

## Artículo de revisión

# Mastitis subclínica y subaguda: patologías frecuentemente subdiagnosticadas y de serias consecuencias

Contreras-Garduño K.A.(1), Colmenares-Castaño M.(1), Cortina-Cortés M.(1), Esquivel-Salinas I.A.(1), Gallegos-Velasco L.S.(2).

(1) Médica Pediatra, Consultora Internacional Certificada en Lactancia Materna IBCLC; (2) Médica Radióloga con Alta especialidad en Imagen y Procedimientos de Intervención de la Glándula Mamaria, Consultora Internacional Certificada en Lactancia Materna IBCLC.

## Resumen

La mayor parte de la información que se tiene acerca de las mastitis subclínicas y subagudas en la literatura es la que se observa principalmente en el ganado vacuno. Es probable que se deba a la importancia en la industria ganadera y a las pérdidas económicas que estas enfermedades provocan. Aún cuando hasta el momento no existen criterios diagnósticos precisos acerca de estos cuadros clínicos en las mujeres, queda claro que la presentación clínica y evolución no es semejante a la que se observa en las mastitis agudas o purulentas. Se ha propuesto que el dolor crónico al amamantar, las grietas en los pezones y la baja producción de leche podrían estar relacionadas a estos cuadros. La leche materna no es un líquido estéril, contiene microorganismos benéficos para la madre y para el bebé. Se ha propuesto que la disbiosis podría estar condicionando la predisposición a cuadros inflamatorios de la glándula mamaria. Puede ocurrir disbiosis debido a factores externos como la dieta materna, grasa corporal de la madre, estado de salud, medicamentos, tipo de nacimiento, genética y el lugar de nacimiento. El objetivo de este trabajo es analizar los criterios diagnósticos para mastitis subaguda y mastitis subclínica en mujeres lactantes reportados en la literatura médica. Se requieren estudios que permitan definir criterios diagnósticos e intervenciones terapéuticas para estas condiciones, ya que son causa frecuente de destete precoz en las mujeres lactantes.

**Palabras clave:** Mastitis; lactancia; disbiosis.

## Abstract

Subclinic and subacute mastitis are less known diagnosis, and not frequently described for lactating women, specially in comparison to cows as it poses risks to the dairy industry. So far, there is no standardized criteria to define both diagnosis. What is evident, is that the development of a subclinical or subacute mastitis is quite different from an acute or purulent one. Pain while breastfeeding, sore nipples and low milk supply may be symptoms of subacute or subclinical mastitis. It has been described that human milk is not a sterile fluid, and dysbiosis can happen as a consequence of some risk factors. Women's diet and body fat, health condition, use of drugs like antibiotics, type of birth, genetics, and birth place are identified as some conditions that can predispose an inflammatory process of the mammary gland. The purpose of this paper is to analyze what are the diagnosis criteria of subacute and subclinic mastitis. Further studies are needed to define the diagnosis criteria, and therapeutic interventions for both conditions. Subclinic and subacute mastitis are probably common causes of early weaning in lactating women.

**Key words:** Mastitis; lactation; breastfeeding; dysbiosis.

## Introducción

En la literatura médica se encuentran numerosos estudios que describen cuadros de mastitis. Es claro que el concepto de mastitis hasta la fecha sigue siendo inconsistente<sup>1</sup> y que aún no contamos con criterios

diagnósticos claros para el diagnóstico de esta entidad.<sup>2</sup>  
<sup>3</sup> Las mastitis subclínica y subaguda son diagnósticos que se describen poco en la literatura relacionada con mujeres lactantes. Hay algunos trabajos realizados en España y

en otras poblaciones con alta prevalencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana donde se describe la mastitis subaguda y subclínica.

## Justificación

De acuerdo con las últimas encuestas nacionales en México,<sup>4,5</sup> las prácticas de lactancia están muy alejadas a las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud. Uno de los factores que se han asociado a los pobres resultados de lactancia en nuestro país, es la falta de competencias por parte del personal de salud para ayudar a las mujeres a resolver los problemas que se presentan más comúnmente en la lactancia.<sup>5</sup> Dolor al amamantar, grietas en los pezones y baja producción de leche, son tres condiciones clínicas que se presentan frecuentemente en las mujeres que tienen dificultades para establecer la lactancia. Un grupo de científicos españoles que han estudiado ampliamente el tema de mastitis en mujeres lactantes, describen estos tres signos y síntomas como parte de un cuadro sindromático similar a lo que se ha descrito como mastitis subaguda o subclínica.<sup>6</sup> Este diagnóstico forma parte de un grupo de cuadros clínicos que recientemente ha sido nombrado como “Inflamación benigna del pecho relacionada a la lactancia”, por su traducción del inglés Benign Lactation-related Breast Inflammation - BLBI.<sup>3</sup> Mastitis, mastitis subaguda, congestión mamaria, conductos obstruidos, perlas de leche y candidiasis mamaria, son algunos de los diagnósticos incluidos en este grupo de enfermedades inflamatorias del pecho. Sin embargo, hasta el año 2022, estos diagnósticos carecen de definiciones consensuadas y de tratamientos basados en evidencia científica.<sup>3</sup>

## Desarrollo del tema

La mastitis es una condición inflamatoria de la glándula mamaria que puede estar acompañada o no de un proceso infeccioso,<sup>7</sup> término derivado de “mastos” mama e “itis” inflamación. Sin embargo, el número de mastitis no infecciosas que se infectan es tan elevado que algunos autores definen directamente la “mastitis” como un proceso infeccioso de la glándula mamaria.<sup>6</sup> La mastitis se clasifica en subgrupos de acuerdo con diferentes criterios:<sup>8</sup> Con base en su evolución se pueden clasificar como agudas, subagudas o crónicas. Por su etiología se encuentran las infecciosas o no infecciosas. De acuerdo con sus manifestaciones se han descrito mastitis clínicas y subclínicas, supurativas, febriles o no febriles. Cuando está asociada a la lactancia algunos autores han utilizado los términos de mastitis lactacional<sup>9</sup> o mastitis puerperal.<sup>10,11</sup>

