



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

TRABAJO FIN DE MASTER

¿Reducen la recurrencia de la mastitis, los probióticos en mujeres lactantes?

TUTOR: Dr. Vicente Gil Guillen

Autora: Casandra Fayos Alemany

Alicante, 2017

MASTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

CURSO:2016-2017



Resumen

La mastitis queda definida como la inflamación de la glándula mamaria, acompañada de diversos síntomas locales y sistémicos. La incidencia de esta enfermedad oscila entre el 10 y el 33 % de las madres lactantes, presentando una recurrencia del 40 al 54%.

Pese a la relevancia de esta enfermedad no hay un consenso en cuanto al tratamiento, cuyos pilares fundamentales son cultivo de leche para determinar agente etiológico, vaciamiento efectivo de la leche , antibioterapia, analgesia y antiinflamatorios.

La mastitis es la principal causa de abandono de la lactancia materna de forma precoz, debido a su sintomatología dolorosa y su recurrencia, convirtiéndose así en un problema de gran repercusión en la salud maten infantil.

Su etiología se presenta como un alteración de la flora fisiológica mamaria, por ello cabe pensar que la administración de probióticos específicos de la flora mamaria ayudaría a prevenir la recurrencia, por favorecer el crecimiento de las bacterias fisiológicas y proteger así contra la disbiosis de la microbiota.

Partiendo de esta hipótesis se realiza un estudio con un diseño de ensayo clínico aleatorio y ciego, en cuatro centros de salud de la provincia de Alicante, comparando la recurrencia de la mastitis durante los 6 primeros meses, en mujeres lactantes que recibieron tratamiento estándar mas probiótico y las que recibieron tratamiento estándar junto con placebo.

Palabras clave: mastitis, lactancia materna, antibiótico, probiótico, análisis microbiológico, tratamiento.

Índice

-	
Introducción y antecedentes	6
○ Definición	6
○ Epidemiología.....	6
○ Sintomatología	6
○ Flora normal.....	7
○ Agentes etiológicos	8
○ Diagnostico.....	8
○ Tratamiento.....	9
○ Tratamiento probiótico.....	9
○ Repercusión.....	10
○ Justificación.....	11
Hipótesis de la investigación.....	12
Objetivos	12
Material y métodos.....	13
○ Diseño.....	13
○ Población de estudio.....	13
Criterios de selección	13
Muestreo.....	14
Tamaño muestral	14
○ Recogida de datos	15
○ Mediación de variables	16
○ Intervención	18
○ Análisis estadístico	18
○ Análisis Epidemiológico.....	19
○ Revisión bibliográfica	19
Limitaciones, posibles sesgos y como se controlan.....	20
○ Fortalezas del estudio	21
Aspectos Éticos.....	21
Fases de aplicación.....	21
○ Cronograma.....	23
Presupuesto económico.....	23

Bibliografía	24
Anexo I: Hoja informativa del paciente.....	27
Anexo 2: Consentimiento Informado.....	29
Anexo 3 : Cuaderno de recogida de datos	30



Proyecto de evaluación de la repercusión sobre la recurrencia de la mastitis de la administración de probióticos como tratamiento complementario durante los 6 meses postparto, en mujeres lactantes.

Introducción y antecedentes

Definición.

La mastitis consiste en la inflamación de uno o varios lóbulos de la glándula mamaria, acompañada o no de infección. En general, el número de mastitis no infecciosas que pasan a ser un problema infeccioso es tan elevado, que algunos autores definen directamente la mastitis como un proceso infeccioso de la glándula mamaria que acompaña diversos síntomas locales y sistémicos.^{1,2}

Epidemiología.

La incidencia de mastitis infecciosas en mujeres que lactan puede llegar al 33%, aunque habitualmente es del 10%. La mastitis es más frecuente en la segunda y tercera semanas postparto, y la mayoría de los estudios indican que el 75 y el 95% de los casos ocurren en las primeras 12 semanas.^{1,3}

Hay pruebas sustanciales de que un primer episodio de mastitis predispone a la recurrencia, ya que en algunos estudios, se evidenció que del 40 al 54% de las mujeres con mastitis habían sufrido uno o más episodios previos.¹

Sintomatología.

Se suele decir que la mastitis se manifiesta por dolor intenso y signos inflamatorios (enrojecimiento, tumefacción, induración) acompañados de síntomas sistémicos como fiebre mayor de 38°, escalofríos, infartación de ganglios axilares, malestar general, cefaleas y vómitos. Pueden ser unilaterales o bilaterales y, en ambos casos, afectar a una o más unidades glandulares de cada pecho. Sin embargo estas mastitis "de libro" solo se observan en aproximadamente un 10-15% de las mujeres afectadas. Estas mastitis de

sintomatología florida suelen tener como agente etiológico *Staphylococcus aureus*.²

Pero en la mayoría de los casos, el único síntoma es un dolor intenso en forma de pinchazos, acompañados ocasionalmente de síntomas locales, como grietas y/o induración, y una falsa sensación de disminución en la producción de leche, pero sin afectación sistémica. Estas mastitis son denominadas generalmente como subagudas, y su agente causal fundamentalmente son estafilococos coagulasa-negativos y algunas especies de estreptococos, como *mitis* o *salivarius*.

