dentro de un radio de 3 cm del pezón, y que los conductos lactíferos viajan de regreso desde los orificios del pezón hasta los alvéolos en patrones de ramificación densamente entrelazados.^{49,81,84} Se han identificado conductos que van de 0,1 a 10 mm de diámetro en reposo debajo de la areola con ultrasonido, pero conductos aún más estrechos llegan a los alvéolos. Debido a que hay poco tejido subcutáneo debajo de la dermis del complejo areolar-pezón, los conductos a menudo están a solo 1 o 2 mm por debajo de la superficie y son altamente compresibles incluso con un toque externo muy ligero, al igual que las venas en el dorso de la mano.

Es probable que muchos conductos descansen durante un tiempo entre tomas en un estado ocluido o cerrado, al igual que el 50% de los vasos linfáticos que están colapsados y quietos en el seno lactante.⁵⁴ Los conductos también pueden llenarse gradualmente de leche, que es constantemente secretada por los lactocitos y que fluye a lo largo de gradientes de presión entre las comidas. Los conductos de cada pecho pueden llenarse con hasta 30 mL de leche, transferida al lactante mediante la aplicación de succión al vacío antes de la activación de la oxitocina, pero no hay "senos lactíferos" que almacenen leche.⁸¹

Expulsión de leche

El principal mecanismo de transferencia de leche se produce a partir de la contracción de los alvéolos y la dilatación ductal, junto con el vacío de la succión. Debido a que tanto la contracción de los alvéolos como la dilatación del conducto galactóforo ocurren de manera asincrónica en respuesta a los impulsos de oxitocina, la leche fluye desde diferentes partes de la mama, de manera heterogénea.

Los lactocitos que recubren la luz alveolar están rodeados por células mioepiteliales contráctiles sensibles a la oxitocina en forma de estrella. Las células mioepiteliales están envueltas por una membrana basal de colágeno delgada pero densa. Del mismo modo, las células epiteliales cuboidales que recubren los conductos lactíferos están rodeadas por células mioepiteliales, a su vez envueltas por una membrana basal. Cuando se libera oxitocina en respuesta a la estimulación del pezón, las células mioepiteliales se contraen, aunque no todas las células mioepiteliales se contraen en respuesta a un pulso de oxitocina, y los alvéolos no se dilatan ni contraen uniformemente en un momento dado.

La contracción de las células mioepiteliales alveolares da lugar a la contracción del alvéolo y su luz, expulsando la leche a los conductos. Las imágenes tridimensionales (3D) de las glándulas mamarias de ratones de Stewart et al. encontraron que los lactocitos se contrajeron en aproximadamente un tercio, deformándose y estirándose de manera repetitiva e impredecible bajo la presión mecánica contráctil estocástica de las células mioepiteliales en respuesta a un pulso de oxitocina.⁵⁰

Geddes y colegas⁸⁵ demostró que la contracción de las células mioepiteliales ductales da como resultado el acortamiento y la dilatación de los conductos, minimizando la resistencia al flujo de leche. La dilatación puede verse aumentada por la presión intraluminal del flujo desde los alvéolos. Los conductos principales se dilatan de 0,5 a 1,9 mm de diámetro, aunque Geddes et al. comentan que la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos, que están menos llenas, puede resultar en una presión intraductal más baja y una dilatación más pequeña del conducto. La dilatación ductal puede durar de 45 s a 3,5 min. La dilatación ductal también es, al igual que la contracción alveolar, asincrónica: se ha observado una diferencia de 2 a 8 s entre el estallido inicial de oxitocina y el momento del flujo en los conductos principales.