## Mastitis subclínica

Se realizó una revisión de la literatura de los artículos publicados entre los años 1932 hasta marzo del 2022, utilizando la base de datos de Internet en PubMed con las palabras clave: “subclinical mastitis” obteniendo un total de 1884 artículos. Se excluyeron trabajos relacionados con la industria lechera, así como estudios relacionados con el campo de la veterinaria obteniendo un total de 37 artículos de los cuales se obtuvo el texto completo de 35 de ellos (figura 1).

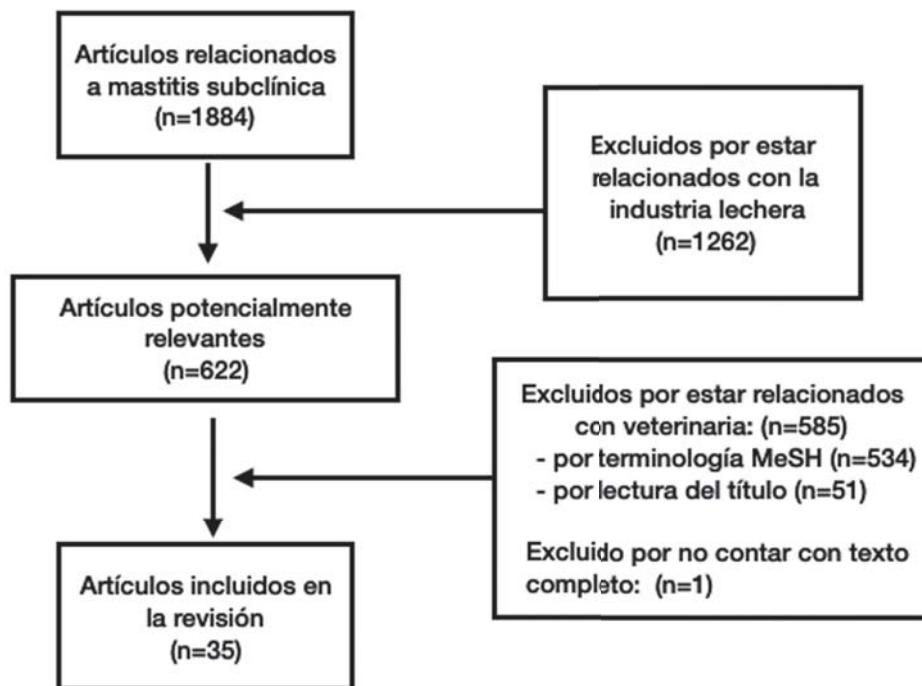
Desde hace casi un siglo, se empieza a referir en la literatura científica el término mastitis subclínica en el ganado vacuno como un cuadro de mastitis “no tan franco comparado con la mastitis aguda”, y que podría pasar desapercibido.<sup>12</sup> Los avances científicos en el campo veterinario han sido significativos por las implicaciones que esta patología tiene en la industria lechera. Mientras tanto, en el campo de la lactancia humana seguimos debatiendo la existencia de este diagnóstico.

A finales del siglo pasado, en el año 1999 se describió un grupo de niños amamantados con falta de crecimiento cuyas madres cursaban con un proceso inflamatorio en el tejido mamario, aunque clínicamente se encontraban asintomáticas. En estas madres se encontró que una elevación en la relación sodio/potasio (Na/K), interleucina-8 (IL-8) y Factor de Necrosis Tumoral-beta (TNF-beta) en muestras de leche materna eran indicadores de inflamación mamaria.<sup>13</sup> Un año más tarde se definió la mastitis subclínica como la ausencia de síntomas en mujeres lactantes que presentaban una relación Na/K elevado acompañado de niveles altos de IL-8 en muestras de su leche.<sup>14</sup>

Desde la descripción de la mastitis subclínica, se han reportado varios trabajos donde se asocia con mujeres portadoras del Virus de Inmunodeficiencia Humana Adquirida<sup>14-32</sup> y el riesgo que ésta implica para su transmisión vertical a través de la leche materna. La mastitis subclínica definida como el incremento en la relación Na/K se ha asociado con: 1) un incremento en la carga viral en la leche materna de mujeres infectadas con VIH;<sup>33</sup> 2) cambios importantes del microambiente inmunológico predominantemente con el incremento de citocinas proinflamatorias;<sup>34</sup> 3) alteración en la concentración de minerales y elementos traza en la leche materna madura;<sup>35</sup> 4) falta de crecimiento en menores de 6 meses de edad;<sup>36,37,38</sup> 5) y alteraciones en la microbiota de la leche humana.<sup>39</sup>

Figura 1.

## Diagrama de flujo del proceso de revisión de mastitis subclínica



MeSH: Medical Subject Headings.

Fuente: Elaboración propia de las autoras.