Es por esta diferencia de sintomatología, por la que se definen diferentes tipos de mastitis, las cuales como hemos mencionado anteriormente, vienen dadas por un factor etiológico diferente, y por consiguiente con tratamiento distinto.^{4,5}

El dolor se debe a que las bacterias se disponen en forma de películas biológicas en el epitelio de los ácinos y los conductos galactóforos. Si la concentración bacteriana rebasa los límites biológicos, la luz de los conductos se reduce, de manera que la presión que ejerce la leche sobre el epitelio que está inflamado es considerablemente mayor. En ocasiones, algunos conductos se pueden llegar a obturar completamente, lo que provoca una mayor retención de leche que empeora los síntomas locales.

Flora normal.

Entre las bacterias que se encuentran de forma fisiológica en la leche humana destacan los estafilococos, los estreptococos y las bacteria lácticas. Es cierto el hecho de que diversos grupos bacterianos que se encuentran de forma natural en la leche pueden ocasionalmente estar implicados en la etiología de las mastitis infecciosas; ya que se produce una disbiosis de la microbiota fisiológica de la glándula mamaria, es decir, la desaparición de las bacterias fisiológicas de la leche (lactobacilos, lactococos, enterococos, bifidusbacterias, etc.) y un aumento del agente causal.

Con referencia, la concentración bacteriana total en le leche fresca de una mujer sin mastitis suele ser inferior a 2.000bacterias/mL.^{2,6,7}

- *Staphylococcusepidermidis* suele encontrarse en la leche de prácticamente todas las mujeres, pero su concentración máxima no debería ser superior a 600-800/mL.
- *Staphylococcus aureus* se encuentra en un porcentaje minoritario de mujeres asintomáticas (menos del 20%) y , en tales casos, su concentración suele ser inferior a 300-400/mL.
- Los estreptococos se hallan ampliamente distribuidos (especialmente *Streptococcus mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* y *S. oralis*, con una concentración habitualmente inferior a 200/mL.^{2,6,7}

Agentes etiológicos.

Los principales agentes etiológicos de la mastitis infecciosas pertenecen a dos géneros, *Staphylococcus* y *Streptococcus* (OMS, 2000).

Los estafilococos son, con diferencia, las bacterias implicadas en un mayor porcentaje de casos (más del 75%). Entre ellos, *Staphylococcus aureus* se ha considerado el prototipo de especie causante de mastitis.

El siguiente grupo implicado es el de los Streptococos, hallados en un 10-15% de casos, solos o asociados con *Staphylococcus*, siendo las cepas más frecuentes *S. mitis*, *S. Salivaris* e incluso *S. pneumoniae*.

Menos común (menor del 3%), están implicadas las corinobacterias o enterobacterias, como *E coli* o *klesiellapneumoniae*. Raramente *mycobacterium tuberculosis* podría ser causa de mastitis en zonas endémicas.

Las levaduras son otra causa poco frecuente de mastitis (menos del 0.5%), a pesar de la muy extendida practica de diagnosticar y tratar presuntamente mastitis candidiásicas, basándose únicamente en la inspección visual.^{1,8,9}

Diagnostico.

Debido a que el único síntoma común a todos los tipos de mastitis es el dolor, para su diagnostico, se debería realizar un análisis microbiológico de la leche a todas las mujeres lactantes con dolor.^{6,7,10}

Actualmente, el diagnóstico sigue basándose en una inspección visual de la mama, siendo excepcional la realización de cultivos de la leche materna para un uso racional de la antibioterapia.⁶

Pero el cultivo no solo es esencial para el diagnóstico etiológico de una mastitis, sino que es clave para el éxito del abordaje terapéutico, ya que cada vez un porcentaje más elevado de cepas implicadas en la mastitis son resistentes a estos antibióticos utilizados de manera empírica. Además, en los cultivos de leche es frecuente aislar dos o más especies implicadas en un mismo caso de mastitis, y si no todas ellas son sensibles al antibiótico elegido, se podría eliminar uno de los agentes causales pero fomentar el crecimiento de la bacteria resistente.

Por todo ello, el tratamiento de las mastitis infecciosas debería instaurarse tras un análisis microbiológico que determine el agente causal y su sensibilidad a antibióticos.^{2,5,6}

Tratamiento.

Los tres pilares fundamentales del tratamiento de la mastitis son, la extracción efectiva de la leche, continuando con la lactancia natural, medicación analgésica/antiinflamatoria, ibuprofeno y paracetamol si fiebre, y antibioterapia de 10 a 14 días según sensibilidad del germen patógeno dado por el resultado del cultivo. A pesar de la relevancia de la enfermedad, no hay consenso en la práctica para el tratamiento de las mastitis y hay una falta evidente de ensayos controlados aleatorizados para evaluar la mejor antibioterapia. En nuestro medio los de primera elección son amoxicilina-clavulánico, y ciprofloxacino.^{11,12}

Tratamiento probiótico.

En la actualidad se discute si aparte del tratamiento antibiótico, antiinflamatorio y la extracción eficaz de la leche, se puede dar tratamiento probiótico complementario.

Cepas del genero lactobacillus, L.fermentum y L.salivarius, han demostrado propiedades probióticas no solo in vitro, si no también en dos ensayos clínicos, favoreciendo la disminución de la sintomatología propia de la mastitis más rápidamente y protegiendo de las recidivas. Por ello a pesar de que todavía está en vías de estudiar más profundamente, se está empezando a incorporar a la práctica clínica diaria.^{2,4,10,13}

Los efectos secundarios descritos de los probioticos son generalmente leves, y por lo general incluyen hinchazón intestinal o gases.