La mayoría de las eyecciones de leche no son sentidas por las mujeres, y algunas mujeres no sienten las eyecciones de leche en absoluto.⁴⁹ Pero los patrones de eyección de la leche materna están programados de forma innata y son fisiológicamente robustos. Los cambios en el diámetro del conducto durante la extracción de leche de un pecho sano son estables y no se relacionan con la ingesta de leche del lactante, el tiempo hasta la expulsión de la leche, el tiempo transcurrido desde la última lactancia, la etapa de la lactancia o la producción de leche. El momento, el patrón y el número de eyecciones de leche de una madre individual son consistentes a lo largo del tiempo y entre lactancias, ya sea amamantando o extrayendo leche.⁸⁶⁻⁸⁸

El número de eyecciones de leche detectadas durante una lactancia materna es muy variable entre las madres que amamantan con éxito, y es el único factor relacionado con la cantidad de leche que el lactante consume para esa lactancia, independientemente de la duración de la toma. Muchas eyecciones de leche pueden ocurrir en un corto período de tiempo: se han medido entre 1 y 17 episodios de aumento de la presión intraductal en lactancias de hasta 25 min.⁸⁶ La mediana del tiempo desde el final de una eyección de leche hasta el comienzo de la siguiente es de 90 s, con un rango de 40 a 203 s. Las dos primeras eyecciones de leche en un alimento producen el 62% de la extracción total de leche en un período de 15 minutos. La primera eyección de leche aporta un mayor volumen y porcentaje total de extracción de leche que cada una de las siguientes expulsiones de leche.

Síntesis de leche

Cuando la lactancia materna exclusiva es exitosa, la cantidad de leche secretada por los senos de una mujer se estabiliza rápidamente desde el día 11 después del parto en un promedio de 788 g diarios, aunque el rango de lactancia exitosa es muy variable (440-1220 g) dependiendo de la pareja madre-bebé.^{80,89}

Aunque este artículo plantea la hipótesis de que la regulación negativa de la secreción de leche a lo largo de la lactancia es predominantemente mecanobiológica, se cree que la regulación positiva de la secreción de leche se ve facilitada por la estimulación sensorial de la lactancia y los efectos hormonales de la extracción más frecuente de leche en las células madre. Las células madre se encuentran en las capas mioepiteliales y epiteliales de los alvéolos y conductos, presumiblemente no solo en los lobulillos de tipo 3 y tipo 4, sino también en los lobulillos de tipo

1 y tipo 2 subdesarrollados. Las células madre humanas se derivan del sistema hematopoyético materno y remodelan la mama cuando se requiere el desarrollo de lactocitos y células mioepiteliales. La prolactina estimula no solo la síntesis de leche, sino también la proliferación celular, teorizada como el mecanismo que permite la regeneración y diferenciación del epitelio lactante y el mantenimiento dinámico y el recambio del tejido secretor durante el transcurso de la lactancia.^{57,58,60-62}

La capacidad de generar más alvéolos y conductos a lo largo de la lactancia parece estar limitada por los números basales de receptores de prolactina, establecidos en las primeras horas y días de vida. En 140 recién nacidos japoneses sanos a término, las 7 a 11 oportunidades de extracción de leche en las primeras 24 horas después del parto se asociaron con una mayor producción de leche a las 24 horas, una disminución de la pérdida de peso y una disminución de la bilirrubina sérica entre los días 5 y 7.⁹⁰ En 358 recién nacidos nigerianos sanos a término, que fueron amamantados unas 13 veces en las primeras 24 horas, mostraron un mejor aumento de peso y niveles más bajos de bilirrubina sérica el día 7, en comparación con aquellos que se alimentaron con menos frecuencia.⁹¹ La tasa de producción de leche a las 2 semanas después del nacimiento en 98 recién nacidos a término sanos en los Estados Unidos se correlacionó con la frecuencia de extracción de leche y predijo la tasa de producción de leche a las 6 semanas.⁹²

El estroma intralobulillar está expuesto a alteraciones frecuentes e irregulares en los gradientes de presión debido a contracciones alveolares y dilataciones ductales

El estroma interlobulillar es tejido conectivo fibroso denso, en el que se incrusta el tejido adiposo. El estroma intralobulillar de la glándula mamaria lactante es un tejido conectivo suelto pero muy vascular, que responde muy bien a las señales epiteliales mamarias.⁹³ El estroma intralobulillar también contiene fibroblastos, linfocitos abundantes, macrófagos y vasos linfáticos. La densidad estromal en reposo y la tensión ejercida sobre los conductos lactíferos y los vasos linfáticos varía de una mujer a otra, influenciada por las predisposiciones genéticas.⁵⁴ Los capilares arteriales se entrelazan estrechamente alrededor de la membrana basal de los alvéolos. Esta proximidad permite que el oxígeno, las proteínas y los nutrientes se difundan en los lactocitos, y que el dióxido de carbono, las proteínas no utilizadas y algunos productos de desecho se difundan desde los alvéolos de vuelta a los capilares venosos.

