

REPÚBLICA DE CUBA
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
UNIDAD DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS



TESIS DOCTORAL

**Factores epigenéticos, susceptibilidad
genética y respuesta inmune en la
forunculosis recidivante.
Villa Clara 2019-2022**

Autor: Vicente José Hernández Moreno

Villa Clara

2024

**Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
UNIDAD DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS**



**Factores epigenéticos, susceptibilidad
genética y respuesta inmune en la
forunculosis recidivante. Villa Clara
2019-2022**

**Programa doctoral Ciencias básicas como fundamento de
las clínicas médicas**

**Tesis en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Autor: Vicente José Hernández Moreno MsC

Tutor: Manuela Herrera Martínez Dra C

Villa Clara

2024

Declaración de autoría

Yo, Vicente J. Hernández Moreno, autor de la tesis doctoral en la Universidad Médica de Villa Clara, titulada Factores epigenéticos, susceptibilidad genética y respuesta inmune en la forunculosis recidivante. Villa Clara 2019-2022, declaro que la tesis que se presenta es de mi total autoría y no ha sido enviada con antelación a ninguna otra universidad con el fin de ser evaluada o ser utilizada para examen de grado.

Dr. Vicente José Hernández Moreno

Fecha: 6 de Marzo de 2024.

Lista de publicaciones derivadas de la tesis

1.-Hernández MV, Herrera MM. Agregación familiar verdadera de la forunculosis recidivante en familias procedentes de la Provincia de Villa Clara. Acta Médica del Centro [Internet] 2024 [citado 20 Feb 2024];18 (2):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/issue/view/53>

2.-Hernández MV, Herrera MM, Sáez KE. Respuesta inmunoinflamatoria en la forunculosis por *Staphylococcus aureus*. Acta Médica del Centro [Internet] 2024 [citado 23 Ene 2024];18 (1): [aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1965/1724>

3.-Hernández MV, Herrera MM, Sáez KE. Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Rev Cub Hematol Inmunol Hemot [Internet] 2023 [citado 15 Jun 2023];39:e 1879 Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1879/1432>

4.-Hernández MV, Rodríguez JR, Rodríguez CM, Herrera MM, Pérez MO. Comportamiento de la IgE y las subclases de IgG en las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Medic Electro [Internet] 2022 [citado 10 Sep 2023];26(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000300583

5.-Hernández MV, Suárez AD, Hernández TG, Mendoza LB, Rodríguez CM, Herrera MM. Proteinograma e inmunoglobulinas séricas en las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*. Medic Elect [Internet] 2021;25(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432021000400590

6.-Hernández MV, Herrera MM, Carvajal CE. Síndrome de Job o enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE: a propósito de un paciente. Medic Elect [Internet] 2016 [citado 15 Jun 2023];20(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000200008

Dedicatoria

A mis padres Vicente y Oria

A mi esposa Carmen de las Mercedes

A mis hijos, Avimael y Betsabel

A mi hermana

A mi amigo Oliver Pérez Martín

Agradecimientos especiales

A mi tutora Dr.C. Manuela Herrera Martínez por guiarme, por dedicar su tiempo a mi preparación profesional, por su optimismo, por confiar en mí.

A los Licenciados: Félix Iglesias Jacomino, Ángel Mollineda Trujillo, Omar Hernández Trimiño, Niurys Triana Díaz, Amarellys Trejo Carballo, Analudys Soca Pérez, Maricela García Serrano, Isabel de Armas Fernández, por la valiosa labor asistencial, su colaboración en la selección y procesamiento de las muestras.

A las profesoras del Comité Doctoral Nérida Sarasa Muñoz, María Boffill Cárdenas, Tahirly Gómez Hernández y Leticia Bécquer Mendoza por compartir sus conocimientos, sugerencias.

A los profesores Otmara Guirado Blanco y Oscar Cañizares Luna, que me impulsaron en este empeño. Misión cumplida amigos. Descansen en paz (†).

A los Doctores en Ciencia Anselmo Guillén Estévez, José O. Enríquez Clavelo, Noel Taboada Lugo, Rigoberto Fimia Duarte, María E. de la Torre Santos, Elizabeth Álvarez-Guerra González. Por sus opiniones y propuestas en la revisión de la tesis.

A los colegas del programa doctoral Douglas, Danay, Celidanay, Suárez, Marianela, Yissell, Arlán, que me han acompañado en el camino para poder llegar.

Al programa doctoral en Ciencias Básicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara y a la Unidad de Investigaciones Biomédicas perteneciente a la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica, por las condiciones dispuestas para llevar a cabo este proyecto.

De manera particular a la Dra. Evelyn Tejeda Castañeda por ser mi sustituta al frente de la Unidad de Investigaciones Biomédicas y de la Revista Medicentro.

A las brillantes trabajadoras del Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas por su inestimable ayuda, Betzy, Yurima, Marilys, Lidice, Teresita, Nictadys. Muchas Gracias.

A los pacientes y familiares que colaboraron con esta investigación.

A todos, gracias.

SÍNTESIS

Fundamentación. La forunculosis recidivante consiste en la aparición secuencial de varios furúnculos en un paciente, en un período de meses o años, en la mayoría son atribuibles a *Staphylococcus aureus*. Objetivo. Caracterizar las influencias epigenéticas, la susceptibilidad de base genética y la respuesta inmune en individuos afectados. Diseño metodológico. Investigación compleja, que incluye un estudio analítico con diseño de estrategia familiar, mediante la reconstrucción de dos cohortes, una con los familiares de los casos y otra con los familiares de los controles. Se analizó información relacionada con 22 grupos de variables de 132 enfermos de 3 a 74 años, y 43 adultos sanos sin antecedente personal de forunculosis, convivientes o no con el caso, en cinco municipios de Villa Clara, entre 2019 y 2022. Las variables se evaluaron según su naturaleza y objetivos del estudio. Resultados. Se encontró alta frecuencia de localización múltiple y predominio de aislamiento de *Staphylococcus aureus*. Por medio del cuestionario aplicado se identificaron asociaciones a variables epigenéticas como una dieta no equilibrada, enfermedades crónicas y estrés. Mediante los antecedentes genéticos se constató agregación familiar verdadera en la totalidad de los parientes consanguíneos y para grados de parentesco por consanguinidad, y pseudoagregación familiar en los parientes legales. Las variables inmunológicas indican activación de mecanismos inmunoinflamatorios en respuesta a la infección por *Staphylococcus aureus*. Conclusiones. La existencia de otros familiares con la enfermedad, factores ambientales con probables mecanismos epigenéticos y una implicación de la respuesta inmunoinflamatoria subyacen en la susceptibilidad a la forunculosis recidivante en los individuos estudiados.

Palabras clave: forunculosis recidivante, *Staphylococcus aureus*, mecanismos epigenéticos, agregación familiar, inflamación inmune.

ABSTRACT

Background: recurrent furunculosis consists of the sequential appearance of several furuncles over a period of months or years. Most cases are attributable to *Staphylococcus aureus*. Objective: to characterize epigenetic influences, genetic-based susceptibility and immune response in individuals affected by recurrent furunculosis. Methodological design: we conducted a complex investigation that includes an analytical study with a design of family strategy by means of the reconstruction of two cohorts, one with the relatives of the cases and another one with the relatives of the controls. The obtained information related to 22 groups of variables from 132 patients aged 3 to 74 years and 43 healthy adults with no personal history of furunculosis, who live together or not with the case, were analyzed in five municipalities of Villa Clara between 2019 and 2022. The variables were analyzed according to their nature and the objectives of the study. Results: a high frequency of multiple localization and a predominance of *Staphylococcus aureus* isolation were found. Associations with epigenetic variables such as an unbalanced diet, chronic diseases and stress were identified through the questionnaire applied. A true family aggregation in all blood relatives and for degrees of relationship by consanguinity and pseudofamily aggregation in legal relatives was confirmed by means of the genetic background. Immunological variables indicate activation of immunoinflammatory mechanisms in response to *Staphylococcus aureus* infection. Conclusions: the existence of other family members with the disease, environmental factors with probable epigenetic mechanisms and an involvement of the immunoinflammatory response underlie the susceptibility to recurrent furunculosis in the individuals studied.

Keywords: recurrent furunculosis, *Staphylococcus aureus*, epigenetic mechanisms, familial aggregation, immune inflammation.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
Declaración de autoría.....	III
Lista de publicaciones derivadas de la tesis	IV
SÍNTESIS.....	VII
ABSTRACT	VIII
TABLA DE CONTENIDOS	IX
LISTADO DE ABREVIATURAS	XIII
LISTADO DE TABLAS, ANEXOS Y FIGURAS.....	XVII
INTRODUCCIÓN.....	1
Objetivos.....	11
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO.....	14
1.1 Aspectos históricos y generales de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	14
1.2 Epidemiología de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	14
1.3 Repercusión sobre la salud y calidad de vida	14
1.4 Formas clínicas, importancia de la enfermedad para los sistemas de salud.....	15
1.4.1 La forunculosis recidivante.....	15
1.4.2 Desarrollo de resistencia antibiótica.....	15
1.5 Mecanismos epigenéticos frente a la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	16
1.5.1 Mecanismos generales de control epigenético	16
1.6 Susceptibilidad individual de base genética frente a la infección	18
1.6.1 Evidencias de susceptibilidad genética aportadas por la epidemiología genética y los estudios familiares.....	19
1.6.1.1 Polimorfismos genéticos relacionados con la susceptibilidad a la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	19
1.6.2 Evidencias de susceptibilidad genética aportadas por los estudios de asociación alélica	22
1.7 Diversidad de mecanismos de defensa frente a la infección por <i>S. aureus</i>	23
1.7.1 Primeras líneas de defensa frente a <i>Staphylococcus aureus</i>	23
1.7.2 La resistencia natural de la piel.....	24
1.7.3 Capacidad de defensa del organismo frente a la infección bacteriana.....	24
1.7.4 Inmunidad frente a las bacterias	24
1.7.5 Sistema de inmunidad innata, natural o inespecífica	25
1.7.6 Sistema de inmunidad adquirida, adaptativa o específica.....	27
1.7.7 Índices de inflamación como elementos de caracterización en la respuesta inmune a la infección	27
1.8 Métodos de estudio para evaluar las influencias epigenéticas en forunculosis recidivante.....	28
1.9 Métodos de estudio para la caracterización de la susceptibilidad genética a la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	28
1.9.1 El método del estudio de la historia familiar en la evaluación de susceptibilidad a la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	29
1.9.2 Estudios de epidemiología genética en la evaluación de susceptibilidad genética.....	29