Durante la lactancia materna se deben administrar únicamente fármacos que no alteren la composición de la leche materna y no pasen al lactante, todos los anteriormente descritos están evaluados con un riesgo muy bajo, compatible, sin riesgo para la lactancia y el lactante.^{14,15,16}

Repercusión.

La mastitis es una patología común entre las madres lactantes y que, con excesiva frecuencia, conduce a un abandono precoz e innecesario de la lactancia. Aunque a pesar de que la interrupción precoz de la lactancia tienen un origen multifactorial, dentro de las causas médicas, es la mastitis el primer motivo de abandono prematuro e indeseado de la lactancia materna.¹ Impidiendo de esta manera, tanto a la madre como al lactante disfrutar de sus beneficios, convirtiéndose así en un problema de salud pública, ya que el lactante alimentado con leche artificial tiene mayor riesgo de:

- Muerte súbita del lactante, mayor mortalidad posneonatal e infantil en menores de 3 años.
- Procesos infecciosos (gastroenteritis, infecciones respiratorias...), estos son más graves y generan más hospitalizaciones en comparación con los niños que son alimentados con lactancia materna exclusiva.
- Dermatitis atópica, y asma.
- El 83 % de los casos de enterocolitis necrosante, el recién nacido es alimentado con leche de formula.

- Desarrollan una respuesta inmunitaria menor a las vacunas, y mayor riesgo de enfermedad celíaca, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer como leucemias, o esclerosis múltiple en la edad adulta.
- Los lactantes alimentados con sucedáneos tienen peor desarrollo psicomotor y social durante el primer año de vida, obteniendo puntuaciones inferiores en los test cognitivos y de coeficiente intelectual.

Justificación.

La mastitis es la principal causa de abandono de la lactancia materna de forma precoz, debido a su sintomatología dolorosa y la escasa evidencia de su tratamiento mediante antibióticos, ya que únicamente se logra la curación del 10-30% de las mastitis causadas por *S.aureus*, implicado en el 70% de ellas; convirtiéndose así en un problema de gran repercusión en salud materno infantil.¹⁷

Diversos autores reconocen la importante laguna de conocimiento de las mastitis humanas, ya que existen pocos estudios al respecto y los que hay, suelen estar anticuados. Por ello reclaman la atención del mundo científico hacia este tema debido a su fuerte impacto sanitario y social.

Actualmente, se está introduciendo el uso de probióticos en el tratamiento y prevención de las mastitis, al presentarse su etiología como una alteración de la flora fisiológica. Actualmente con efectos sorprendentes aunque con una actitud todavía en estudio.

En un reciente estudio, se evaluó la recurrencia de la mastitis tras tratamiento con probióticos, describiendo un descenso del 30.7% al 8.8%.¹³

Hipótesis de la investigación.

Delimitamos el marco teórico de nuestra investigación clínica y esta es la siguiente:

- Hipótesis nula: no existen diferencias en la recurrencia de la mastitis, entre el tratamiento estándar y el tratamiento complementario con probiótico.
- Hipótesis alternativa: existen diferencias en la recurrencia de la mastitis entre el tratamiento estándar y el tratamiento complementario con probiotico.

Objetivos.

Objetivo principal: Determinar si un tratamiento estándar complementado con tratamiento probiótico disminuye la recurrencia en mujeres con mastitis en periodo lactante con respecto al tratamiento convencional.

Objetivos secundarios:

- Determinar si el tratamiento probiótico acelera la mejora de la sintomatología de la mastitis.
- Valorar la eficacia del tratamiento estándar y el complementado con probiotico para la curación de la mastitis durante el periodo de lactancia.
- Determinar en qué momento de la lactancia se asocia mas la aparición de mastitis.
- Valorar el grado de cumplimiento terapéutico mediante el test de Morisky- Green de mujeres con mastitis en periodo lactante.
- Valorar si el número de hijos anteriores amamantados de manera natural influye en la aparición de la mastitis en lactancias posteriores.
- Valorar que características de la gestación y parto, se pueden asociar a una mastitis en periodo lactante. (ATB intraparto, cesárea, parto prematuro, DM, HTA).
- Conocer el perfil de mujer en periodo lactante que desarrolla mastitis. (edad, hijos anteriores amantados, duración de la lactancia anterior).

Material y métodos.

Diseño.

Para la realización de este estudio se plantea un ensayo clínico aleatorio y triple ciego. Donde se estudiará la recurrencia de la mastitis en mujeres divididas en dos grupos, un grupo control donde se instaurara el tratamiento estándar junto a un placebo y un grupo experimental donde este tratamiento se complementara con probióticos.

Se realizará una randomización para dividir nuestra muestra en los dos grupos, a través de muestreo probabilístico aleatorio simple por ordenador, es decir, la población será recogida en 4 centros de salud, según nuestro tamaño muestral, reclutaremos a 18 mujeres de cada uno, previo al inicio del reclutamiento dispondremos de una relación aleatoria entre el orden de llegada de la paciente y el grupo al que pertenece de cada centro.

Población de estudio.

Está formado por mujeres lactantes de los centros de salud de Almassera de Tonda, Villajoyosa, Centro de Salud de Foietes, Rincon de Loix y Tomás Ortuño pertenecientes a Benidorm, que acudan a la consulta de la matrona y muestran lactancia natural durante al menos 6 meses.