En un estudio multicéntrico de madres lactantes europeas, se reportó una prevalencia de mastitis subclínica de hasta 39.6% al segundo día del nacimiento de sus bebés, utilizando como criterio diagnóstico una relación Na/K en leche materna mayor a 0.6.<sup>40</sup> Cabe mencionar que son pocos estudios que utilizan un índice mayor a 0.6<sup>13, 37, 39</sup> comparado con un índice mayor a 1.<sup>16, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 32</sup> Rutagwera y colaboradores clasifican a la mastitis subclínica como leve o moderada con un índice Na/K entre 0.6 y 1, y grave con un índice mayor a 1.<sup>15, 31</sup> Sanosyan y colaboradores utilizan la siguiente clasificación basada en el índice Na/K: entre 0.6 y 1 posible mastitis subclínica y mayor a 1 mastitis subclínica.<sup>25</sup>

Un grupo de científicos costarricenses definieron a la mastitis subclínica como una disminución en la secreción de leche junto a un aumento en el conteo bacteriano en la leche, con ausencia de cambios inflamatorios o dolor.<sup>8</sup> Otro grupo irlandés definió mastitis subclínica como dolor punzante en la mama, sensación de “pinchazos” y disminución en la producción de leche.<sup>41</sup> Ambas definiciones están basadas en la propuesta por un grupo

de españoles que han estudiado ampliamente las mastitis en mujeres lactantes.<sup>6,47</sup>

En contraste con lo anterior, en el año 2009 se publicó otro trabajo donde se sugiere que la mastitis subclínica no reduce la producción de leche en madres con lactancias ya establecidas.<sup>42</sup> Consideramos importante mencionar que en este último artículo, además de utilizar una relación Na/K mayor a 1, también mencionan como criterio diagnóstico de la mastitis subclínica una concentración de Na en la leche materna mayor a 16 mmol/L. En este mismo estudio, se utilizó para el diagnóstico de mastitis subclínica el California Mastitis Test (CMT) ampliamente usado en el campo de veterinaria.<sup>42</sup> Cabe mencionar que el número de mujeres diagnosticadas con CMT no coincidió con el número de mujeres con índice Na/K mayor a 1.<sup>42</sup>

Para finalizar, encontramos una serie de tres casos donde se reporta uno de mastitis subclínica basado en el aislamiento de estreptococo del grupo B en la leche de la madre de un bebé producto de embarazo gemelar que

desarrolló una sepsis neonatal tardía sin evidencia de otro foco infeccioso salvo el aislamiento ya mencionado.<sup>43</sup>

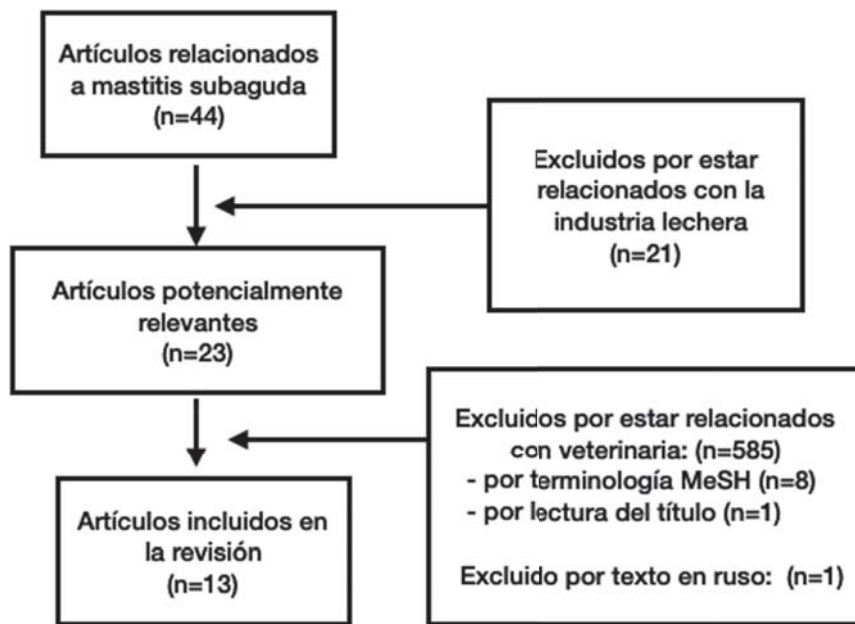
### Mastitis subaguda

En contraste con el término de mastitis subclínica, hay escasa literatura que haga mención de las mastitis subagudas como entidad clínica. Se realizó una búsqueda en PubMed con las palabras clave: “subacute mastitis” y “dysbiosis”, excluyendo los estudios relacionados con

veterinaria e industria lechera. Se obtuvo un total de 13 artículos científicos relacionados con mastitis subaguda, los cuales se encuentran entre el año 2014 y marzo del 2022 (figura 2). Se excluyeron 3 por tratarse de trabajos donde se abordaba el problema de mastitis subaguda relacionada con otras causas: como efecto adverso a radioterapia en pacientes con cáncer de mama,<sup>44</sup> una propuesta de clasificación de mastitis granulomatosa<sup>45</sup> y como infección postquirúrgica de mama.<sup>46</sup>

Figura 2.

### Diagrama de flujo del proceso de revisión de mastitis subaguda



MeSH: Medical Subject Headings.

Fuente: Elaboración propia de las autoras.

Algunos autores afirman que no existen pruebas suficientes de la etiopatogenia e importancia de la mastitis subaguda, ni de que ésta sea responsable del dolor mamario y escaso aumento ponderal del lactante.<sup>47</sup> En nuestra revisión encontramos 7 artículos científicos que sí la consideran como una posibilidad diagnóstica.<sup>48-54</sup> Se ha descrito que la mastitis subaguda puede estar acompañada de un dolor punzante en la mama, calambres y sensación de ardor,<sup>8, 41, 48-51</sup> descrito también como “pinchazos” por otros autores.<sup>6</sup> También se cree que puede ser la presentación más frecuente de mastitis, pero debido a sus pocas manifestaciones clínicas, muchas veces es subdiagnosticada<sup>8, 48</sup> e infravalorada.<sup>6</sup> Cabe mencionar

que algunos autores utilizan como sinónimo las mastitis subagudas y subclínicas.<sup>8, 49</sup>

### Análisis

Desafortunadamente, no existe un consenso que homologue los criterios diagnósticos de estos padecimientos. En la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades,<sup>55</sup> contamos con las siguientes categorías relacionadas a la enfermedad inflamatoria del tejido mamario: infecciones de la mama asociadas con el parto, infecciones del pezón asociadas con el parto, absceso de la mama asociado con el parto, mastitis no purulenta asociada con el parto.