El noventa por ciento de la sangre arterial transportada a la glándula mamaria regresa a la circulación venosa, pero el 10% se difunde desde los capilares hacia el estroma, como líquido intersticial. Durante la lactancia, la mitad de los vasos linfáticos se colapsan en un momento dado, aunque Jindal et al.⁵⁴ Se observó que en las semanas inmediatamente posteriores al destete, todos los vasos linfáticos están dilatados y contienen restos celulares. Nuevas investigaciones en otras partes del cuerpo humano muestran que la vasculatura linfática regula a la baja la inflamación local a través de múltiples vías, incluida la eliminación de productos inflamatorios y la linfangiogénesis. Este artículo propone que la vasculatura linfática es otro sistema adaptativo complejo dentro del sistema inmune de la mama lactante.⁹⁴⁻⁹⁷

Los capilares linfáticos de extremo romo están compuestos por una sola capa de células endoteliales linfáticas especializadas con válvulas escasamente intermitentes, ancladas por filamentos al estroma y sensibles a la dinámica de la presión. Su escasa membrana basal y sus uniones intercelulares discontinuas (conocidas como botones) permiten la ingesta pasiva de líquido intersticial, formando linfa intravascular. Además de la difusión de líquido desde la presión más alta del estroma hacia el capilar linfático, las entidades demasiado grandes para

cruzar de vuelta a través de las uniones estrechas de los capilares venosos pasan a través de las grandes uniones de los botones, incluidos los desechos celulares, los complejos de proteínas, los lípidos, las macromoléculas, las células inmunitarias y las bacterias. Los capilares linfáticos son sensibles a las señales contextuales y tienen la capacidad de estrechar las uniones intercelulares y limitar el transporte de líquido y macromoléculas. En respuesta al aumento de la carga de líquido intersticial y a los mediadores inflamatorios, los vasos linfáticos adaptan su actividad de bombeo para aumentar o disminuir el transporte, regulando el estado inflamatorio del tejido que drenan.⁹⁴⁻⁹⁷

La linfa se mueve bajo gradientes de presión desde los capilares linfáticos hacia los vasos de recolección linfática, que tienen una membrana basal, válvulas y células musculares linfáticas. Los vasos colectores linfáticos son intrínsecamente contráctiles y bombean linfa hacia los ganglios linfáticos. El bombeo extrínseco por cambios de presión en los tejidos circundantes también contribuye.⁹⁴⁻⁹⁷ Aunque es probable que el movimiento de los músculos pectorales y el movimiento de la respiración desempeñen un papel menor, este artículo plantea la hipótesis de que dos fuentes dominantes de tejido mamario y movimiento estromal apoyan el bombeo extrínseco de linfa: los efectos vibratorios de la gravedad que actúa sobre la mama y los gradientes de presión dinámicos y variables formados a través del tejido estromal por medio de procesos repetitivos y Contracciones alveolares irregulares y generalizadas y dilataciones del conducto lactífero.

Las válvulas unidireccionales dirigen el flujo de linfa hacia los ganglios linfáticos, donde se filtra en preparación para su regreso al torrente sanguíneo. El setenta y cinco por ciento del drenaje linfático mamario es superficial o cutáneo, drenando hacia los ganglios axilares; El otro 25% se encuentra en el tejido profundo, particularmente de la mama medial, drenando hacia los ganglios mamaros internos.

Apéndice 2

El microbioma de la leche humana

La mitad de las células del cuerpo humano son microbianas, y el microbioma de cada nicho es tan único para las personas como las huellas dactilares. Los microbiomas aportan muchos más genes que los genomas al cuerpo humano y dan forma a los rasgos fenotípicos del huésped, incluidos los nutricionales y metabólicos. Dentro del sistema inmunitario adaptativo, los microbiomas utilizan señales químicas y metabólicas para regular la abundancia y las actividades de los linfocitos. A medida que los linfocitos responden a los encuentros con antígenos, regulan las secuencias genéticas en constante cambio producidas en las inmunoglobulinas. La compleja diafonía entre un microbioma y el sistema inmunitario adaptativo del cuerpo determina si el cuerpo reconoce un patrón molecular específico como no propio, o como un signo de daño endógeno en las células y los tejidos, y la intensidad con la que responde el sistema inmunitario.⁹⁸