Son centros de salud que abarcan zonas urbanas y rústicas de clase media. Entre los cuatro atienden a una población de 108.932, contando con que contamos con una tasa de natalidad del 8.9 por 1000 habitantes, estas áreas contarían con 969,5 nacimientos al año. (INE 2016).

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Diagnostico de mastitis (confirmado con cultivo) en periodo lactante.
- Mujeres con lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses.
- Acudir a la consulta de la matrona del los centros de salud.

Criterios de exclusión:

- Mujer lactante no perteneciente a nuestro centro de salud.
- Mastitis complicadas: absceso mamario y mastitis granulomatosa.
- No tener firmado el consentimiento informado.
- Las que presenten barrera idiomática.
- Presentar alergia al tratamiento probiótico o antibiótico
- Contraindicación al tratamiento antibiótico de primera elección o a antiinflamatorios.
- Mujer en situación de sepsis, VIH, en tratamiento con inmunosupresores, etc.

Muestreo.

Se realiza un muestreo no probabilístico consecutivo, es decir, se reclutan a todos los individuos de nuestra población que cumplan criterios de selección durante el tiempo de reclutamiento, que será de 3 meses, seleccionando a 72 individuos.

En segundo lugar realizamos un muestreo probabilístico aleatorio simple y formaremos el grupo control y el experimental, es decir, randomizamos a través de números aleatorios simples seleccionados a través de un ordenador y así la medición de resultados será a ciegas.

Tamaño muestral.

Tomamos como base que del 40 al 54% de las mujeres con mastitis han sufrido uno o más episodios previos.¹ Y que en un reciente estudio, se evaluó la recurrencia de la mastitis tras tratamiento con probióticos, describiendo un descenso del 30.7% al 8.8%.¹³

Aceptando una diferencia en el porcentaje de recurrencia de un 35% a favor del grupo que toma el tratamiento probiótico, (10% con tratamiento el probiótico y 45% con tratamiento estándar) asumiendo una hipótesis bilateral y un error tipo 1 o α del 5% y un error tipo 2 o β del 20%, necesitaremos 24 pacientes en cada grupo.

Asumiendo un 30% de perdidas, el tamaño final sería 36 en cada grupo, con una muestra total de 72 pacientes, seleccionando 18 pacientes de cada centro.¹⁸

$$N = [Z\alpha\sqrt{2 \cdot P \cdot (1 - P)} + Z\beta\sqrt{P1 \cdot (1 - P1) + P2 \cdot (1 - P2)}] \cdot 2 / (P1 - P2)^2$$

N=numero de sujetos necesario en cada grupo.

Z α =Valor de Z correspondiente al riesgo α fijado.

Z β = Valor de Z correspondiente al riesgo β fijado.

P1=valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia.

P2=Valor de la proporción que se supone existe en el grupo de estudio.

P1-P2=Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

P= media ponderada de las proporciones P1 y P2.

Asumimos un 30% de perdidas ya que uno de nuestro criterios de inclusión es la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses. Solo el 28.5% mantienen la lactancia materna exclusiva. (UNICEF 2015).

Recogida de datos.

Los individuos una vez hayan decidido participar en el estudio, se dividirán de forma aleatoria en el grupo control y en el experimental.

Se recogerán los datos en un Cuaderno de Recogida de datos (CRD). (Anexo 3). Se realizara en ambos grupos una entrevista estructurada y examen físico para la recogida de las variables pertinentes a nuestro estudio y un cultivo de leche materna.

En las visitas posteriores se continuaran con entrevistas estructuradas y examen físico para la recogida de datos en nuestro CRD y se realizara un cultivo de control tras la finalización del tratamiento.

Mediación de variables.

- Diagnostico de recurrencia: Tras un cultivo de leche positivo, diagnostico de mastitis y tratamiento, repetición de este episodio en meses posteriores. (Si, No).
- Diagnostico de mastitis: cultivo positivo en leche materna y sintomatología mamaria.

-Cultivo de leche:

- *Staphylococcusepidermidis*; concentración máxima 600-800/mL.
- *Staphylococcus aureus*; su concentración es inferior a 300-400/mL.
- Los estreptococos (especialmente las especies *Streptococcusmitis*, *S. salivarius*, *S.sanguinis* y *S. oralis*), con una concentración inferior a 500/mL.^{7,10}

-Sintomatología:

- Dolor: Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas. (Escala de EVA: 1 al 10).
- Inflamación: Reacción que se desencadena en los tejidos, provocada por agentes patógenos, caracterizada por un aumento de su volumen. (No inflamación evidente, inflamación leve, inflamación franca).
- Rubor: Enrojecimiento de la zona inflamada. (No enrojecimiento evidente, enrojecimiento leve, franco).
- Calor: Aumento de la temperatura local de la zona inflamada (Si, no).
- Grietas: Perdida de solución de continuidad en el pezón.(Si, no).
- Fiebre: Aumento de la temperatura axilar fisiológica. (Afebril, febrícula, mayor 38°C).