En una de las series de estudio más grandes sobre mastitis en lactancia<sup>56</sup> se definió mastitis según un criterio clínico con base en los siguientes signos y síntomas: entumecimiento (98%), fiebre (82%), malestar general (87%), escalofríos (78%), rubor (78%) y calor localizado (62%). Con lo anterior, es evidente la subestimación de cuadros afebriles, que pudieran estar cursando con un cuadro inflamatorio en el tejido mamario.

En los últimos 20 años, se han publicado gran variedad de estudios demostrando que la leche materna no es un fluido estéril. La presencia de gran diversidad de microorganismos en la leche humana es compleja.<sup>57</sup> En condiciones fisiológicas la leche humana tiene microorganismos como estreptococos, estafilococos, corynebacterias, cutibacterias, anaerobios estrictos (Faecalibacterium, Roseburia, Bifidobacterium, Bacteroides, Parabacteroides), virus bacteriófagos y hongos. Se estima que la leche materna contiene entre 100 y 1000 unidades formadoras de colonias (UFC) de distintas especies de bacterias.<sup>58</sup> Algunas circunstancias conducen a una disbiosis de la microbiota normal de la glándula mamaria, lo cual lleva a una inflamación dando lugar a mastitis.<sup>59</sup> Algunos autores han utilizado como sinónimos la disbiosis mamaria con mastitis subaguda,<sup>54</sup> aunque cabe mencionar que aún este concepto es controvertido para otros expertos en el tema.<sup>3</sup> La dieta de la madre, la composición corporal, el estado de salud, algunos medicamentos, la vía de nacimiento, la genética y lugar de nacimiento son algunos de los factores maternos que pueden determinar el microbioma de la leche materna.<sup>58</sup>

El cultivo de la leche es una herramienta para el diagnóstico etiológico de una mastitis infecciosa, además de ser importante para el abordaje terapéutico.<sup>59</sup> Un estudio reciente en España donde se analizaron 1,849 muestras de leche humana, en 935 mujeres con diagnóstico clínico de mastitis se aislaron las siguientes especies en orden de importancia: Staphylococcus epidermis, estreptococos y corinebacterias, Staphylococcus aureus.<sup>60</sup> Además, encontraron que los estafilococos coagulasa negativo, estreptococos del grupo viridans así como corinebacterias podrían estar asociados de forma importante con cuadros clínicos de mastitis subagudas y subclínicas.

Recientemente se ha propuesto un modelo mecanobiológico en la etiopatogenia de los procesos inflamatorios mamarios benignos durante la lactancia, como es la mastitis. En este modelo se señala que 1) cualquier factor que ocasione compresión externa de los conductos lácteos (ejemplo, mal agarre al pecho),

2) cualquier factor que incremente la presión del estroma mamario y ocluya los conductos (ejemplo, trauma microvascular secundario a masaje excesivo); 3) cualquier factor que disminuya la frecuencia de contracción alveolar y dilatación ductal (ejemplo, espaciamiento de las tomas al pecho); pueden predisponer a una inflamación relevante del tejido mamario.<sup>3</sup> Como respuesta natural inmunitaria, el tejido mamario desencadena una respuesta proinflamatoria con aumento de leucocitos, así como en algunas ocasiones sobrecrecimiento bacteriano.<sup>3</sup> Puede haber conductos obstruidos, así como dolor en los pezones y disminución en la síntesis de leche como consecuencia del proceso infeccioso subyacente. Es importante recalcar, que no necesariamente son cuadros que requieren tratamiento antimicrobiano.

## Discusión

En México carecemos en general de datos epidemiológicos acerca de las mastitis puerperales, y tampoco contamos con estadísticas de cuadros inflamatorios en la glándula mamaria más allá de mastitis aguda o purulenta. Además, hay muy pocos estudios donde se reporte la prevalencia de mastitis subclínica humana. Un estudio realizado en mujeres de Zimbabwe reporta una prevalencia de mastitis en 17% de los 0 a 0.5 meses postparto, 4% de los 0.5 a 1.5 meses y 8% de 1.5 a 4.5 meses.<sup>17</sup> Nussenblatt y colaboradores reportaron una prevalencia de 27.2% de mastitis subclínica en un grupo de mujeres portadoras de VIH en Malawi.<sup>18</sup> Aryeetey y colaboradores reportaron una prevalencia 45.3% en mujeres ghanianas de 3 a 4 meses postparto.<sup>61</sup>

La incidencia de mastitis es muy variable en la literatura, con cifras que van desde 2.6% a 50%. Cabe mencionar que estos estudios tienen algunas limitaciones metodológicas.<sup>7</sup> En una revisión sistemática reciente se estimaron 11.1 episodios de mastitis por cada 1000 semanas de lactancia, dentro de un periodo de 0 a 25 semanas postparto.<sup>9</sup> En este mismo estudio se encontró que la incidencia de mastitis es más frecuente en las primeras 4 semanas postparto, disminuyendo considerablemente después de 4 semanas.<sup>9</sup> En la práctica clínica, las mastitis son un motivo de consulta frecuente, así como causa de destete precoz. La baja producción de leche, las grietas en los pezones, dolor acompañado de sensación de pinchazos, son también síntomas frecuentes reportados en la consulta de lactancia, y tal como está descrito en la literatura, estos son síntomas que pueden formar parte de las mastitis subagudas o subclínicas, aun en ausencia de un cuadro febril.<sup>6</sup>