1.9.3 Estudios de asociación alélica de polimorfismos genéticos en la evaluación de susceptibilidad.....	30
1.10 Métodos de estudio para caracterizar la respuesta inmune en la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	31
1.10.1 El proteinograma y las inmunoglobulinas en la evaluación de la respuesta humoral a la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	31
1.11 Consideraciones finales sobre el estado del arte en la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	32

CAPÍTULO 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA FORUNCULOSIS RECIDIVANTE

2.1 Introducción.....	33
2.2 Objetivos parciales.....	33
2.3 Diseño metodológico para el estudio de las características clínicas y factores epigenéticos relacionados a la forunculosis recidivante	33
2.3.1 Período y lugar del estudio	33
2.3.2 Tipo de estudio.....	34
2.3.3 Universo, población y muestra	34
2.3.4 Muestra y selección.....	34
2.3.5 Criterios de inclusión, exclusión y salida	35
2.3.6 Recolección y validación de la información primaria.....	35
2.3.7 Variables empleadas para el estudio de las características clínicas epidemiológicas y los factores epigenéticos relacionados a la forunculosis recidivante y su operacionalización.....	36
2.3.8 Métodos y procedimientos para el estudio de características clínicas, microbiológicas, epidemiológicas y las variables de riesgo epigenéticas relacionadas con la forunculosis recidivante.....	42
2.3.8.1 Métodos para el estudio de variables clínicas - microbiológicas y epidemiológicas.....	42
2.3.8.2 Métodos para el estudio de factores de riesgo epigenéticos.....	43
2.3.8.3 Procedimiento para análisis de las variables epigenéticas generales y nutricionales.....	44
2.3.9 Procedimiento para la obtención de muestras biológicas.....	46
2.3.10 Métodos para el análisis estadístico de variables clínico-microbiológicas, epidemiológicas y factores de riesgo epigenéticos.....	47
2.3.11 Metodología para el control de sesgos de investigación	48
2.3.12 Consideraciones bioéticas.....	49
2.4 Resultados	49
2.4.1 Características clínico-microbiológicas y epidemiológicas de los individuos con forunculosis recidivante.....	49
2.4.2 Factores de riesgo epigenéticos generales en la forunculosis recidivante.....	51
2.4.3 Factores de riesgo epigenéticos nutricionales en la forunculosis recidivante.....	54
2.4.4 Resultados de la relación entre la forunculosis recidivante y el índice de masa corporal (IMC).....	56
2.4.4.1 Análisis en los grupos de 3 a 11 años y de 12 a 17 años, para ambos sexos.....	56
2.4.5 Resultados de la relación entre la forunculosis recidivante y la concentración sérica de oligoelementos	58

2.4.6 Correlaciones entre factores de riesgo epigenéticos generales y nutricionales entre sí y con las concentraciones séricas de oligoelementos.....	59
2.4.7 Resultados del análisis multivariado de variables epigenéticas.....	61
2.5 Discusión.....	61
2.6 Conclusiones parciales	74

CAPÍTULO 3: SUSCEPTIBILIDAD GENETICA Y AMBIENTAL EN LA FORUNCULOSIS

RECIDIVANTE	76
3.1 Introducción.....	76
3.2 Objetivos parciales	76
3.3 Diseño metodológico para el estudio de la susceptibilidad genética y ambiental en la forunculosis recidivante	77
3.3.1 Tipo de estudio.....	77
3.3.2 Recolección de la información primaria.....	77
3.3.3 Muestra del estudio	77
3.3.3.1 Muestra para los diferentes estudios realizados.....	78
3.3.4 Variables de estudio. Definición y operacionalización.....	80
3.3.4.1 Variables empleadas como factores de riesgo por antecedente genético.....	81
3.3.4.2 Variables empleadas para la determinación de agregación familiar verdadera.....	82
3.3.4.3 Variables empleadas para evaluación de susceptibilidad genética en la forunculosis recidivante	83
3.3.4.4 Variables empleadas para evaluar susceptibilidad ambiental en la forunculosis recidivante.....	84
3.3.4.4.1 Variables empleadas en el análisis de pseudoagregación familiar para el criterio cuatro de susceptibilidad ambiental.....	84
3.3.4.5 Variables relacionadas con los fenotipos de grupos sanguíneos ABO y RH y el análisis de asociación genética en el grupo ABO.....	85
3.3.5.1 Métodos y procedimiento para la determinación de los factores de riesgo por antecedentes genéticos en individuos con forunculosis recidivante.....	86
3.3.6 Métodos para el estudio de la agregación familiar verdadera en la forunculosis recidivante.....	86
3.3.7 Métodos procedimientos y técnicas para el estudio de susceptibilidad genética en la forunculosis recidivante.....	87
3.3.8 Métodos procedimientos y técnicas para el estudio de susceptibilidad ambiental en la forunculosis recidivante.....	88
3.3.9 Técnica y procedimiento para la determinación y comparación de la frecuencia de fenotipos en los grupos sanguíneos ABO y Rh. Metodología para el estudio de la asociación del grupo sanguíneo ABO a la forunculosis recidivante.....	89
3.3.10 Análisis estadístico de los resultados.....	91
3.3.11 Control de los sesgos de información en la obtención de las genealogías y los antecedentes genéticos.....	93
3.4 Resultados.....	94
3.4.1 Riesgo para forunculosis recidivante por antecedentes genéticos.....	94
3.4.2 Agregación familiar verdadera en la forunculosis recidivante.....	95

3.4.3 Susceptibilidad genética basada en el riesgo para tipos específicos de parientes consanguíneos.....	97
3.4.4 Susceptibilidad ambiental basada en pseudoagregación familiar en la forunculosis recidivante.....	101
3.4.5 Resultados del estudio de fenotipos y asociación genética a los grupos sanguíneos ABO y Rh.....	107
3.5 Discusión	109
3.6 Conclusiones parciales.....	122
CAPÍTULO 4: SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL EN RELACIÓN CON LA RESPUESTA INMUNE ANTE LA FORUNCULOSIS RECIDIVANTE EN LA MUESTRA ESTUDIADA.	124
4.1 Introducción.....	124
4.2 Objetivos parciales.....	124
4.3 Diseño metodológico para el análisis de variables inmunológicas en la forunculosis recidivante.....	125
4.3.1 Tipo de estudio.....	125
4.3.2 Muestra del estudio	125
4.3.3 Obtención de muestras biológicas.....	126
4.3.4 Obtención de la información primaria.....	126
4.3.5 Variables empleadas y su operacionalización.....	126
4.3.6 Procedimientos y técnicas empleados.....	130
4.3.7 Análisis estadísticos.....	131
4.4 Resultados.....	132
4.4.1 Resultados del análisis de los índices inflamatorios en la respuesta inmune.....	132
4.4.2 Resultados del análisis de variables inmunohematológicas en individuos con forunculosis recidivante.....	133
4.4.3 Resultados del análisis de variables inmunoquímicas en individuos con forunculosis recidivante.....	134
4.4.4 Resultados del análisis de las inmunoglobulinas en individuos con forunculosis recidivante.....	136
4.4.5 Resultados del análisis de las correlaciones de variables significativas en individuos con forunculosis recidivante.....	136
4.5 Discusión.....	137
4.6 Conclusiones parciales.....	145
CONCLUSIONES.....	146
RECOMENDACIONES.....	147
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	148
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA.....	184
ANEXOS	

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN: Acido Desoxirribonucleico.

ARN: Ácido Ribonucleico.

ANA: Anticuerpos Anti Nucleares.

A: Adenina (Base nitrogenada).

Asp: Aspártico (Aminoácido).

Arg: Arginina (Aminoácido).

C3: Fracción del sistema de complemento.

C4: Fracción del sistema de complemento.

C: Citocina (Base Nitrogenada).

CD: *Differentiation cluster*. Conglomerado de diferenciación.

CLRs: *C- type Lectin Receptor*. Receptor C tipo lectina.

ChIP: *Chromatic Immunoprecipitation*. Inmunoprecipitación cromática.

CpG: Citocina fosfo guanina.

Ca: Calcio.

Cu: Cobre.

DNMTs: DNA metiltransferasa.

DNA: *Desoxyribonucleic Acid*. Acido desoxirribonucleico.

DS: Daño a la salud.

EGM: Elementos genéticos móviles.

ELISA: *Enzyme Linking Immunoasorbent Assay*. Ensayo inmunoenzimático de absorbancia.

Fc: Fracción constante de las inmunoglobulinas.

FcR γ : Receptor para la fracción constante de inmunoglobulina G.

FR: Factor de riesgo.

Fc γ RIIa: Receptor para la fracción constante de la subclase de IgG₂.

GWAS: *Genome Wide Association Study*. Estudios de asociacion de genoma completo.

G: Guanina (Base nitrogenada).

Gly: Glicina (Aminoácido).

HIES: *Hiper Immunoglobulin E Syndrome*. Síndrome de hiper-IgE.

HLA: *Human Leucocitary Antigen*. Antígenos leucocitarios humanos.

HDL-C: *High Density Lipoprotein-Cholesterol*. Lipoproteína de alta densidad-colesterol.

IL: Interleuquina.

IL-1r: *Interleukin 1 receptor*. Receptor de interleuquina 1.

IL-1ra: *Interleukin 1 receptor antagonist*. Antagonista del receptor de la interleuquina 1.

IC: Intervalo de confianza.

IS: *Insert Sequences*. Secuencias de inserción.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgE: Inmunoglobulina E.

IMC: Índice de masa corporal.

INL: Índice neutrófilo linfocitos.

Ile: Isoleucina (Aminoácido).

IPL: Índice plaquetas linfocitos.

IIIS: Índice de inflamación inmune sistémico.

ITS: Infecciones de transmisión sexual.

IRAK4: *Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 4*. Receptor de interleucina 1 asociado a kinasa 4.

JAK-2: *Janus Kinase-2 Activate*. Kinasa Janus 2 activada.

LPS: Lipopolisacárido.

MBL: *Mannose Binding Lectin*. Lectina ligadora de manosa.