- Momento de aparición de la mastitis: Comprende el tiempo que va desde el nacimiento, hasta la aparición de la mastitis. (Menos de un mes, de un mes a 12 semanas postparto, mas de 12 semanas postparto hasta los 6 meses).
- Lactancia materna anterior: Alimentación exclusiva materna en hijos previos. (Si, no).
- Duración de la lactancia materna anterior: Tiempo que ha alimentado la mujer al lactante con leche propia. (Menos de un mes, de 1 mes a 3 meses, más de 3 meses).
- ATB intraparto: Administración de antibioterapia durante el parto, desde su inicio hasta la salida de la placenta, por fiebre materna, RPM de más de 12 horas o madre portadora del EGB. (Si, No).
- Cesárea: Nacimiento del recién nacido y extracción manual de la placenta a través del abdomen materno, por un motivo programado o urgente.(Si, No).
- Parto prematuro: Parto anterior a la semana 37 de gestación. (Si, No).
- DM durante la gestación: Diagnostico de DM durante la gestación o DM previa a esta. (Si, No).
- HTA: Diagnostico de HTA durante la gestación o HTA previa a esta. (Si, No).
- Cumplimiento terapéutico: Valorar el seguimiento del tratamiento pautado mediante el test de Morisky-Green (Si cumplimiento (responde NO a las cuatro preguntas del test, No cumplimiento (responde SI a una o más preguntas)).
- Cambio de antibioterapia: Tras el resultado del cultivo es necesario el cambio de antibiótico elegido empíricamente por el indicado en el antibiograma. (Si, No).
- Efectos secundarios de los probióticos: Hinchazón intestinal o gases.(Si, No).
- Variables sociodemográficas.
 - Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de estudio. (Menor o igual a 20, entre 21 y 26, entre 27 y 31, entre 32 y 37, mayores o igual a 38).

- N° de hijos anteriores amamantados: Número de hijos vivos que tiene la mujer hasta la fecha de estudio que hayan sido alimentados con lactancia natural exclusiva, durante un periodo mínimo de 1 mes. (Ninguno, uno, más de uno).

Intervención.

- Grupo control; mujeres que recibieron el tratamiento estándar junto a placebo.

Se indicará tratamiento antibiótico, según sensibilidad mostrada en el antibiograma, los de primera elección son amoxicilina-clavulónico 1000/62,5mg/12h y ciprofloxacino 750mg/12 horas durante 10-14 días. Antiinflamatorios, ibuprofeno 600-1mg de 2-4 veces al día/7 días, en caso de fiebre alternar con paracetamol.

En el caso de que la paciente se encuentre muy sintomatológica, se indicara tratamiento empírico hasta el resultado del cultivo.

- Grupo experimental; mujeres que recibieron el tratamiento estándar junto con tratamiento probiótico complementario.

10⁹ UFC/día durante 3 semanas de *Lactobacillus fermentum* o *Lactobacillus salivarius*, separado de 4 horas del tratamiento antibiótico. ¹³

Análisis estadístico.

Se realiza en función del tipo de variable, en cualitativas se calculara la prevalencia con su intervalos de confianza al 95%, y en cuantitativas, mediremos su desviación típica y limite de confianza al 95%.

Un análisis bivalente se realiza según el tipo de variables, y las pruebas estadísticas se seleccionan en función de si la variable sigue una distribución normal en el caso de que siga test paramétricos, y no paramétricos si no la sigue. Ante test perimétricos se utilizara chi cuadrado para comparar 2 variables cualitativas y T-student para comparar una variable cualitativa y otra cuantitativa. Para minimizar el sesgo de confusión se utiliza análisis

multivariante por pasos y regresión logística binaria. En análisis multivariante se calcularán las Odds Ratio con sus límites de confianza al 95%. Se considera significativamente estadísticos cuando el valor de p obtenido es menor o igual a 0.05.

Análisis Epidemiológico.

Al ser un ensayo clínico, como medida de frecuencia se calcula la incidencia con límites de confianza al 95%. Como medida de asociación se calcula el cociente de incidencia o riesgo relativo. Y como medida de relevancia clínica se calcula la reducción absoluta del riesgo (RAR), la reducción del riesgo relativo (RRR) y el número necesario de pacientes a tratar para evitar una recurrencia(NNT). Tanto el RR como el RAR, RRR, NNT, se calcularán con límites de confianza al 95%.

Revisión bibliográfica.

Para la realización de este estudio, se ha realizado una búsqueda bibliográfica, en las siguientes bases de datos:

- Cochrane Plus.
- Scielo.
- IME.
- Pubmed.
- Google académico.

Las palabras clave utilizadas han sido, mastitis, lactancia materna, antibiótico, probiótico, análisis microbiológico, tratamiento.

Mastitis, Breast Feeding, Anti-bacterial agents, Probiotics, Microbiological Analysis, Therapy.

Limitaciones, posibles sesgos y como se controlan.

Los derivados del error aleatorio los minimizamos mediante el cálculo previo de un tamaño muestral representativo, asumiendo un 30% de perdidas en el seguimiento, con un contraste de hipótesis bilateral. En el caso de rechazar la hipótesis nula y aceptar por exclusión la hipótesis alternativa, asumimos la diferencia tanto en la mejoría como en la no mejoría del tratamiento probiótico con un error tipo 1 o α del 5%. También en el caso de aceptar la hipótesis nula asumimos un error tipo 2 o β del 20% que se corresponde con una potencia del tamaño muestral del 80%. En el caso de rechazar la hipótesis nula y aceptar por exclusión la alternativa, asumimos en el cálculo previo de tamaño muestral un error tipo I o α del 5%.