Se han descrito indicadores bioquímicos para el diagnóstico de mastitis subclínica como el ratio de Na/K, IL-8 y TGF-beta en muestras de leche humana, que indican inflamación mamaria. Los tratamientos que se sugieren para estos cuadros son: uso de presión local como masaje o vibración, uso de calor y frío tópico, ultrasonido terapéutico, antiinflamatorios, probióticos y antibioticoterapia. Se requieren más estudios para evaluar el costo beneficio, así como la sensibilidad y especificidad tanto de los indicadores diagnósticos, así como medidas terapéuticas. La realización de estudios bacteriológicos a las muestras de leche materna de madres con sospecha de cuadros de mastitis subclínica y subaguda, permiten un tratamiento más específico y efectivo y evitar el uso indiscriminado de antibióticos disminuyendo así la resistencia antimicrobiana. En México, cuando en la práctica clínica de las consultoras certificadas en lactancia materna se indica un cultivo de leche materna, se enfrentan a una carencia de lugares en donde se puedan realizar por el desconocimiento de esta prueba.

## Conclusiones

Las mastitis subclínicas y subagudas son entidades clínicas poco estudiadas en las mujeres lactantes, y probablemente con una alta prevalencia.

- 1) Hace falta realizar un consenso por expertos en salud de la glándula mamaria para definir operacionalmente un caso de mastitis subclínica y/o mastitis subaguda.
- 2) Se necesitan estudios que nos ayuden a definir los casos y conocer la utilidad de algunos indicadores bioquímicos, bacteriológicos y ultrasonográficos que permitan el diagnóstico de las mastitis subclínicas y/o subagudas.
- 3) Describiendo la definición de caso, valdría la pena conocer la epidemiología del padecimiento, ya

que seguramente es un motivo de destete precoz frecuente en las mujeres lactantes mexicanas.

4) Los tratamientos que se utilizan actualmente para las mujeres con mastitis subagudas y/o subclínicas tienden a ser empíricos, por lo cual hace falta evidencia científica para sustentar estas prácticas.

5) Es necesario capacitar al personal de salud con respecto al diagnóstico y manejo de los principales problemas durante la lactancia, así como referir oportunamente con especialistas en lactancia, ya que sigue siendo un reto importante en el sistema de salud mexicano.

Existen gran variedad de intervenciones terapéuticas para las mastitis subclínicas utilizadas en el ganado bovino ya que las pérdidas económicas que representan en la industria lechera son millonarias. Reconociendo todos los beneficios que la leche humana brinda a la mamá y su bebé tanto en la salud física y salud mental a corto como largo plazo, apoyar la lactancia es una de las intervenciones en salud con mayor impacto social. De acuerdo a un estudio publicado en Lancet en el 2016, se estima que no amamantar esta asociado con menor inteligencia y una pérdida económica mundial de alrededor de \$302 billones de dólares anuales.<sup>62</sup> Es necesario invertir en proyectos de investigación que nos permitan encontrar tratamientos efectivos y así poder apoyar a las mujeres a que no desteten precozmente a sus bebés dados los beneficios incomparables que nos brinda esta práctica de alimentación.

**Contacto: Dra. Katia Andrea Contreras-Garduño**

Práctica Privada en Torre Santa Fé Hills, Vasco de Quiroga No. 4001. Torre A, consultorio 701, Las Tinajas, 05370, Ciudad de México

Correo electrónico: kacgpedia@gmail.com, tel. 5591543107

## Referencias bibliográficas

1. Kvist LJ. Toward a clarification of the concept of mastitis as used in empirical studies of breast inflammation during lactation. *J Hum Lact.* 2010 Feb;26(1):53-9. doi: 10.1177/0890334409349806. PMID: 19910519.
2. Amir LH; Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: Mastitis, revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014 Jun;9(5):239-43. doi: 10.1089/bfm.2014.9984. PMID: 24911394; PMCID: PMC4048576.
3. Douglas P. Re-thinking benign inflammation of the lactating breast: A mechanobiological model. *Womens Health (Lond).* 2022 Jan-Dec;18:17455065221075907. doi: 10.1177/17455065221075907. PMID: 35156466; PMCID: PMC8848036.
3. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.