MHC-II: *Major Histocompatibility Complex*. Complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

MAPKs: *Mitogen Activate Protein Kinases*. Proteínas kinasas activadas por mitógenos.

Mg: Magnesio.

MyD88: *Myeloid Differentiation primary response gen*. Gen de diferenciación de respuesta mieloide primaria.

mTORC1: *Mammalian Target of Rapamycin 1*. Receptor del complejo de la rapamicina 1 en mamíferos.

mRNA: *Messenger Ribonucleic Acid*. Ácido ribonucleico mensajero.

MSP: *Methylation Specific PCR*. Metilación específica por PCR

Mbp: *Even mega of bases*. Mega pares de bases.

NK: *Natural Killer*. Asesinas naturales.

NGAL: *Neutrophil Gelatinase Associated to Lipocalin*. Gelatinasa neutrofilica asociada a lipocalina.

NODs: *Nucleotidic Oligomerizatin Domain*. Dominios nucleotídicos de unión y oligomerización.

NLRs: *NOD Like Receptors*. Receptor de dominios nucleotídicos de oligomerización.

NLRP3: *NOD-Like Receptor Pyrin Containing*. Receptor de dominio nucleotitico de oligomerizacion que contiene pirina.

NETs: *Neutrophil Extracelular Traps*. Trampas extracelulares de neutrófilos.

NF- κ B: *Nuclear Factor Kappa B*. Factor Nuclear Kappa B.

OR: *Odds Ratio* (razón de productos cruzados o razón de riesgos)

ORSA: *Oxacillin Resistant S.aureus*. Estafilococo aureus oxacillin resistente.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: *Polimerase Chain Reaction*. Reacción en cadena de la polimerasa.

Pc: Percentil.

PG: Polimorfismos genéticos.

PAMPs: *Pathogen Associated Molecular Patterns*. Patrones moleculares asociados a patógenos.

PMN: Polimorfo nuclear neutrófilo.

PBPs: *Penicillin Binding Proteins*. Proteínas unidoras de penicilinas.

PRRs: Patrones de reconocimiento de receptores.

PAI-1: *Plasminogen Activator Inhibitor*. Inhibidor del activador de plasminógeno.

PVL: *Panton Valentine Leucocidin*. Leucocidina de Panton Valentine.

RR: Riesgo relativo.

RIG-I: *Retinoic Acid Inducible Gene1*. Gen inducible por ácido retinoico 1.

RNA: *Ribonucleic Acid*. Ácido ribonucleico.

ROR γ t: *Retinoid related orphan receptor*. Receptor huérfano relacionado con retinoides γ t.

rpm: Revoluciones por minuto.

S. aureus: *Staphylococcus aureus*.

SAM: S-adenosilmetionina.

SAVR: Estafilococo aureus vancomicina resistente.

SAMR: Estafilococo aureus meticillin resistente.

SAMS: Estafilococo aureus meticillin sensible.

SEA: *Staphylococcus enterotoxin A*. Enterotoxina estafilocócica A.

SEV: *Staphylococcus enterotoxin V*. Entero toxina estafilocócica V.

STAT3: *Signal Transduction/Activator of Transcription 3*. Señales de transducción/activador de transcripción-3.

STAT3P: *Signal Transduction/Activator of Transcription 3 Fosforilated*. Señales de transducción/activador de transcripción-3 fosforilada.

SAPI: *Staphylococcus aureus Pathogenicity Islands*. Islas de patogenicidad de estafilococo aureus.

SNPs: *Single Nucleotide Polymorphisms*. Polimorfismo de un único nucleótido.

SPSS: *Statistical Package for the Social Science* (paquete estadístico para las ciencias sociales)

sCD14: *Soluble Differentiation Cluster 14*. Conglomerado de diferenciación 14 soluble.

T: Timina (Base nitrogenada).

TNF α : *Tumor Necrosis Factor*. Factor de necrosis tumoral alfa.

TNF β : *Tumor Necrosis Factor*. Factor de necrosis tumoral beta.

TGF β : Factor de crecimiento transformante beta.

TLRs: *Toll-Like Receptors*. Receptor tipo peaje.

T_h: Célula T cooperadora.

Thr: Treonina (Aminoácido).

TCR: *T Cell Receptor*. Receptor de linfocitos T.

TIRAP: *Toll Interleukin-1 Receptor Adapter Protein*. Proteína adaptadora receptor Interleucina -1 tipo toll.

UMELISA: Ultra Micro ELISA.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Zur: Zinc uptake regulator. Regulador de captación de cinc

Zn: Cinc.

LISTADO DE TABLAS, ANEXOS Y FIGURAS

LISTADO DE TABLAS	Pág
Tabla 2.1: Características generales de la muestra de estudio de forunculosis recidivante	49
Tabla 2.2: Variables epidemiológicas y de susceptibilidad individual a la infección en la forunculosis recidivante y en la forunculosis complicada	50
Tabla 2.3: Variables clínicas microbiológicas y de susceptibilidad en la forunculosis recidivante	51
Tabla 2.4: Factores de riesgo epigenéticos generales en el grupo de estudio comprendido entre los 3 y los 17 años, y grupo control	52
Tabla 2.5: Factores de riesgo epigenéticos generales en los casos de 18 años y más, y grupo control	53
Tabla 2.6: Factor de riesgo por alteraciones ováricas en individuos femeninos de acuerdo con la edad	54
Tabla 2.7: Factores de riesgo epigenéticos nutricionales relacionadas con la forunculosis recidivante en el grupo de 3 a 17 años, y grupo de control	55
Tabla 2.8: Factores de riesgo epigenéticos nutricionales relacionadas con la forunculosis recidivante en el grupo con 18 años y más y en controles	55
Tabla 2.9: Índice de masa corporal en los grupos de 3 a 11 años y entre 12 y 17 años, para ambos sexos	56
Tabla 2.10: Índice de masa corporal en el grupo de estudio de 18 años y más, y en los controles	57
Tabla 2.11: Clasificación según rangos del Índice de masa corporal en el grupo de estudio de 18 años y más, y controles	58
Tabla 2.12: Concentraciones séricas de oligoelementos en casos de 12 años y más, y controles	59
Tabla 2.13: Riesgo para concentración alterada de oligoelementos en muestra de casos de 12 años y más, y controles	59
Tabla 2.14: Correlaciones entre factores de riesgo epigenéticos generales y nutricionales entre sí y con las concentraciones séricas de oligoelementos en la muestra de casos de 12 años y más	60
Tabla 3.15: Factores de riesgo por antecedentes genéticos en el grupo de estudio entre 3 y 17 años, y grupo de control	94
Tabla 3.16: Factores de riesgo por antecedentes genéticos en el grupo de estudio de 18 años y más, y grupo de control	95
Tabla 3.17: Agregación familiar verdadera en la cohorte del grupo entre 3 y 17 años según criterio 2 y 3 para diferentes grados de parentesco por consanguinidad y controles	96
Tabla 3.18: Agregación familiar verdadera según criterio 2 y 3 en la cohorte del grupo de estudio de 18 años y más para diferentes grados de parentesco por consanguinidad y controles	97
Tabla 3.19: Susceptibilidad genética por riesgos de agregación familiar verdadera según prevalencia de forunculosis entre parientes específicos en la cohorte del grupo de estudio entre 3 y 17 años, y controles	98
Tabla 3.20: Susceptibilidad genética por riesgo de agregación familiar verdadera según prevalencia de forunculosis entre parientes	99

específicos en la cohorte del grupo de estudio de 18 años y más, y controles	
Tabla 3.21: Susceptibilidad genética evaluada según prevalencia de la enfermedad entre parientes de casos y controles, ambos convivientes en el grupo de estudio de 3 a 17 años	100
Tabla 3.22: Susceptibilidad genética evaluada según prevalencia de la enfermedad entre parientes de casos y controles, ambos convivientes grupo de estudio de 18 años y más	101
Tabla 3.23: Seudoagregación familiar según prevalencia de parientes enfermos entre el total de parientes de casos convivientes respecto a los parientes totales en los casos de 3 a 17 años	102
Tabla 3.24. Seudoagregación familiar según prevalencia de parientes enfermos entre parientes de casos convivientes y en el total de parientes de los casos de 18 años y más	102
Tabla 3.25: Seudoagregación familiar según prevalencia de parientes enfermos en los parientes de controles convivientes con el caso y en los parientes totales de los controles	103
Tabla 3.26: Susceptibilidad ambiental en las cohortes de los grupos de estudio de 3 a 17 años y de 18 años y más, según prevalencia de forunculosis entre parientes legales y consanguíneos ambos convivientes	106
Tabla 3.27: Parejas enfermas entre casos y controles y parejas enfermas entre convivientes y no conviviente	107
Tabla 3.28: Frecuencia y distribución de fenotipos en los grupos sanguíneos ABO y Rh en la muestra conjunta	108
Tabla 3.29: Estudio de asociación genética de grupo sanguíneo ABO a la forunculosis recidivante según modelo dominante y aditivo	109
Tabla 4.30: Índices neutrófilo / linfocitos (INL), plaquetas/ linfocitos (IPL) e índice de inflamación inmune sistémica (IIIS) en la respuesta inmune a la forunculosis recidivante	133
Tabla 4.31: Variables inmunohematológicas en la muestra de estudio	134
Tabla 4.32: Variables inmunohematológicas en la muestra de estudio	134
Tabla 4.33: Variables inmunoquímicas en la muestra de estudio	135
Tabla 4.34: Distribución de valores de las variables inmunoquímicas en la muestra de estudio	135
Tabla 4.35: Distribución de valores de las inmunoglobulinas evaluadas en el estudio	136
LISTADO DE ANEXOS	
Anexo 1. Cuestionario y microhistoria clínica individual para cada caso y control estudiado.	
Anexo 2. Modelo de consentimiento informado	
Anexo 3. Escala de valores para evaluación del nivel de estrés	
Anexo 4. Encuesta de evaluación de expertos y Tabla 36: Orden de importancia otorgado por grupos de expertos y prueba de homogeneidad entre expertos	
Anexo 5. Tabla 37: Las 15 variables epigenéticas que tienen mayor fuerza de asociación en los casos con edad entre 3 y 17 años, y en los de 18 años y más	