Los métodos de muestreo del microbioma de la leche materna aún no están estandarizados. Los métodos basados en el cultivo seleccionan las bacterias de la leche materna extraída en medios de crecimiento específicos, identificando las especies y el número de unidades formadoras de colonias. Los métodos de reacción en cadena de la polimerasa molecular (PCR) para analizar la leche materna extraída identifican el ADN, que puede provenir de bacterias viables o no viables, bacterias no cultivables y fragmentos bacterianos. Se cree que las bacterias no viables son un componente importante del sistema inmunitario de la glándula mamaria, ya que actúan como

antígenos que interactúan con las células inmunitarias del huésped, al igual que las vacunas inactivadas. Sin embargo, ni el cultivo ni la PCR son aún capaces de determinar la verdadera composición de un microbioma de la leche materna *dentro* de la mama de una mujer lactante.

A pesar de estas graves limitaciones metodológicas, los investigadores coinciden en que la composición del microbioma de la leche humana se ve afectada por la predisposición genética, la etnia, la ubicación geográfica, el ritmo circadiano, la edad, el índice de masa corporal y la ingesta de nutrientes maternos, incluidos ácidos grasos, carbohidratos o proteínas. Algunos estudios han encontrado diferencias en el microbioma de la leche según el modo de parto del bebé, otros no. La composición del microbioma de la leche humana también difiere entre el calostro, la leche de transición y la leche madura.³⁶

La leche materna tiene una carga bacteriana media de 10^6 y se han identificado alrededor de 200 especies diferentes de bacterias en la leche humana sana, incluida una alta carga de bacterias que han sido previamente etiquetadas como patógenas (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus del grupo B*). En general, se acepta que los principales géneros bacterianos del microbioma de la leche, universales en las mujeres lactantes, son *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Propionibacterium*. Pueden ocurrir poblaciones mucho más pequeñas y variables de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero no en todas las mujeres que amamantan.^{36,47,63-65}

El microbioma de la leche humana también comprende redes organizadas de virus, hongos, arqueas y protozoos. La fracción viral de la leche humana, el virome, está dominada por bacteriófagos, que comprenden el 95% de los virus de la leche humana. Los bacteriófagos modulan la ecología bacteriana matando ciertas especies. La fracción fúngica de la leche humana, el micobioma, interactúa con el dominio microbiano y lo estabiliza en redes de asociación protectoras, que en conjunto fortalecen la salud y la inmunidad del huésped y resisten el crecimiento excesivo de cualquier especie bacteriana en particular (anteriormente conocida como colonización de patógenos). *Candida albicans* es el comensal fúngico más común en el cuerpo humano, y *Candida* spp., incluida *C. albicans*, se encuentran comúnmente en la leche humana, teniendo un efecto probiótico beneficioso, interactuando con y conteniendo bacterias.^{5,36,66,67,99-101}

Teorías sobre los orígenes del microbioma de la leche humana

Estroma

Se encuentran bacterias viables en el tejido mamario de mujeres que nunca han amamantado, lo que sugiere que la glándula mamaria en sí misma puede ser una fuente de bacterias para la leche.^{46,102} El ecosistema de la leche materna está expuesto al entorno interno del estroma mamario a través de las uniones estrechas de los lactocitos que son permeables al nacer y solo se cierran en los días siguientes cuando el calostro se convierte en leche de transición. Una fuga de la unión estrecha de los lactocitos en respuesta a los efectos mecánicos del aumento de la presión intraalveolar puede facilitar la translocación bacteriana; La rotura alveolar asegura la presencia bacteriana en el estroma.^{56,65}

Diseminación retrógrada de la cavidad oral infantil y del complejo areolar-pezón

A la luz de la investigación, la hipótesis de que el microbioma de la leche humana se siembra predominantemente por movimiento retrógrado de las bacterias orales planctónicas sigue sin ser convincente.