Con respecto a los sesgos sistemáticos, para minimizar el sesgo de medición se realiza un triple ciego en donde ni médico ni matrona ni investigador sabe a qué grupo pertenece. También como el objetivo primario está en función del análisis de un cultivo esta medición por definición es fiable.

En cuanto al sesgo de selección, el hecho de realizar una randomización nos permite hacer un análisis comparativo tras la aleatorización para ver si los dos grupos que se comparan son homogéneos menos en la intervención. También tras la finalización del estudio, se realizara antes de realizar los análisis un estudio comparativo de los dos grupos, para ver si pierden más pacientes en un grupo que en otro.

Para minimizar el sesgo de confusión el hecho de que haya una randomización, teóricamente, los factores de confusión se distribuyen por igual en los dos grupos y para minimizarlo se realiza un análisis multivalente por regresión logística binaria y por pasos.

Fortalezas del estudio.

Se trata de un ensayo clínico aleatorio y ciego. La principal fortaleza nos viene del diseño aportando una evidencia tipo A, a la hora de responder si al tratamiento de la mastitis hay que añadir o no probióticos para disminuir su recurrencia.

Aspectos Éticos.

El estudio se realiza según las normas de buena práctica clínica y en el cuaderno de recogida de datos (CRD) no habrá ningún dato identificativo de las pacientes, solo un valor numérico, un código. Este código se corresponderá con una hoja identificadora del paciente, esta relación la custodiará únicamente el investigador principal y aparecerán los siguientes datos:

- Nombre y apellidos.
- Lugar de residencia y domicilio.
- Teléfono y email.
- Código.

En el estudio se configurará una hoja de información a la paciente (Anexo 1) y tras la explicación del estudio tendrá que firmar el Consentimiento informado (Anexo 2).

En cuanto a los beneficios potenciales de los participantes, encontramos indistintamente del grupo al que pertenezcan, una garantía en el buen seguimiento del episodio de mastitis hasta su completa resolución por un cultivo negativo, junto con la posibilidad de cambio terapéutico ante cualquier repercusión.

Fases de aplicación.

Previo a la recogida de datos y cumpliendo de manera rigurosa con las cuestiones éticas, se pedirá autorización por escrito a los Gerentes y Comités

de Ética del Hospital de la Marina y del Centro de Salud, a fin de proceder a la recogida de los datos.

Tras la aceptación de nuestro estudio, se pedirá a la casa comercial de probióticos específicos de la flora mamaria, que nos suministre tanto los lotes de probióticos como los de placebo en el mismo formato, de esta manera conseguimos el triple ciego, ya que el recipiente de placebo y probiótico serán iguales. La randomización a los grupos (control o experimental) realizada a través del ordenador relacionará un numero de recipiente (placebo o no) a una paciente según su orden de llegada en los cuatro centros de salud, ni paciente, ni investigador, ni matrona sabrá el contenido del recipiente (probiótico o placebo).

Se seleccionara a las mujeres que cumplan nuestros criterios de inclusión y se realizara un muestreo consecutivo para ver que mujeres formaran parte de nuestra muestra, se le informará a la mujer seleccionada para formar parte de este estudio, y se le pedirá que firme el consentimiento informado si está de acuerdo.

Una vez firmado el consentimiento se le asignara al grupo control o al experimental, mediante una randomización, se le realizara una entrevista para cumplimentar el CRD y se solicitara un cultivo de leche materna. Según el grupo al que pertenezca se iniciara la intervención pertinente. Ante una sintomatología florida de mastitis iniciaremos pauta empírica de antibioterapia.

A los cinco días de la extracción de la leche materna para su cultivo se citará de nuevo a la mujer y según el antibiograma y el resultado del análisis microbiológico se mantendrá el antibiótico empírico o se cambiara, o en el caso de no haberse indicado antibioterapia empírica se iniciará la pauta. De nuevo se valorara sintomatología.

A los 20 días del inicio de la pauta antibiótica correcta, valoraremos el grado de cumplimiento terapéutico, y la eficacia del tratamiento mediante la sintomatología . Realizaremos cultivo de control.

A los cinco días tras la realización del cultivo de control, valoraremos la eficacia del tratamiento mediante el resultado del cultivo.

A los 6 meses postparto se citara de nuevo en la consulta a todas las mujeres de nuestra muestra, para valorar si ha tenido un nuevo episodio de mastitis tras nuestra intervención.

El periodo de reclutamiento para 72 individuos, 18 de cada centro, será de 3 meses, junto con un seguimiento de 6 meses para la recogida de datos, por lo que nuestro estudio tendría una duración de 9-10 meses.

Cronograma.

- VISITA 1: Visita de selección, sospecha de mastitis por sintomatología ,realizamos cultivo leche materna, hoja informativa del estudio, consentimiento informado, CRD, y randomización.
 - Grupo control: iniciamos pauta antiinflamatoria, vaciamiento efectivo de la mama y antibioterapia empírica si sintomatología florida.
 - Grupo experimental: Igual que el grupo control más pauta probiótica.
- VISITA 2: (En cinco días), confirmamos diagnostico por cultivo.
- VISITA3: (A los 20 días del tratamiento adecuado), valoración del cumplimiento terapéutico, valoración de la eficacia del tratamiento (S/S), realización cultivo.
- VISITA 4: Eficacia del tratamiento, mediante resultado del cultivo y cese de la sintomatología.
- VISITA 5: (6 meses postparto) recurrencia de la mastitis postratamiento.