3. Guitierrez JP, Rivera-Donmarco J, Shamah-Levy T, Villapando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
4. Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67: 77-84.
5. World Health Organization (2000). Mastitis: Causes and management. Geneva, Switzerland: WHO.
6. Osejo Rodríguez M del S, Maya Cancino A, Brenes Meseguer N. Actualización de la clasificación y manejo de mastitis. *Rev. méd.sinerg.* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 13 de junio de 2021];5(6):e510. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/510>
7. Wilson E, Woodd SL, Benova L. Incidence of and Risk Factors for Lactational Mastitis: A Systematic Review. *J Hum Lact.* 2020 Nov;36(4):673-686. doi: 10.1177/0890334420907898. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32286139; PMCID: PMC7672676.
8. Lee IW, Kang L, Hsu HP, Kuo PL, Chang CM. Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Oct;203(4):332.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.012. PMID: 20599181.
9. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci.* 2013 May;56(3):143-59. doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.143. Epub 2013 May 16. PMID: 24327995; PMCID: PMC3784111.
10. Hucker GJ. Incidence of Sub-Clinical Mastitis. *Am J Public Health Nations Health.* 1932 Jul;22(7):710-4. doi: 10.2105/ajph.22.7.710. PMID: 18013539; PMCID: PMC1556922.
11. 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. doi: 10.1046/j.1365-2567.1999.00834.x. PMID: 10457212; PMCID: PMC2326873.
12. Willumsen JF, Filteau SM, Coutoudis A, Uebel KE, Newell ML, Tomkins AM. Subclinical mastitis as a risk factor for mother-infant HIV transmission. *Adv Exp Med Biol.* 2000;478:211-23. doi: 10.1007/0-306-46830-1\_19. PMID: 11065074.
13. Arsenault JE, Aboud S, Manji KP, Fawzi WW, Villamor E. Vitamin supplementation increases risk of subclinical mastitis in HIV-infected women. *J Nutr.* 2010 Oct;140(10):1788-92. doi: 10.3945/jn.110.122713. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739447; PMCID: PMC2937574.
14. Kantarci S, Koulinska IN, Aboud S, Fawzi WW, Villamor E. Subclinical mastitis, cell-associated HIV-1 shedding in breast milk, and breast-feeding transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Dec 15;46(5):651-4. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815b2db2. PMID: 18043320.
15. Gomo E, Filteau S, Andrew M, Tomkins, Patricia Ndhlovu, Kim Fleischer Michaelsen, Henrik Friiss. Subclinical mastitis among HIV-infected and uninfected Zimbabwean women participating in a multimicronutrient supplementation trial, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 97, Issue 2, March-April 2003, Pages 212–216, [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(03\)90124-6](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(03)90124-6)
16. Nussenblatt V, Lema V, Kumwenda N, Broadhead R, Neville MC, Taha TE, Semba RD. Epidemiology and microbiology of subclinical mastitis among HIV-infected women in Malawi. *Int J STD AIDS.* 2005 Mar;16(3):227-32. doi: 10.1258/0956462053420248. PMID: 15829023
17. Lunney KM, Iliff P, Mutasa K, Ntozini R, Magder LS, Moulton LH, Humphrey JH. Associations between breast milk viral load, mastitis, exclusive breast-feeding, and postnatal transmission of HIV. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5):762-9. doi: 10.1086/650535. PMID: 20121424.
18. Nussenblatt V, Kumwenda N, Lema V, Quinn T, Neville MC, Broadhead R, Taha TE, Semba RD. Effect of antibiotic treatment of subclinical mastitis on human immunodeficiency virus type 1 RNA in human milk. *J Trop Pediatr.* 2006 Oct;52(5):311-5. doi: 10.1093/tropej/fml011. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16595526.
19. Kasonka L, Makasa M, Marshall T, Chisenga M, Sinkala M, Chintu C, Kaseba C, Kasolo F, Gitau R, Tomkins A, Murray S, Filteau S. Risk factors for subclinical mastitis among HIV-infected and uninfected women in Lusaka, Zambia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Sep;20(5):379-91. doi: 10.1111/j.1365-3016.2006.00746.x. PMID: 16911016.
20. Schaub R, Badiou S, Viljoen J, Dujols P, Bolloré K, Van de Perre P, Newell ML, Bland R, Nagot N, Tuaillon E. The immune response to sub-clinical mastitis is impaired in HIV-infected women. *J Transl Med.* 2018 Oct 25;16(1):296. doi: 10.1186/s12967-018-1667-4. PMID: 30359283; PMCID: PMC6202806.
21. Dorosko SM, Thea DM, Saperstein G, Russell RM, Paape MJ, Hinckley LS, Decker WD, Semrau K, Sinkala M, Kasonde P, Kankasa C, Aldrovandi GM, Hamer DH. Veterinary field test as screening tool for mastitis and HIV-1 viral load in breastmilk from HIV-infected Zambian women. *Breastfeed Med.* 2007 Sep;2(3):172-5. doi: 10.1089/bfm.2007.0007. PMID: 17903106; PMCID: PMC6701680.
22. Salado-Rasmussen K, Theilgaard ZP, Chiduo MG, Bygbjerg IC, Gerstoft J, Lüneborg-Nielsen M, Lemnge M, Katzenstein TL. Nevirapine, sodium concentration and HIV-1 RNA in breast milk and plasma among HIV-infected women receiving short-course antiretroviral prophylaxis. *PLoS One.* 2015 Mar 26;10(3):e0121111. doi: 10.1371/journal.pone.0121111. PMID: 25812161; PMCID: PMC4374672.
23. Sanosyan A, Rutagwera DG, Molès JP, Bolloré K, Peries M, Kankasa C, Mwiya M, Tylleskär T, Nagot N, Van De Perre P, Tuaillon E; ANRS 12174 Trial Group (see composition at the Acknowledgments Section). Increased Epstein-Barr virus in breast milk occurs with subclinical mastitis and HIV shedding. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(27):e4005. doi: 10.1097/MD.0000000000004005. PMID: 27399077; PMCID: PMC5058806.
24. Willumsen JF, Filteau SM, Coutoudis A, Newell ML, Rollins NC, Coovadia HM, Tomkins AM. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS.* 2003 Feb 14;17(3):407-14. doi: 10.1097/00002030-200302140-00015. PMID: 12556695.
25. Bosire R, John-Stewart GC, Mabuka JM, Wariua G, Gichuhi C, Wamalwa D, Ruzinski J, Goodman R, Lohman B, Mbori-Ngacha