En primer lugar, el microbioma de la leche se expone al entorno externo a través de los orificios de los conductos del pezón. Los *Staphylococcus*, *Candida* y *Streptococcus* coagulasa negativos de los grupos *mitrus* y *salivarios* habitan en la piel sana del complejo areolar-pezón, en la boca del lactante y también en la leche materna. Sin embargo, estos mismos microorganismos también han sido aislados en el calostro prenatal, antes del contacto con el recién nacido.³⁶

En segundo lugar, el microbioma oral neonatal es muy dinámico y se ve alterado por la alimentación con fórmula. Aunque un estudio sugirió que la diversidad en la microbiota de la leche humana aumentó después de la primera lactancia, con una mayor presencia de microbios orales en el microbioma de la leche humana atribuida a la siembra retrógrada, otros estudios no han corroborado este hallazgo.¹⁰³

En tercer lugar, durante la eyección de la leche, el análisis ecográfico muestra que la leche en el pecho que no está sujeta a extracción mecánica o de succión fluye primero hacia el pezón, pero luego hacia atrás hacia otros conductos que tienen un volumen de leche más bajo.¹⁰⁴ Este hallazgo de flujo retrógrado de acuerdo con gradientes de presión en un pecho no amamantado no puede interpretarse como apoyo a la hipótesis de que las bacterias se propagan por flujo retrógrado desde la boca del lactante a la leche materna.

En cuarto lugar, la saliva infantil contiene múltiples factores solubles que protegen al cuerpo de posibles patógenos, incluida la lisozima salival antibacteriana y las moléculas de reconocimiento de patrones que regulan la inflamación. Un estudio de 2018 demostró que la saliva mezclada con la leche materna inhibía el crecimiento de una serie de microorganismos, independientemente de si los organismos se consideraban comensales o patógenos.¹⁰⁵ El crecimiento microbiano, incluido el de *C. albicans*, se inhibe hasta 24 horas cuando se mezclan la leche materna y la saliva. La leche materna contiene una gran cantidad de la enzima xantina oxidasa, que actúa sobre los altos niveles de xantina e hipoxantina en la saliva neonatal para liberar peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno es un radical oxidativo y antibacteriano clave, que daña la integridad de la pared celular bacteriana. Esta conocida actividad antibacteriana de la saliva infantil también hace que la hipótesis de la siembra retrógrada sea menos que convincente.

Transporte enteromamario

Ahora se cree que la fuente dominante de bacterias para el intestino infantil es el tracto gastrointestinal materno. El tráfico enteromamario de células inmunitarias se produce durante el final del embarazo y la lactancia, ya que la mama lactante pasa a formar parte del sistema inmunitario de la mucosa del cuerpo. Las células mononucleares maternas transportan bacterias y también fragmentos de bacterias derivadas del intestino a la mama durante el embarazo y la lactancia. Se plantea la hipótesis de que bacterias seleccionadas del intestino materno colonizan la leche a través de esta ruta endógena. Esto está respaldado por el hallazgo de que las heces de los bebés comparten una firma bacteriana común con la leche de su madre.^{36,47,63}

S. aureus y la inflamación mamaria relacionada con la lactancia

El *S. aureus* se encuentra en los microbiomas sanos de aproximadamente un tercio de la población humana y también puede provocar enfermedades invasivas en muchos sitios diferentes del cuerpo humano. *S. aureus* muestra plasticidad metabólica y una serie de atributos de virulencia, que lo hacen particularmente exitoso para contrarrestar los mecanismos inmunológicos y dominar las fuentes de nutrientes.⁷³ Por ejemplo, el *S. aureus* produce toxinas y leucocidinas, forma biopelículas y adquiere rápidamente resistencia a los antibióticos. *S. aureus* influye en el metabolismo de los leucocitos, incluidos los neutrófilos; Provoca la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, que mejoran una respuesta inmunitaria, y reduce la actividad de las trampas extracelulares de neutrófilos.¹⁰⁶ *S. aureus* sobrevive dentro de los neutrófilos pero, desde este nicho intracelular, también prolonga la vida de los neutrófilos.¹⁰⁷ Estos ejemplos ilustran la complejidad de las interacciones entre *S. aureus* y el sistema inmunitario humano.