Presupuesto económico.

- Coste del tratamiento antibiótico y cultivo de leche materna, se encuentra dentro de la práctica clínica y por ello el coste será 0 Euros.
- Coste del tratamiento probiótico y placebo, ambos será suministrados por la casa comercial de probióticos específicos de la flora mamaria, por ello el coste será de 0 Euros.
- Portátil: 1000 Euros.
- Gastos por un matemático (randomización, análisis estadístico, CRD, Excel...) 3000 Euros.

- Gastos para las reuniones de trabajo del equipo investigador (4 matronas y el investigador) que incluyen:
 - Desplazamiento a las 5 reuniones, 100 Euros por persona, 500 Euros .
 - Alimentación durante las reuniones, 100 Euros por persona, 500 Euros.
- Gastos de secretaria, 200 Euros.
- Traducción del artículo científico, 300 Euros.
- Publicación del artículo on line, 1000 Euros.
- Presentación a un congreso, incluyendo matrícula y desplazamiento, 500 Euros.

TOTAL: 7000 EUROS

Bibliografía.

1-Organización Mundial de la Salud. Mastitis: Causas y manejo. Informe de un grupo científico de la Organización mundial de la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000.

2-Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I).Acta Pediatr Esp.2009;67(2):77-84.

3-Riordan JM, Nichols FH. A descriptive study of lactation mastitis in long-term breastfeeding women. J Human Lact. 1990;6:53-8.

4-Carrera M, Arroyo R, Meidiano P, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM. Lactancia materna y mastitis. Tratamiento empírico basado en la sintomatología y los agentes etiológicos. Acta Pediatr Esp. 2012;70(6):255-61.

5-Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, et al. Diagnostico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para cultivo de leche humana. Acta Pediatr Esp.2011;69(6):276-281.

6-Abascal R, Carrera L. Actualización en el manejo de las mastitis infecciosas durante la lactancia. Rev Clin Med Fam [revista en internet]. 2012 Feb [citado 2017 abril 25]5(1):25-9. Disponible en : [Http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v5n1/especial1.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v5n1/especial1.pdf).

7-Díaz NM. Retención y mastitis en la lactancia materna: guía para profesionales. Madrid : Asociación Española de pediatría;2004.

8-Thomsen AC, Hansen KB, Moll BR. Leukocyte counts and microbiologic cultivation in the diagnosis of puerperal mastitis. Am J Obstet Gynecol.1983;146:938-41.

9-Fernandez L, Rodríguez JM. El lado oscuro de la mastitis, microbiota mamaria: de la fisiología a la mastitis. Madrid :probisearch;2013.

10-Beltrán DA, Crespo AE, Rodríguez TC, García A. Mastitis infecciosa: nueva solución para un viejo problema. Nutr Hosp. 2015;31(1):89-95.

11-Espínola B, Costa M, Díaz NM, Paricio JM. Mastitis: Puesta al día. Arch Argent Pediatr. 2016;114(6):576-584.

12-Shayesteh J, Chirk-Jenn Ng, Cheong L. Antibióticos para la mastitis en mujeres que amamantan (Revisión cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD005458. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).

13-Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. Clin Infect Dis 2010;50:1551-1558

14-Servicio de Pediatría del Hospital de Denia. Web de lactancia materna [Internet]. Alicante [fecha de actualización 7 junio 2017, acceso el 3 mayo 2017]. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/>.

15-Guía rápida de compatibilidad entre medicamentos y lactancia materna para profesionales [Internet]. Madrid: Comité de Lactancia materna AEPED; 2008

[citado el 25 abril 2007]. Guía rápida de compatibilidad entre medicamentos y lactancia materna para profesionales [2]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/lm_medicamentos.pdf.

16-Pasaje de Fármacos a la Leche Materna [Internet]. Buenos Aires. Asociación Médica del Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez; 2002 [citado el 24 de abril del 2017] Vademécum Pediátrico del Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”[59]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/farmacos.pdf>.

17-Rodriguez, JM, Dalmau, J. Probióticos para el binomio madre-hijo .Acta Pediatr Esp. 2007;65(10):513-518.

18- Argimon JM, Jiménez J. Elaboración del protocolo de estudio. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª edición. Barcelona: Elsevier España, S.L;2013.155-162.



Anexo I: Hoja informativa del paciente.

Repercusión sobre la recurrencia de la mastitis de la administración de probióticos como tratamiento complementario, durante los 6 meses postparto.

Se solicita autorización para su participación en este estudio cuyo objetivo es comprobar si el tratamiento complementado con probióticos de la mastitis, disminuye la recurrencia de esta durante los 6 meses postparto, en mujeres lactantes.

Si decide participar, se realizará:

- Una entrevista donde se recogerán datos sociodemográficos, como la edad, número de hijos anteriores, lactancia materna anterior, y datos de la gestación y el parto.
- Se realizará un cultivo de leche materna, mediante extracción manual de la leche, para evaluar el antibiótico más adecuado en cada caso.
- Se iniciará tratamiento para la mastitis, estándar (antibiótico, antiinflamatorio y vaciado de la mama) junto a placebo, o el complementado con probióticos según al grupo de al que sea incluida de manera aleatoria.
- Se realizará un seguimiento para valorar la sintomatología, y cuando finalice el tratamiento se realizará de nuevo un análisis de la leche materna para valorar la eficacia del tratamiento.
- A los 6 meses postparto se realizará una entrevista para valorar si han habido nuevos episodios de mastitis y se concluirá el estudio.