Anexo 6.Tabla 38: Índice de Masa Corporal (IMC) en casos (de 3-11 años y 12-17 años) para ambos sexos, en 102 casos de (18 años y más) y en 43 controles y prueba de Kolmogorov-Smirnov para probar normalidad
Anexo 7.Tabla 39: Concentraciones de oligoelementos en casos de 3 a 11 años y estadísticos descriptivos de las variables
Anexo 8.Tabla 40: Análisis multivariado de variables epigenéticas en sujetos de 18 años y más
Anexo 9.Simbología y procedimiento seguido para el análisis de agregación familiar en parientes de casos según grado de parentesco por consanguinidad en un árbol genealógico
Anexo 10.Tabla 41: Agregación familiar verdadera por análisis de familias con antecedentes de parientes específicos con forunculosis en las cohortes de estudio de 3 a 17 años, y de 18 años y más respecto a controles
Anexo 11.Tabla 42: Guía para la metodología seguida en el procesamiento de las genealogías de los controles tipo 1 (convivientes consanguíneos) para la evaluación de susceptibilidad ambiental mediante análisis de seudo agregación familiar
Anexo 12.Tabla 43: Seudoagregación familiar según prevalencia de forunculosis recidivante en parientes de casos de 3 a 17 años y prevalencia en parientes de controles tipo 1 consanguíneos convivientes
Anexo 13.Tabla 44: Seudoagregación familiar según prevalencia de forunculosis recidivante en parientes de casos de 18 años y más y prevalencia en parientes de controles tipo 1 consanguíneos convivientes
Anexo 14.Tabla 45: Seudoagregación familiar evaluado por antecedente genético de progenitor enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años, y en casos de 18 años y más, con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles
Anexo 15.Tabla 46: Seudoagregación familiar evaluado por antecedente genético de hermano enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años, y en casos de 18 años y más, con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles
Anexo 16.Tabla 47: Seudoagregación familiar evaluado por antecedente genético de tío enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años, y en casos de 18 años y más, con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles
Anexo 17.Tabla 48: Seudoagregación familiar para antecedente genético de abuelo enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años, y en casos de 18 años y más, con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles
Anexo18.Tabla 49: Seudoagregación familiar, evaluada por antecedentes de medio hermano enfermos en las cohortes de casos entre 3 y 17 años, y en casos de 18 años y más, con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles
Anexo 19.Tabla 50: Seudoagregación familiar, evaluada por antecedente genético de primo enfermo en las cohortes de casos entre

3 y 17 años, y en casos de 18 años y más, con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles	
Anexo 20.Tabla 51: Parientes legales enfermos en la cohorte del grupo de estudio entre 3 y 17 años, y entre los diferentes tipos de controles	
Anexo 21.Tabla 52: Parejas enfermas en general y según convivencia entre casos y controles	
Anexo 22.Tabla 53: Cálculos de frecuencia génica y genotípica para hacer análisis de asociación de ABO por modelo aditivo o test de alelos	
Anexo 23.Tabla 54: Índices inflamatorios en los casos entre 3 y 11 años	
Anexo 24.Tabla 55: Variables inmunohematológicas e inmunoquímicas en casos de 3 a 11 años	
Anexo 25.Tabla 56: Inmunoglobulinas en casos de 3 a 11 años, según subgrupos de edad con valores de referencia publicados	
Anexo 26.Tabla 57: Correlaciones entre diferentes grupos de variables que resultaron de interés en el estudio	
LISTADO DE FIGURAS	
Figura 1: Flujograma de la investigación	
Figura 2: Genealogía de una de las familias estudiadas y metodología de agregación familiar	

INTRODUCCIÓN

Los forúnculos son formas de foliculitis necrotizantes profundas, también considerados como abscesos llenos de pus localizados en la hipodermis, con alta frecuencia en las axilas y los glúteos. Se presentan con mayor regularidad en los jóvenes y en adultos sanos. Se relacionan con el factor citotóxico de virulencia Leucocidina de Pantón Valentín (PVL) que determina la presencia de cuadros simples o crónicos y recurrentes de forunculosis. Las variantes clínicas más serias se asocian a cuadros de fascitis necrotizantes con manifestaciones sistémicas que son potencialmente mortales.⁽¹⁾

La forunculosis recidivante consiste en la aparición secuencial de varios furúnculos en el mismo paciente, en un período de meses o años. La mayoría de los casos (hasta un 75 %) son atribuibles a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), ya sean en su forma sensible (SAMS) o resistente a meticilina (SAMR).⁽²⁾

En el desarrollo de la forunculosis recidivante se han considerado múltiples factores de riesgo, entre los más importantes se encuentran: los traumatismos, la isquemia, la cirugía previa, las lesiones malignas, así como situaciones favorecedoras como las heridas por mordedura humana, úlceras por decúbito en la zona perineal o el quiste pilonidal. Además, han sido identificados: la diabetes, la obesidad, la inmunosupresión, la hospitalización reciente, la anemia por déficit de hierro, el uso de antibióticos previos y la pobre higiene personal.

También deben considerarse factores genéticos entre los que se hallan: los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR3 (del inglés *Human Leucocyte Antigens*) que predisponen a la portación nasal de *S. aureus*, los polimorfismos genéticos en genes de receptores de glucocorticoides humanos y los receptores de interleuquina-4 (IL-4) (genotipo (C524T)). Sin embargo, en la mayoría de los adultos jóvenes con forunculosis recidivante no se detecta ninguno de estos factores y el contagio endógeno es más frecuente que el exógeno. Debe tenerse en cuenta, que aproximadamente el 30 % de los adultos están colonizados por *S. aureus*; con mayor frecuencia en la mucosa nasal.⁽³⁾

La prevalencia de las infecciones por *S. aureus* no ha sido establecida de forma clara y en menor escala, dentro de ellas para la forunculosis recidivante. Los datos de las infecciones por SAMR en países sudamericanos son escasos, la más alta reportada en la región es de un 88 % en Argentina y las más bajas en Brasil, con 4,5 % a 8,6 % y Bolivia, con 1,5 % de casos reportados.⁽⁴⁾ Se estima que la prevalencia en España se sitúa entre el uno y el dos por ciento, a expensas de las cepas habituales de *S. aureus*, aunque también se han encontrado otras cepas con mayor nivel de resistencia.⁽²⁾ Reportes en los Estados Unidos, hablan de una incidencia de 600 por cada 100 000, superior a 1,5 millones de pacientes cada año. De ellos, más de 80 000 presentan formas invasivas de infección y muere el 15 %, alrededor de 12 000 individuos. En este sentido, las complicaciones y la mortalidad publicada se asocian al estado comprometido del hospedero más que a la virulencia del microorganismo.^(5, 6)

En el suroeste de Estados Unidos, donde la prevalencia es superior a la encontrada en el resto de la unión, se describen valores de 20,7 % en los niños mayores de cinco años y 30,2 % en los mayores de 18 años.⁽⁷⁾

En Cuba, se reportan algunos trabajos sobre las infecciones por *S. aureus* y la forunculosis múltiple recidivante. Entre estos se citan los realizados en la provincia La Habana, en el hospital pediátrico de San Miguel del Padrón, en el periodo comprendido de enero del 2015 a enero del 2017;⁽⁸⁾ en Pinar del Río, en 2011⁽⁹⁾ y en el hospital general docente «Dr. Ernesto Guevara de la Serna», de Las Tunas, en el período entre junio de 2014 a enero de 2017.⁽¹⁰⁾ En general, son series de pacientes en las que se han evaluado los factores de riesgo y el comportamiento de las infecciones en relación con aspectos clínicos y terapéuticos de manera descriptiva. En ninguno de ellos, se refiere la prevalencia de las infecciones recurrente por *S. aureus* en población, lo cual es una limitación para nuestros análisis.

En Villa Clara se han realizado varios estudios: en el 2003 se publicó un trabajo descriptivo en 41 niños portadores de forunculosis que asistieron a las consultas de inmunología, donde se evaluaron factores predisponentes, variables clínicas, microbiológicas y de laboratorio.⁽¹¹⁾ En el 2021, se estudió el comportamiento del proteinograma sérico en portadores de forunculosis recidivante⁽¹²⁾ y en el 2022, se estudiaron las subclases de IgG como predictores de patrones de respuesta

inmune en los enfermos de forunculosis recidivante, en este trabajo se incluyó el estudio de la IgE y el vínculo de la atopia como un factor predisponente de importancia en la enfermedad. En nuestro territorio, la prevalencia de estas infecciones no ha sido establecida en población pediátrica, ni en poblaciones de adultos.⁽¹³⁾

El *S. aureus* pertenece a la familia *Micrococcaceae*; es una bacteria aerobia facultativa, tiene perfil mesófilo y morfología de coco grampositivo que en cultivos crece y forma racimos. Es capaz de metabolizar ácidos nucleicos gracias a la producción de enzimas desoxirribonucleasas, por lo que es considerado (DNasa positivo) y el medio más utilizado para su cultivo es Manitol-Sal-Agar. No hidroliza el almidón y es capaz de crecer en presencia de un 40 % de bilis. Soporta tasas elevadas de cloruro sódico, hasta un 15 %. La temperatura óptima de crecimiento va de 35 °C a 40 °C, y el pH óptimo oscila entre 7,0 y 7,5, aunque soporta pH mucho más extremos.⁽¹⁴⁾

Su cromosoma es circular y comprende 2.8-2.9 mega pares de bases (Mbp) de tamaño, con un contenido de citocina de aproximadamente 33 %. Se le agrupa de la siguiente manera: sección XXIV, clase 'Bacilli', orden II '*Lactobacillaceae*', familia VIII, especie 47.⁽¹⁵⁾

El genoma básico contiene genes imprescindibles para la supervivencia, replicación, transcripción del ácido desoxirribonucleico (ADN) y metabolismo. En el genoma accesorio se encuentra gran diversidad de genes, muchos codificados en elementos genéticos móviles (EGM), que no son indispensables para el organismo procarionte. Las secuencias de inserción (IS), transposones, bacteriófagos, plásmidos e islas genómicas, le han permitido adaptarse mejor a sus nichos ecológicos y han guiado su historia evolutiva.⁽¹⁶⁾

La familia de estafilococos cuenta con islas de patogenicidad (SAPI), elementos constantes en el cromosoma con un peso de 15-20 kbp, las cuales son genes que codifican para las toxinas y factores de virulencia con capacidad de superantígenos. Se conocen 23 toxinas estafilocócicas que incluyen a las SEA (enterotoxina estafilocócica A) y SEV (enterotoxina estafilocócica V).^(17, 18)