Las importantes limitaciones metodológicas que dificultan la identificación y la clasificación taxonómica de la microbiota en la leche materna se han analizado anteriormente. Sin embargo, se está de acuerdo en que es más probable que *S. aureus* se cultive en la leche de mujeres con mastitis.⁴

Kvist y cols.⁷⁵ La leche cultivada de 192 mujeres con mastitis y 466 sin *S. aureus* y *estreptococos del grupo B* se encontró con mayor frecuencia en las mujeres con inflamación de la mama, pero el 31% de las mujeres sanas tenían *S. aureus* y el 10% tenían *estreptococos del grupo B*. No se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones de eritema, tensión mamaria, dolor o gravedad total de los síntomas al primer contacto, y el tipo de bacterias encontradas en la leche materna. Solo hubo un aumento en las probabilidades de un resultado menos favorable cuando los *estreptococos del grupo B* estaban presentes en la leche.

Delgado y cols.¹⁰⁸ investigó la diversidad microbiana de la leche materna en 20 mujeres con mastitis durante la lactancia y descubrió que, de las 149 especies bacterianas identificadas en su leche, el 70% mediante cultivo y análisis de PCR eran *estafilococos*, de los cuales *Staphylococcus epidermidis* (anteriormente conocido como comenal de la piel) era la especie dominante. De hecho, se aisló *S. epidermidis* en 17 de las 20 mujeres, *S. aureus* en solo 5. No se identificó *Candida* spp. *Streptococcus* se aisló solo en cuatro muestras y siempre fue superado en número por *Staphylococcus*. Los autores sugieren que la inflamación de las mamas se acompañó de un proceso en el que algunas de las especies bacterianas habitualmente presentes en la leche humana crecen en exceso (*Staphylococcus*) mientras que otras desaparecen (en particular, *Lactobacilli* o *Lactococci*).

Cullinane y cols.¹⁰⁹ encontró que el 59% (16 de 27) de las muestras de leche recolectadas de mujeres que informaron mastitis en el momento de la recolección o el día anterior dieron positivo para *S. aureus*. Sin embargo, Cullinane et al. también encontraron que el 32% de las muestras de leche recolectadas en la semana 1 en mujeres lactantes asintomáticas (207 de 657 muestras de leche) cultivadas dieron positivo para *S. aureus*, y el 15% en la semana 4.

Rimoldi y cols.¹¹⁰ encontró que en 26 mujeres lactantes con mastitis y otras 34 con absceso mamario, *S. aureus* fue el microorganismo más común identificado, con resistencia a meticilina identificada en el 44,7% de las cepas de *S. aureus*, incluyendo en el 80,9% de los casos de absceso. La hospitalización fue más frecuente en los casos de *S. aureus* resistente a meticilina.

Queda mucho por dilucidar sobre el papel de *S. aureus* en la inflamación benigna de la mama relacionada con la lactancia (BLBI). *El S. aureus* es solo uno de los innumerables microorganismos que habitan en la leche de la mujer y que responden y se coordinan con el sistema inmunitario de la glándula mamaria mientras regula las cascadas inflamatorias desencadenadas por el aumento de las presiones intraluminales. Sin embargo, el *S. aureus* también es un microorganismo de los microbiomas humanos que está especialmente bien situado para beneficiarse de una respuesta inflamatoria y se vuelve cada vez más dominante a medida que aumenta el recuento de leucocitos en la leche. Esto no significa que *el S. aureus* u otros microorganismos sean causantes de BLBI y no significa que *el S. aureus* deba eliminarse con antibióticos. Por lo general, la inflamación se resolverá con la aplicación de los principios clave discutidos en el segundo artículo de esta serie.

Es posible que ocasionalmente, con el tiempo, un recuento de células extremadamente alto en la leche compuesta por leucocitos y células epiteliales dé lugar a una leche espesada o inhalada en la etapa terminal, que puede detectarse durante la extracción de la leche y que también contiene biopelícula. Pero desde la perspectiva de los sistemas complejos, este es un signo muy tardío de disrupción, que probablemente sea una consecuencia de las altas presiones intraluminales, la oclusión ductal y la cascada inflamatoria resultante en lugar de una causa. Además, por lo general, no requeriría tratamiento antimicrobiano, dependiendo del cuadro clínico.¹⁹