La participación en el estudio no supone ningún riesgo para usted o su bebé, y nos servirá para aumentar el conocimiento acerca de la mastitis y cómo prevenir su recurrencia.

Su participación es voluntaria, puede decidir libremente participar o no hacerlo.

Los datos que recojamos serán revisados exclusivamente por el equipo investigador y serán utilizados exclusivamente para obtener conclusiones científicas. En el estudio no habrá ningún dato que la identifique, y todos los resultados estarán protegidos por la ley 15/99 de Protección de Datos de

Carácter Personal. El estudio se llevara a cabo según la normativa ética (Declaración de Helsinki actualizada y normas de buena practica clínica).

El estudio ha sido sometido a revisión por el comité ético de investigación científica del Hospital de la Marina, que ha dado su aprobación para que el mismo se pueda llevar a cabo. Ninguno de los investigadores ni de sus participantes recibe ninguna compensación económica por participar en el estudio. Se entregará copia de esta información y del consentimiento informado firmado y fechado.



Anexo 2: Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.

Titulo: Repercusión sobre la recurrencia de la mastitis de la administración de probióticos como tratamiento complementario, durante los 6 meses postparto.

Yo,.....

He leído la hoja informativa que se me ha entregado.

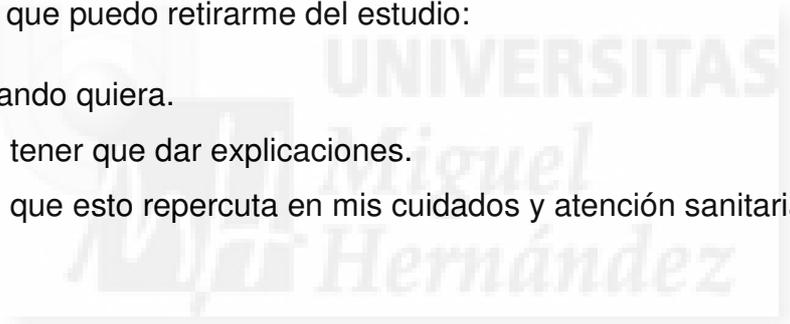
He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido información suficiente sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1-Cuando quiera.
- 2-Sin tener que dar explicaciones.
- 3-Sin que esto repercuta en mis cuidados y atención sanitaria.



Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
Fecha

.....
Firma del participante

.....
Fecha

.....
Firma del investigador principal

.....
Fecha

.....
Firma del investigador autorizado

Anexo 3 : Cuaderno de recogida de datos.

Código del paciente:

Visita 1

- Edad:
 - menor o igual a 20.
 - entre 21 y 26.
 - entre 27 y 31.
 - entre 32 y 37
 - mayor o igual a 38.

- Número de hijos anteriores:
 - Ninguno.
 - Uno.
 - Más de uno.

- Lactancia materna anterior:
 - Si
 - No

- Duración de la lactancia materna anterior:
 - menos de 1 mes.
 - de 1 mes a 3 meses.
 - más de 3 meses.

- Números de hijos anteriores amantados:
 - ninguno.
 - uno.
 - más de uno.

- Momento de aparición de la mastitis actual:
 - menos de un mes.
 - de 1 mes a 12 semanas.
 - de más de 12 semanas a los 6 meses

SINTOMATOLOGIA

- Dolor:
 - escala EVA : 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10.

- Inflamación:
 - no inflamación evidente.
 - inflamación leve.

- inflamación franca.
- Rubor:
 - no enrojecimiento evidente.
 - enrojecimiento leve.
 - enrojecimiento franco.
- Calor:
 - Si.
 - No
- Grietas:
 - Si.
 - No.
- Fiebre:
 - Afebril.
 - Febrícula.
 - Mayor de 38°.

Visita 2

- Diagnostico de mastitis por cultivo:
 - Si.
 - No.
- Cambio de antibioterapia:
 - Si.
 - No.

SINTOMATOLOGIA

- Dolor:
 - escala EVA : 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10.
- Inflamación:
 - no inflamación evidente.
 - inflamación leve.
 - inflamación franca.
- Rubor:
 - no enrojecimiento evidente.
 - enrojecimiento leve.
 - enrojecimiento franco.

- Calor:
 - Si.
 - No

- Grietas:
 - Si.
 - No.

- Fiebre:
 - Afebril.
 - Febrícula.
 - Mayor de 38°.

Visita -3

- Cumplimiento terapéutico:
 - Si
 - No

- Efectos secundarios de los probióticos:
 - Si.
 - No.

SINTOMATOLOGIA

- Dolor:
 - escala EVA : 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10.

- Inflamación:
 - no inflamación evidente.
 - inflamación leve.
 - inflamación franca.

- Rubor:
 - no enrojecimiento evidente.
 - enrojecimiento leve.
 - enrojecimiento franco.

- Calor:
 - Si.
 - No

- Grietas:
 - Si.

- No.
- Fiebre:
 - Afebril.
 - Febrícula.
 - Mayor de 38°.

Visita 4

- Diagnostico de mastitis por cultivo:
 - Si.
 - No.

Visita 5

- Diagnostico de recurrencia de la mastitis:
 - Si.
 - No.