En 1942, Conrad Waddington introdujo el término epigenética o epigenómica que explica como la interacción causal entre los genes y sus productos modifican la expresión fenotípica. Estos son cambios heredables colectivos en el fenotipo,

debido a procesos que ocurren independientemente de la secuencia primaria del ADN y comprenden en lo fundamental la metilación de ADN, la modificación de histonas y otros procesos adicionales como los ácidos ribonucleicos (RNA) no-codificantes, los priones, los efectos de posición cromosómica y los mecanismos (polycomb) de homeostasia celular. Sobre el epigenoma actúan: la dieta, los agentes ambientales que inducen toxicidad crónica o carcinogénesis, el efecto de agentes externos como los virus y las bacterias, donde obviamente se incluye la infección por *S. aureus*. De este modo, pueden influir sobre la cromatina fetal e incrementar la incidencia de enfermedades en la adultez.⁽¹⁹⁾

Otros factores de riesgo reportados con un probable mecanismo epigenético incluyen el estrés, los hábitos tóxicos, la exposición al sol, la malnutrición, los trastornos hormonales y algunas enfermedades crónicas.⁽²⁰⁾

La susceptibilidad genética a las infecciones muestra, que los diferentes componentes genéticos juegan un papel importante en la determinación diferencial de la susceptibilidad a las principales enfermedades infecciosas de los humanos. La genética epidemiológica y los estudios de gemelos, proporcionan evidencia significativa con respecto a la variación genética en las poblaciones humanas porque contribuye a la susceptibilidad a dichas enfermedades. La genética humana de las enfermedades infecciosas ha postulado, que un raro grupo de inmunodeficiencias primarias confiere vulnerabilidad a múltiples enfermedades infecciosas (un gen, múltiples infecciones), mientras, las enfermedades infecciosas comunes están asociadas con la herencia poligénica de múltiples genes de susceptibilidad (una infección, múltiples genes). Simultáneamente, se ha determinado en varias infecciones comunes, la herencia de un gen principal de susceptibilidad, al menos en algunas poblaciones. Este nuevo paradigma (un gen, una infección) desdibuja la distinción entre la genética mendeliana basada en pacientes y la genética de enfermedades complejas basadas en estudios de población, que determina una nueva forma de abordaje conceptual, para explorar las bases moleculares de la genética de enfermedades infecciosas en los humanos.⁽²¹⁾

El inflamasoma ha suscitado recientemente gran interés entre los diversos mecanismos de respuesta inmune a las infecciones. Esta estructura está conformada por una plataforma de multiproteínas citosólicas que permite la

activación de las caspasas, lo cual conduce a una poderosa respuesta inflamatoria que puede activarse por depósito de cantidades excesivas de los macrófagos, los ácidos grasos libres y los lípidos en el tejido adiposo en el síndrome metabólico asociado a obesidad y a diabetes tipo 2. En todas estas situaciones, la activación del inflamasoma lleva a la producción de interleuquinas (IL) como la IL-1 e inflamación ante la presencia de los agentes infecciosos. La activación del inflamasoma es crucial para la defensa del hospedero frente a los patógenos, pero además juega un papel importante en la patogénesis de sustancias endógenas en los tejidos. Estas sustancias incluyen cristales de colesterol dentro de varias enfermedades inflamatorias.⁽²⁰⁾

Fundamentación metodológica de la investigación

El estudio se desarrolló en la provincia de Villa Clara, ubicada en la región central de Cuba, con una población aproximada de 782 497 habitantes, en el periodo entre 2019 y 2022.⁽²²⁾

Se efectuó una investigación de carácter complejo mediante un estudio analítico de casos y controles; con diseño de estrategia familiar a través de la reconstrucción de dos cohortes, una formada por todos los familiares de los casos y la otra por todos los familiares de los controles y además incluye un estudio descriptivo para variables analíticas cuantitativas en individuos de 3 a 11 años. El campo de acción corresponde con los estudios que evalúan bases genéticas y ambientales para la susceptibilidad a las infecciones humanas.

El objeto de estudio fue la forunculosis recidivante y los sujetos de estudio seleccionados incluyeron individuos enfermos que se encontraban en diferentes etapas del desarrollo humano, entre los 3 y 74 años, e individuos adultos sanos sin antecedente personal de forunculosis reconocida en ninguna ocasión, con diferente estatus de consanguinidad y convivencia con el caso, considerados como controles.⁽²³⁾

Se incluyeron en la investigación, todos los individuos sin distinción de edad referidos a consultas de inmunología de cinco municipios que se atienden en tres policlínicos de la provincia de Villa Clara, que cumplieron los criterios de inclusión. A todos se les aplicó un cuestionario, y se confeccionaron microhistoria clínica y epidemiológica que contiene las variables estudiadas en cada etapa (anexo 1) y se les solicitó consentimiento informado (anexo 2). A los mayores de 12 años se les

aplicó un instrumento para evaluar estrés mediante una escala de valores (anexo 3).^(24,25) El cuestionario aplicado con el objetivo de obtener la información primaria de la investigación fue validado por las respuestas de nueve expertos, con un promedio de 20 años de experiencia profesional, a una encuesta que definió las variables con potencial predictor a través de la prueba de homogeneidad.⁽²⁶⁾ (Anexo 4)

En el estudio caso control, los análisis de las variables epigenéticas generales, nutricionales y de agregación familiar, se efectuaron para dos grupos separados, uno conformado por la muestra de 30 sujetos entre 3 y 17 años, y otro correspondiente a 102 individuos de 18 años y más comparados respecto a los 43 controles. El IMC se analizó en los 102 casos de 18 años y más respecto al grupo control.⁽²⁷⁾ En los fenotipos de los grupos sanguíneos ABO y Rh se procesaron 132 individuos sin distinción de edad respecto a 43 controles.

Como parte del estudio analítico de las variables de caracterización de la respuesta inmune (índices inflamatorios, inmunoglobulinas, inmunoquímicas e inmunohematológicas) y concentración de oligoelementos se efectuó un solo análisis, con un total de 120 casos de 12 años y más que incluyeron los 102 individuos de 18 años y más y 18 casos entre 12 y 17 años, respecto a los 43 controles.

La investigación incluyó además un estudio descriptivo de tipo cuantitativo de variables con determinaciones analíticas de laboratorios solo para 12 casos de 3 a 11 años, al no utilizar controles de edad pediátrica en la investigación por razones bioéticas. Las variables que se incluyeron fueron: concentraciones de oligoelementos, índices inflamatorios, las variables analíticas de laboratorio inmunohematológicas, inmunoquímicas e inmunoglobulinas. También se hicieron análisis descriptivo del índice de masa corporal (IMC) para cuatro grupos, conformados por individuos de 3 a 11 años y de 12 a 17 años, separados por sexos. Se realizó una caracterización de cada variable dentro de su propio grupo de casos con el empleo de estadísticos descriptivos.

Las variables de estudio incluyeron un total de ocho grupos, que comprenden: 22 subgrupos y 92 variables individuales. Se obtuvieron los datos primarios de ellas y se procesaron según la naturaleza de la variable mediante el programa SPSS Inc.

(del inglés, *Statistic Package for the Social Science*) versión 20 para Windows y EPI-INFO versión 7.

En las variables clínicas se incluyeron: formas de presentación, de susceptibilidad individual a la infección y microbiológicas. Las variables epidemiológicas fueron cuatro de naturaleza general.

El análisis de las variables epigenéticas generales contempló: exposiciones ambientales, antecedentes de enfermedades crónicas, hábitos tóxicos, estrés medido por una escala de valores. Las variables epigenéticas nutricionales incluyeron los alimentos de riesgo consumidos en exceso y alimentos protectores consumidos en defecto, obtenidas a partir de las respuestas dadas al cuestionario por los propios casos de 18 años y más y por los progenitores en los casos entre 3 y 17 años. Se efectuaron determinaciones analíticas de las concentraciones séricas de cuatro oligoelementos: cinc, cobre, calcio y magnesio.

El IMC fue medido por la fórmula habitual, pero se evaluó para distintos grupos de edad: dos grupos entre 3 y 11, dos grupos entre 12 y 17 años, y un grupo de 18 años y más. Para los cuatro grupos de edad hasta 17 años, se hizo una caracterización descriptiva y se consideraron los sexos por separado.⁽²⁷⁾

A través de la obtención del árbol genealógico a la familia de casos y controles, se conformaron las cohortes de todos sus familiares, lo que permitió considerar diferentes antecedentes genéticos y establecer agregación familiar verdadera, por grado de parentesco por consanguinidad y para parientes consanguíneos específicos. La existencia de agregación familiar se hizo mediante el empleo de dos criterios de epidemiología genética, basados en los estudios que emplean la estrategia familiar.⁽²⁸⁾

Para la evaluación de la susceptibilidad genética se emplearon tres procedimientos que utilizan el cálculo de los riesgos basados en la prevalencia de la forunculosis entre tipos específicos de parientes consanguíneos. Mediante el empleo de varios procedimientos de epidemiología genética se determinó la agregación familiar no verdadera o pseudoagregación familiar destinada a la evaluación indirecta de la susceptibilidad ambiental.

Se determinaron los grupos sanguíneos ABO y Rh de la manera habitual, se comparó la frecuencia de los distintos fenotipos entre casos y controles y se realizó un análisis de asociación genética del grupo ABO a la forunculosis recidivante.

La caracterización de la respuesta inmune se basó en la evaluación de variables analíticas obtenidas a través de determinaciones de laboratorio, las que se agruparon en índices de inflamación, inmunohematológicas, inmunoquímicas, y concentraciones séricas de inmunoglobulinas.

Las muestras biológicas (sangre, suero y secreciones de lesiones para cultivos) fueron procesadas según las marchas técnicas pautadas en los manuales de organización y procedimiento del laboratorio, acorde a la técnica empleada.

Para evaluar la asociación de factores de riesgo en variables epigenéticas generales y nutricionales, y variables genéticas, se realizó un estudio analítico de asociación con diseño caso control. Se aplicó la prueba de independencia de chi-cuadrado, mediante análisis bivariados y análisis multivariados de regresión logística con las variables epigenéticas de interés.