- DA, Overbaugh J, Farquhar C. Breast milk alpha-defensins are associated with HIV type 1 RNA and CC chemokines in breast milk but not vertical HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Feb;23(2):198-203. doi: 10.1089/aid.2006.0125. PMID: 17331027; PMCID: PMC3382116.
26. Gantt S, Carlsson J, Shetty AK, Seidel KD, Qin X, Mutsvangwa J, Musingwini G, Woelk G, Zijenah LS, Katzenstein DA, Frenkel LM. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in breast milk are associated with HIV-1 shedding but not with mastitis. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1453-60. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830184f2. PMID: 18614868; PMCID: PMC2504751.
  27. Makasa M, Kasonka L, Chisenga M, Sinkala M, Chintu C, Tomkins A, Filteau S. Early growth of infants of HIV-infected and uninfected Zambian women. *Trop Med Int Health*. 2007 May;12(5):594-602. doi: 10.1111/j.1365-3156.2007.01836.x. PMID: 17445127.
  28. Rossenkhan R, Novitsky V, Sebunya TK, Leidner J, Hagan JE, Moyo S, Smeaton L, Lockman S, Musonda R, Ndung'u T, Gaseitsiwe S, Thior I, Mmalane M, Makhema J, Essex M, Shapiro R. Infant feeding practices were not associated with breast milk HIV-1 RNA levels in a randomized clinical trial in Botswana. *AIDS Behav*. 2012 Jul;16(5):1260-4. doi: 10.1007/s10461-011-0035-7. PMID: 21901486; PMCID: PMC3523667.
  29. Rutagwera DG, Molès JP, Kankasa C, Mwiya M, Tuailon E, Peries M, Nagot N, Van de Perre P, Tylleskär T; ANRS12174 consortium. Prevalence and determinants of HIV shedding in breast milk during continued breastfeeding among Zambian mothers not on antiretroviral treatment (ART): A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17383. doi: 10.1097/MD.00000000000017383. PMID: 31689745; PMCID: PMC6946397.
  30. Lohman-Payne B, Slyker JA, Moore S, Maleche-Obimbo E, Wamalwa DC, Richardson BA, Rowland-Jones S, Mbori-Ngacha D, Farquhar C, Overbaugh J, John-Stewart G. Breast milk cellular HIV-specific interferon  $\gamma$  responses are associated with protection from peripartum HIV transmission. *AIDS*. 2012 Oct 23;26(16):2007-16. doi: 10.1097/QAD.0b013e328359b7e0. PMID: 22948269; PMCID: PMC3718292.
  31. Tomkins A. Malnutrition, morbidity and mortality in children and their mothers. *Proc Nutr Soc*. 2000 Feb;59(1):135-46. doi: 10.1017/s0029665100000161. PMID: 10828183.
  32. Tuailon E, Viljoen J, Dujols P, Cambonie G, Rubbo PA, Nagot N, Bland RM, Badiou S, Newell ML, Van de Perre P. Subclinical mastitis occurs frequently in association with dramatic changes in inflammatory/anti-inflammatory breast milk components. *Pediatr Res*. 2017 Apr;81(4):556-564. doi: 10.1038/pr.2016.220. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27814344.
  33. Li C, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Subclinical mastitis (SCM) and proinflammatory cytokines are associated with mineral and trace element concentrations in human breast milk. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Mar;46:55-61. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.11.010. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29413111.
  34. Wren-Atilola HM, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Infant growth faltering linked to subclinical mastitis, maternal faecal-oral contamination, and breastfeeding. *Matern Child Nutr*. 2019 Jul;15(3):e12756. doi: 10.1111/mcn.12756. Epub 2019 Jan 13. PMID: 30472802; PMCID: PMC7199076.
  35. Li C, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Anthropometry before Day 46 and Growth Velocity before 6 Months of Guatemalan Breastfed Infants Are Associated with Subclinical Mastitis and Milk Cytokines, Minerals, and Trace Elements. *J Nutr*. 2019 Sep 1;149(9):1651-1659. doi: 10.1093/jn/nxz109. PMID: 31187864.
  36. Wren-Atilola HM, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Infant Anthropometry and Growth Velocity Before 6 Months are Associated with Breastfeeding Practices and the Presence of Subclinical Mastitis and Maternal Intestinal Protozoa in Indigenous Communities in Guatemala. *Curr Dev Nutr*. 2021 Sep 16;5(9):nzab086. doi: 10.1093/cdn/nzab086. PMID: 34585057; PMCID: PMC8460162.
  37. Lopez Leyva L, Gonzalez E, Li C, Ajeeb T, Solomons NW, Agellon LB, Scott ME, Koski KG. Human Milk Microbiota in an Indigenous Population Is Associated with Maternal Factors, Stage of Lactation, and Breastfeeding Practices. *Curr Dev Nutr*. 2021 Apr 15;5(4):nzab013. doi: 10.1093/cdn/nzab013. PMID: 33898919; PMCID: PMC8053399.
  38. Samuel TM, De Castro CA, Dubascoux S, Affolter M, Giuffrida F, Billeaud C, Picaud JC, Agosti M, Al-Jashi I, Pereira AB, Costeira MJ, Silva MG, Marchini G, Rakza T, Haaland K, Stiris T, Stoicescu SM, Martínez-Costa C, Vanpee M, Domellöf M, Euridice CG, Thakkar SK, Silva-Zolezzi I. Subclinical Mastitis in a European Multicenter Cohort: Prevalence, Impact on Human Milk (HM) Composition, and Association with Infant HM Intake and Growth. *Nutrients*. 2019 Dec 30;12(1):105. doi: 10.3390/nu12010105. PMID: 31905959; PMCID: PMC7019749.
  39. Angelopoulou A, Field D, Pérez-Ibarreche M, Warda AK, Hill C, Ross RP. Vancomycin and nisin A are effective against biofilms of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* isolates from human milk. *PLoS One*. 2020 May 29;15(5):e0233284. doi: 10.1371/journal.pone.0233284. PMID: 32469943; PMCID: PMC7259672.
  40. Aryeetey RN, Marquis GS, Brakohiapa L, Timms L, Lartey A. Subclinical mastitis may not reduce breastmilk intake during established lactation. *Breastfeed Med*. 2009 Sep;4(3):161-6. doi: 10.1089/bfm.2008.0131. PMID: 19243263; PMCID: PMC2932540.
  41. Kotiw M, Zhang GW, Daggard G, Reiss-Levy E, Tapsall JW, Numa A. Late-onset and recurrent neonatal Group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol*. 2003 May-Jun;6(3):251-6. doi: 10.1007/s10024-001-0276-y. Epub 2003 Apr 14. PMID: 12687430.
  42. Li X, Sanz J, Argudo N, Vernet-Tomas M, Rodríguez N, Torrent L, Fernández-Velilla E, Pera O, Huang Y, Nicolau P, Jiménez M, Segura M, Algara M. Intraoperative irradiation in breast cancer: preliminary results in 80 patients as partial breast irradiation or anticipated boost prior to hypo-fractionated whole breast irradiation. *Clin Transl Oncol*. 2021 Nov 18. doi: 10.1007/s12094-021-02728-0. Epub ahead of print. PMID: 34792725.
  43. Yaghan R, Hamouri S, Ayoub NM, Yaghan L, Mazahreh T. A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Mar 26;20(3):929-934. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.929. PMID: 30912417; PMCID: PMC6825786.