En las variables de respuesta inmune se utilizó estadística descriptiva, inferencial y se hicieron análisis de correlación bivariados entre ellas y con algunas variables epigenéticas.

Para todas las pruebas de hipótesis se prefijó un valor de significación alfa de 0,05 para la toma de la decisión estadística.

En la figura 1 aparece el flujograma con los principales pasos que se siguieron para la realización de la presente investigación.

Novedad. Es el primer estudio en el cual se emplean los índices inflamatorios para evaluar dicho proceso en una enfermedad como es la forunculosis recidivante.

A través del cuestionario aplicado se indagó por los alimentos aconsejables consumidos en defecto (verduras, frutas, cereales, pescado, vísceras, semillas y vino de mesa) y alimentos perjudiciales consumidos en exceso (carbohidratos, grasas, lácteos, huevo, carne roja), lo que constituye un conocimiento inicial del que no se disponía de información confiable sobre su relación con la enfermedad. Esto facilitará proyectar investigaciones futuras y trazar pautas en el manejo de la enfermedad.

En Villa Clara y en el país, es el primer trabajo que realiza un análisis de agregación familiar sobre la susceptibilidad genética a la forunculosis recidivante y sobre la pseudoagregación familiar, para estudiar susceptibilidad ambiental en la enfermedad.

El estudio de los índices inflamatorios y de las correlaciones entre variables aporta elementos novedosos a la caracterización de la respuesta inmune en la forunculosis recidivante.

Aporte metodológico. Los análisis de la pseudoagregación familiar, mediante cuatro criterios diferentes, con la utilización en algunos de éstos de la prevalencia en parientes legales y en otros de diferentes tipos de individuos controles según el componente de consanguinidad con el caso y la convivencia en el hogar, constituyeron un procedimiento, del que no existen evidencias de su empleo previo en nuestro contexto. El mismo puede ser utilizado en investigaciones sobre otras infecciones humanas y enfermedades complejas para la evaluación indirecta de susceptibilidad ambiental.

Aporte teórico. Elementos de posible causalidad encontrados en los análisis de asociación de la contribución de variables epigenéticas generales a la forunculosis recidivante. Entre ellos: los antecedentes de determinadas enfermedades que implican a mecanismos de respuesta inmune tipo atopia que se complementan con la caracterización de la respuesta inmune, a través de los resultados de variables inmunohematológicas como la IgE; estas son evidencias de predominio de patrón de respuesta inmune humoral de tipo Th 2.

Se aportaron evidencias iniciales de la posible influencia de variables nutricionales donde se invocan mecanismos epigenéticos para la adquisición de susceptibilidad o resistencia a la infección por *S. aureus*, referentes a alimentos aconsejables consumidos en defecto y alimentos perjudiciales consumidos en exceso, reconocidos y referidos por los propios padres de los casos menores de 17 años, como evidencias indirectas de su papel en el desarrollo de la enfermedad.

Los hallazgos de agregación familiar verdadera en parientes de diferente grado de consanguinidad y de pseudoagregación familiar entre parientes de controles convivientes, y en parejas de cónyuges constituyen un aporte al conocimiento del papel conjunto y diferencial de la herencia y el ambiente en la susceptibilidad / resistencia a esta infección, conocimiento teórico éste del que no se disponía de evidencias previas en nuestro contexto, que además son muy escasas a nivel internacional.

Aporte social. Su contribución a un mejor conocimiento de la enfermedad, sus causas y patrones inmunológicos, que conduce a un mejoramiento de la atención

médica y la resolutiveidad del tratamiento para la forunculosis recidivante, lo que disminuye la carga psicológica individual y familiar que se asocia a esta enfermedad.

Aporte económico. Derivado de la disminución de gastos en salud, es previsible un mejoramiento en el diagnóstico, el tratamiento y la profilaxis lo que contribuiría a incrementar la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares, además de manera indirecta contribuiría a la disminución del consumo innecesario de antibióticos, y evitar el desarrollo de resistencia antimicrobiana, que conlleva costos de salud adicionales para los individuos y el sistema de salud.

Situación problemática

Existe una elevada prevalencia de la enfermedad en nuestro contexto y una importante repercusión en el cuadro de salud que implica a varias especialidades (Dermatología, Alergia, Pediatría, Medicina general integral), en la atención primaria de salud y otras como (Medicina interna, Cirugía, Medicina intensiva) en el nivel secundario.

Aun, cuando no se dispone de estadísticas al respecto, la especialidad de Inmunología atiende un volumen importante de casos, tanto en atención primaria como secundaria y se ha podido constatar que:

-La evolución de las personas con la infección es muy diversa, desde aquellos que resuelven en dos semanas hasta los que se someten a cuadros recidivantes de años de duración o presentan complicaciones serias. La frecuencia de enfermos con cuadros recidivantes de larga duración es alta.

-Existen importantes diferencias en los tratamientos y el manejo de la infección que llevan a cabo otros especialistas del sistema de salud y casi generalizado desconocimiento de las posibilidades e importancia de la dieta, los aspectos psicológicos, el control del estrés y de las enfermedades crónicas para combatir la infección.

Problema científico

No existen suficientes evidencias científicas en nuestro contexto sobre las influencias epigenéticas, la susceptibilidad de base genética y las características de la respuesta inmune en individuos con forunculosis recidivante.

Hipótesis de investigación

Es posible encontrar evidencias de la influencia de factores epigenéticos y genéticos, así como caracterizar la respuesta inmune que propicia la susceptibilidad en individuos con forunculosis recidivante.

Objetivos

General:

Caracterizar las influencias epigenéticas, la susceptibilidad de base genética y la respuesta inmune en individuos afectados por forunculosis recidivante en cinco municipios de Villa Clara.

Específicos:

1. Definir la frecuencia y el riesgo de variables epigenéticas en la susceptibilidad a las infecciones mediadas por factores ambientales y nutricionales en diversas etapas del ciclo vital.
2. Identificar la existencia de agregación familiar verdadera y pseudoagregación familiar como expresión de la susceptibilidad genética y ambiental en la forunculosis recidivante.
3. Estimar la susceptibilidad individual en relación con la respuesta inmune en la forunculosis recidivante en la población de estudio.

Consideraciones bioéticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité científico y comité de ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB) de la Universidad Médica de Villa Clara; se tuvieron en cuenta los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas en humanos.⁽²⁹⁾

El objetivo del estudio, la aplicación del instrumento (cuestionario, anexo 1), la obtención de muestras biológicas y las acciones de carácter bioético fueron abordados mediante el consentimiento informado, por escrito, de los pacientes, o de los padres. (Anexo 2)

Se tuvo en cuenta el principio ético de autonomía e independencia, que especifica los derechos de las personas que se someten a la investigación, el carácter voluntario de la misma y la estricta confidencialidad de los resultados. Los individuos con necesidades de salud recibieron la atención médica correspondiente. En base a los principios éticos, no se seleccionaron niños como controles.

Volumen y estructura de la tesis

La tesis se presenta en un volumen único estructurado en cuatro capítulos. Capítulo uno, sobre el marco teórico relacionado con *S. aureus*, la forunculosis recidivante y los aspectos epigenéticos, genéticos e inmunológicos que conforman el estado de la información existente y los diferentes estudios que han permitido llegar a ella.

Los capítulos de resultados presentan una breve introducción, objetivos parciales, diseño metodológico, resultados, discusión y conclusiones parciales. En el capítulo dos sobre características clínicas y factores epigenéticos en la forunculosis recidivante, se estudian variables clínicas, epigenéticas generales, nutricionales, IMC, oligoelementos y correlaciones de variables epigenéticas. El capítulo tres sobre susceptibilidad genética y ambiental a la forunculosis recidivante, se analiza la agregación familiar verdadera y la pseudoagregación y la frecuencia de grupos sanguíneo ABO y Rh en relación con la enfermedad. Por último, el capítulo cuatro susceptibilidad individual en relación con la respuesta inmune ante la forunculosis recidivante en la muestra estudiada, presenta los resultados de las variables inmunohematológicas e inmunoquímicas, las inmunoglobulinas y los índices de inflamación inmune. Se analizan correlaciones entre variables de diferentes tipos.

La tesis consta, además, de conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas, producción científica del autor sobre el tema y anexos.