44. Li M, Tang S. [Analysis of risk factors related to periprosthetic infection after breast augmentation]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019 Jul 15;33(7):889-893. Chinese. doi: 10.7507/1002-1892.201901093. PMID: 31298009; PMCID: PMC8337435.
45. Espínola-Docio B, Costa-Romero M, Díaz-Gómez NM, Paricio-Talayero JM; Comité de Lactancia Materna, Asociación Española de Pediatría. Mastitis. Puesta al día [Mastitis update]. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Dec 1;114(6):576-584. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.576. PMID: 27869418.
46. Angelopoulou A, Field D, Ryan CA, Stanton C, Hill C, Ross RP. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol*. 2018 Apr;207(2):83-94. doi: 10.1007/s00430-017-0532-z. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29350290.
47. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes*. 2014 Jun 1;5(2):169-83. doi: 10.3920/BM2013.0036. PMID: 24463206.
48. Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JE, Codoñer FM, Ramón D, Fernández L, Rodríguez JM. Metagenomic Analysis of Milk of Healthy and Mastitis-Suffering Women. *J Hum Lact*. 2015 Aug;31(3):406-15. doi: 10.1177/0890334415585078. Epub 2015 May 6. PMID: 25948578.
49. Betts RC, Johnson HM, Eglash A, Mitchell KB. It's Not Yeast: Retrospective Cohort Study of Lactating Women with Persistent Nipple and Breast Pain. *Breastfeed Med*. 2021 Apr;16(4):318-324. doi: 10.1089/bfm.2020.0160. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33305975.
50. Jiménez E, Arroyo R, Cárdenas N, Marín M, Serrano P, Fernández L, Rodríguez JM. Mammary candidiasis: A medical condition without scientific evidence? *PLoS One*. 2017 Jul 13;12(7):e0181071. doi: 10.1371/journal.pone.0181071. PMID: 28704470; PMCID: PMC5509296.
51. Boix-Amorós A, Hernández-Aguilar MT, Artacho A, Collado MC, Mira A. Human milk microbiota in sub-acute lactational mastitis induces inflammation and undergoes changes in composition, diversity and load. *Sci Rep*. 2020 Oct 28;10(1):18521. doi: 10.1038/s41598-020-74719-0. PMID: 33116172; PMCID: PMC7595153.
52. Mitchell KB, Eglash A, Bamberger ET. Mammary Dysbiosis and Nipple Blebs Treated With Intravenous Daptomycin and Dalbavancin. *J Hum Lact*. 2020 May;36(2):365-368. doi: 10.1177/0890334419862214. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31310726.
53. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10a. revisión. Washington, D.C. : OPS, © 1995 3 v. — (Publicación Científica ; 554)
54. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan 15;155(2):103-14. doi: 10.1093/aje/155.2.103. PMID: 11790672.
55. Rodríguez JM, Fernández L, Verhasselt V. The Gut-Breast Axis: Programming Health for Life. *Nutrients*. 2021 Feb 12;13(2):606. doi: 10.3390/nu13020606. PMID: 33673254; PMCID: PMC7917897.
56. Demmelmair H, Jiménez E, Collado MC, Salminen S, McGuire MK. Maternal and Perinatal Factors Associated with the Human Milk Microbiome. *Curr Dev Nutr*. 2020 Mar 9;4(4):nzaa027. doi: 10.1093/cdn/nzaa027. PMID: 32270132; PMCID: PMC7127925.
57. Arroyo, R., Mediano, P., Martín, V., Jiménez, E., Delgado, S., Fernández, L., Rodríguez, J. M. (2011). Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: Propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana [Etiological diagnosis of infectious mastitis: Proposal of a protocol for the culture of human milk samples]. *Acta Pediátrica Española*, 69(6), 276-281.
58. Mediano P, Fernández L, Jiménez E, Arroyo R, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, Marín M. Microbial Diversity in Milk of Women With Mastitis: Potential Role of Coagulase-Negative Staphylococci, Viridans Group Streptococci, and Corynebacteria. *J Hum Lact*. 2017 May;33(2):309-318. doi: 10.1177/0890334417692968. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28418794.
59. Aryeetey RN, Marquis GS, Timms L, Lartey A, Brakohiapa L. Subclinical mastitis is common among Ghanaian women lactating 3 to 4 months postpartum. *J Hum Lact*. 2008 Aug;24(3):263-7. doi: 10.1177/0890334408316077. PMID: 18689713.
60. Rollins NC, Bhandari N, Hajeerhoy N, Horton S, Lutter ChK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016; 387 (10017), 491-504.