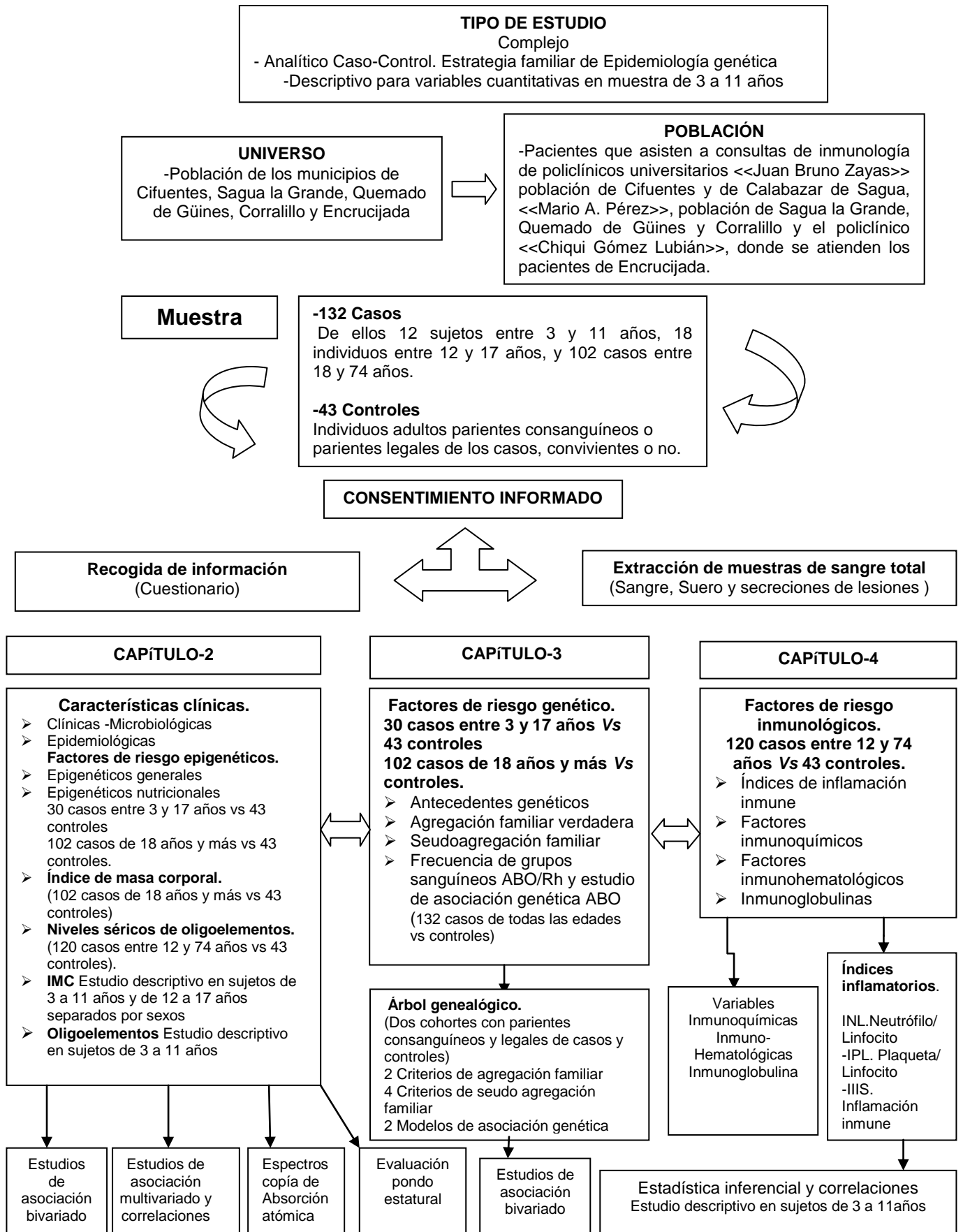


Figura 1: Flujo de la investigación.

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

1.1 Aspectos históricos y generales de la infección por *Staphylococcus aureus*

La infección estafilocócica es conocida desde la antigüedad. El *S. aureus* fue identificado por primera vez en 1880 por el cirujano Alexander Ogston, quien lo consideró como agente causal de la mayoría de los abscesos de partes blandas. En 1884, Friederich Julius Rosembach acuñó su nombre binomial procedente de los términos griegos *staphyle* (racimo), *kokkus* (frutilla, uva) y *aureus* (dorado).⁽¹⁴⁾

1.2 Epidemiología de la infección por *Staphylococcus aureus*

Es la más común de todas las infecciones bacterianas de la piel en humanos. Más del 90 % de los adultos con dermatitis atópica, y entre el 30 y 50 % de los adultos sanos, portan colonias en fosas nasales y piel en algún momento de la vida, el 20 % portan colonias de manera persistente. Se pueden encontrar títulos de anticuerpos IgG contra los antígenos de *S. aureus* en toda la población. Las proporciones de carga antigénica difieren, sobre la base de: la etnicidad, el género, la edad, las estaciones climáticas y la ubicación geográfica. Se presentan con mayor intensidad en el verano y menor en el invierno.^(30, 31)

1.3 Repercusión sobre la salud y calidad de vida

Esta enfermedad infecciosa tiene doble efecto, uno sobre la salud física por ser particularmente fulminante en personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana, en los diabéticos y en los pacientes que llevan tratamiento inmunosupresor. También, en los pacientes con daño estructural de piel y con dermatitis atópica, son comunes los furúnculos recurrentes y severos.⁽³²⁾ El otro efecto es sobre la salud psicológica de familias completas en muchos países.⁽³³⁾

1.4 Formas clínicas, importancia de la enfermedad para los sistemas de salud

Las formas invasivas meticillin resistente (SAMR), en Estados Unidos causan una elevada mortalidad (cerca del 20 %) para cualquier agente infeccioso; del total de casos, el 78 % ocurre en pacientes ambulatorios o dentro de la comunidad, lo cual eleva la proporción de mortalidad en este nivel a un diez por ciento.⁽³⁰⁾

La variante más severa, que puede causar *S. aureus*, es el síndrome de choque (*shock*, en inglés) tóxico que se activa por superantígenos. Cuando un superantígeno logra activar de manera no clonal, al 20 % de todas las células T en el cuerpo humano, se genera la tormenta de citoquinas que lleva al síndrome de *shock* tóxico.⁽³⁴⁾

1.4.1 Forunculosis recidivante

La forunculosis recidivante o recurrente puede considerarse como la aparición secuencial de varios forúnculos en un período de meses o incluso años en un mismo paciente.⁽²⁾ Este proceso afecta a niños, adolescentes y adultos; es más común en adolescentes jóvenes. Se sitúa, sobre todo, en las zonas de roce como el dorso, espalda, muslos y glúteos. Las narinas y el perineo son zonas propensas a la infección; estas bacterias se acumulan, preferentemente, en las cavidades nasales 35 %, región inguinal 20 %, axilas (cinco a diez por ciento), ombligo y manos 13 %. En personas con dermatitis atópica, fue hallado en las narinas y en los espacios subungueales distales, con una frecuencia cinco a 10 veces mayor que en los individuos normales. En estos pacientes, la fricción, los defectos en la quimiotaxis y los niveles séricos elevados de inmunoglobulina E pueden favorecer la aparición de las lesiones.^(5, 35)

La irritación y la manipulación de los forúnculos favorecen una bacteriemia o una septicemia por *S. aureus*. Aproximadamente, el 20 % de los pacientes con forúnculos presentan una o más recidivas durante el año siguiente y cierto número presenta forunculosis recidivante crónica durante meses o años.⁽⁵⁾

1.4.2 Desarrollo de resistencia antibiótica

La aparición de cepas SAMR fue descrita inicialmente en 1960. Actualmente, la meticilina no se utiliza, fue reemplazada por la oxacilina por ser más estable, por lo que el término correcto es *S. aureus* resistente a oxacilina (ORSA, del inglés *Oxacillin Resistant S. aureus*); debido a su rol histórico, la sigla (SAMR) aún es utilizada.⁽³⁶⁾

En 1928, la penicilina era efectiva en el tratamiento de infecciones por estafilococos, pero en 1946, la frecuencia de resistencia por betalactamasas para este antibiótico ya era de 60 %.⁽³⁷⁾ Se evidenció, que el uso inadecuado de antibióticos puede causar una presión selectiva sobre las cepas patógenas, lo que las hace más resistentes.⁽³⁸⁾ El mecanismo de resistencia a meticilina fue descubierto en 1981 con la identificación de alteraciones en la afinidad de las PBPs (proteínas unidoras de penicilinas) para unirse al antibiótico.⁽¹⁴⁾

1.5 Mecanismos epigenéticos frente a la infección por *Staphylococcus aureus*

1.5.1 Mecanismos generales de control epigenético

La metilación del DNA parece ser un proceso central en los mecanismos epigenéticos. Este se lleva a cabo mediante la transferencia de un grupo *methyl de S-adenosylmethionine* (SAM) a la posición 5 de citosina en cierto dinucleótido citosina fosfo guanina (CpG). Es catalizada por ADN *methyltransferasa* (DNMTs). La mayor metilación de la región reguladora de un gen se relaciona con una disminución de su actividad génica y viceversa, aunque hay notables excepciones en este dogma. En general, la activación de la expresión de genes está relacionada con acetilación y fosforilación de histonas, la inhibición de la expresión génica relacionada con la deacetilación de histonas, la biotinilación y la sumoilación (modificación dinámica y reversible en la replicación y reparación del ADN), proceso análogo a la ubiquitinación. Las alteraciones epigenéticas ya han sido incorporadas como elementos valiosos en la posible identificación de biomarcadores, además, debido a su naturaleza reversible, pueden constituirse en factores de mejoría de síntomas si se utilizaran con enfoques terapéuticos.^(20, 21)

Se ha observado, que las bacterias entran al núcleo y allí pueden causar modificación de la estructura de la cromatina, con metilación del ADN en islotes CpG, producen silenciamiento monoalélico y modifican el remodelado de la cromatina, lo que altera la actividad transcripcional de genes de respuesta inflamatoria.⁽³⁹⁾

Los individuos con desnutrición proteica calórica tienen alterada la actividad de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y los macrófagos; en ellos, el número de células es normal pero la afectación se produce en la función (su actividad oxidativa). La

actividad fagocítica del neutrófilo se puede afectar por deficiencia de vitamina B6, B12, C, D, hierro, cobre, selenio y vitamina E.⁽⁵⁾

Múltiples micronutrientes desempeñan un rol vital en el apoyo de todos los aspectos de la respuesta inmune y por lo tanto, su ingesta y estado deben considerarse en el contexto de la susceptibilidad a la infección. El selenio y el cinc apoyan la actividad de muchas células del sistema inmunológico y ayudan a controlar el estrés oxidativo y la inflamación. Algunas células inmunitarias (células dendríticas, macrófagos) pueden producir la forma activa de la vitamina D, que promueve la producción de proteínas antimicrobianas como la catelicidinas. La respuesta inflamatoria cierra la brecha entre la inmunidad innata y la adaptativa, y está regulada por las vitaminas A, C, E y B6, así como por el hierro, el cinc y el cobre.^(40, 41)

El cinc es un metal pesado esencial para la fisiología celular, imprescindible en algunos procesos básicos para la vida como la respiración celular, la replicación del ADN y el ARN, la señalización intracelular y la síntesis proteica. Aunque este elemento es tóxico en concentraciones elevadas, la regulación de los niveles de cinc intracelular (homeostasis) es considerada una maquinaria finamente controlada. El cinc se une al factor de transcripción Zur (*Zinc uptake regulator*) y favorece su unión al ADN (a la región promotora de los genes regulados); como resultado de esta unión, queda interrumpida la transcripción y, por tanto, «la expresión génica». En presencia de cinc, los genes regulados por Zur se encuentran silenciados. «En cambio, en ausencia de cinc, el factor Zur no puede unirse al ADN y los genes regulados por este factor de transcripción pasan a expresarse».⁽⁴²⁾ La deficiencia de cinc es frecuente en la práctica diaria, a pesar de ser fundamental para el funcionamiento de más de 200 enzimas diferentes.

Las implicaciones de gran alcance del funcionamiento inmunitario relacionado con el estrés, hacen de este un tema intrigante e importante a fin de una mejor comprensión de estudios futuros.⁽⁴³⁾ La primera referencia científica al estrés se remonta a los trabajos de Walter B. Cannon en 1911, cuando describió la «lucha o huida» como mecanismo de respuesta del organismo ante una situación percibida como peligrosa, al ser capaz de estimular la liberación de catecolaminas.⁽⁴⁴⁾

La principal acción del estrés sobre la inmunidad, es la inmunosupresión a través de los glucocorticoides que causan atrofia del timo e impiden la formación de nuevos linfocitos T (responsables de coordinar la respuesta inmune celular). El estrés crónico

y a largo plazo conduce a niveles persistentemente altos de cortisol y corticosteroides. De esta manera, el individuo se hace vulnerable y aumenta su probabilidad a contraer enfermedades infecciosas.⁽⁴³⁾

Las células de los sistemas nerviosos, endocrino e inmune, pueden sintetizar neurotransmisores, hormonas y citocinas, así como sus respectivos receptores. Las interacciones bidireccionales entre los sistemas inmune y neuroendocrino tienen influencias sobre los efectos que causan agonistas dopaminérgicos moleculares; estos llevan a la activación de elementos del sistema inmune cutáneo como los queratinocitos y los macrófagos al participar activamente en los procesos inflamatorios en respuesta a la agresión por patógenos como *S. aureus*.⁽⁴⁵⁾

La respuesta al estrés se da a tres niveles: fisiológico (taquicardia, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperglucemia, asma bronquial o síndrome de hiperventilación, sequedad de boca, aumento del colesterol, diuresis), cognitivo (dificultades de atención y concentración, irritabilidad, olvidos frecuentes, incapacidad para decidir) y motor (tartamudeo, temblores, contracturas musculares, tics, predisposición a accidentes). Se presentan otras alteraciones como, inestabilidad intestinal, problemas dermatológicos y sexuales, y los desequilibrios psicopatológicos, entre ellos: trastornos de personalidad, fobias, miedos, consumo de drogas, adicciones, trastornos del estrés postraumático, conductas obsesivas y compulsivas, estados ansiosos o cambios en el patrón del sueño.⁽⁴⁶⁾

1.6 Susceptibilidad individual de base genética frente a la infección

El análisis de las bases genéticas de la susceptibilidad a las principales enfermedades infecciosas es considerado potencialmente, el área más difícil y antigua en la genética de las enfermedades complejas, iniciada hace más de 60 años. No solamente, porque son enfermedades altamente poligénicas, con componentes genéticos importantes, sino, por la existencia de una alta heterogeneidad interpoblacional que impone limitaciones a la selección de las muestras para los estudios. En todos los casos, se requiere de factores ambientales esenciales en permanente interacción con el propio genoma. No obstante, se ha realizado un progreso importante para desenmarañar la compleja interrelación entre los genes del hospedero y de los microorganismos, que dan como resultado, la sorprendente variación interindividual de la susceptibilidad.

Los últimos descubrimientos en el campo de la Biología aportan signos de progreso para el manejo de pacientes individuales.⁽⁴⁷⁾

1.6.1 Evidencias de susceptibilidad genética aportadas por la epidemiología genética y los estudios familiares

Sorensen *et al* investigaron las causas de muerte prematura (neoplasias, enfermedad vascular e infección) en una larga nómina de sujetos adoptados por otras familias y se compararon con las causas de muerte de los padres adoptivos y naturales. Desde la publicación de este trabajo, se ha determinado la influencia de la herencia en el pronóstico de numerosos procesos infecciosos.⁽⁴⁸⁾ El papel determinante de la herencia en el pronóstico de las infecciones ha sido evaluado en estudios de gemelos. Estos estudios han sido ampliamente utilizados para esclarecer la etiología de enfermedades complejas.⁽⁴⁹⁾

Los primeros conglomerados de familias con infección cutánea recurrente por *S. aureus*, fueron publicados por Zimakoff *et al* en 1988, lo que aportó importantes evidencias confirmatorias, de que la agregación familiar verdadera establecía criterios suficientes para plantear la existencia de susceptibilidad genética en la forunculosis recidivante.⁽³³⁾

Los avances en el descifrado del genoma humano han permitido avances en los estudios genéticos de susceptibilidad a enfermedades complejas y más insólitas aun en enfermedades completamente ambientales, como las infecciones. Ello ha permitido establecer polimorfismos genéticos con posibles asociaciones a infecciones específicas y para ello, el estudio de genes candidatos ha sido de valor insustituible.⁽⁵⁰⁾

La respuesta a los agentes infecciosos es un proceso que requiere la intervención del sistema inmunitario innato y adquirido. Cada uno de los pasos que componen la reacción inmunitaria pueden estar afectados por polimorfismos genéticos (PG), los cuales otorgarán al individuo una mayor o menor susceptibilidad y determinarán finalmente, el pronóstico.⁽⁵¹⁾

1.6.1.1 Polimorfismos genéticos relacionados con la susceptibilidad a la infección por *Staphylococcus aureus*

Ha sido posible estudiar y describir varios polimorfismos en genes que determinan el reconocimiento de los patógenos por el sistema inmune; se encuentran entre los más importantes, los citados y descritos a continuación: la manosa unidoras de lectinas

(MBL del inglés *Mannose Binding Lectin*), los receptores que provocan endocitosis (receptores para FcR- γ) y los receptores de señales intracelulares (TLR del inglés *toll-like receptor*).⁽⁵²⁾

MBL. Es una proteína que se une a las superficies de los microorganismos y endotoxinas, y provocan la activación del complemento y opsonización. Para su máxima eficacia, esta proteína debe tener valores plasmáticos adecuados que pueden verse influidos por un PG situado en la región promotora del gen, consistente en un cambio de G por C en la posición -550 o -22116.⁽⁵³⁾

Receptores para FcR γ . Se unen a la región Fc de las IgG. Dentro de este grupo existe un tipo Fc γ RIIa, el único capaz de unirse a la subclase IgG2. Estos anticuerpos son esenciales contra la defensa de los microorganismos encapsulados. Existe una variación de G a A en el gen de Fc γ RIIa que condiciona el cambio de una histidina por arginina que provoca disminución en la afinidad de la inmunoglobulina por estos microorganismos. Un estudio realizado en Alemania, dio a conocer que el 40 % de la población con color de piel blanca evaluada era homocigota para este genotipo.⁽⁵⁴⁾ Otro estudio reveló, que los polimorfismos en los receptores gamma Fc podrían estar involucrados en la protección contra otras enfermedades infecciosas como la malaria, en las poblaciones donde es endémica.⁽⁵⁵⁾

TLR. Se ha observado en animales con mutaciones en el gen del TLR4 que determinan el cambio de prolina por histidina en posición 712 del receptor, y presenta una menor intensidad de respuesta ante el lipopolisacárido (LPS). Lorenz *et al* analizaron las mutaciones Asp299Gly y Thr399Ile del TLR4 en 91 pacientes con *shock* séptico en humanos; la mutación Asp299Gly se asoció a una mayor frecuencia de infección por gramnegativos, *shock* séptico y mayor mortalidad en pacientes homocigotos.⁽⁵⁶⁾ En otro estudio, estos mismos autores fueron capaces de identificar un PG en el gen del TLR2 (Arg753Gln) que condiciona una mayor susceptibilidad a la infección estafilocócica.⁽⁵⁷⁾

También se ha identificado un receptor capaz de unirse a lipopolisacáridos, peptidoglicanos y ácidos lipoteicoico bacterianos: el CD14. Este se expresa fundamentalmente en los macrófagos, monocitos y neutrófilos polimorfo nucleares. Existe una forma soluble (sCD14) cuyos valores se correlacionan con una mayor mortalidad en el choque séptico por bacterias grampositivas y gramnegativas.⁽⁵⁸⁾

Polimorfismo genético en citocinas proinflamatorias:

Factor de necrosis tumoral (TNF del inglés *tumor necrosis factor*). El TNF es uno de los mediadores más importantes ante el estímulo infeccioso. Las variaciones genéticas individuales que influyen en la expresión de la actividad del TNF pueden influir en las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la infección y la sepsis. Los genes responsables de la síntesis del TNF- α (caquetsina) y TNF- β (linfotóxina) se sitúan adyacentes a los del sistema HLA III en el cromosoma 6. Existen PG en estos genes asociados con valores plasmáticos más elevados de TNF. En el caso del TNF- α , el PG más estudiado es el cambio en la posición -308 de guanina (TNF- α 1) por adenina en (TNF- α 2). También se ha identificado el mismo cambio de bases en la posición -238. En el TNF- β puede existir un cambio de guanina (TNF- β 1) por una adenina (TNF- β 2) en el primer intrón (posición 1069). En los pacientes homocigotos para el alelo α 2 que desarrollan sepsis, se observan valores más elevados de TNF y a su vez, mayor mortalidad.⁽¹⁵⁾

Interleucina-1. La familia de la IL-1, formada por la IL-1 α , la IL-1 β y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL1ra), desempeña un papel importante en la patogenia de la sepsis. La IL-1ra regula la actividad de la IL-1 α y β a través de una acción antagonista competitiva. La IL-1 α posee 7 alelos: A1- A7 en el intrón 6. La IL-1 β posee dos alelos: B1 y B2. El gen de la IL-1ra en el intrón 2 cuenta con cinco alelos: RN1- RN5. En dos estudios realizados, los pacientes con sepsis tuvieron una frecuencia significativamente superior del alelo RN2, se evidenció un riesgo 6,47 superior de fallecer en los pacientes homocigotos y se asoció con mayor susceptibilidad a la sepsis, tanto en sujetos homo y heterocigotos.^(59, 60)

Interleucina-6. La IL-6 se encuentra elevada durante la sepsis. Existe un PG en la región promotora de este gen (-174 G/C) relacionado con el pronóstico de esta enfermedad. Se ha visto, que este PG no afecta a la incidencia. Sin embargo, los pacientes homocigotos G/G que desarrollaron sepsis, tuvieron porcentajes de supervivencia mayor con respecto al resto de los genotipos. En cualquier caso, no se ha logrado correlacionar los niveles plasmáticos con ningún genotipo.⁽⁶¹⁾

Polimorfismo genético en citocinas antiinflamatorias:

Interleucina-10. Disminuye la función de los macrófagos e indirectamente inhibe la actividad de las células B. Una producción excesiva inhibe la expresión del interferón- γ y retrasa la eliminación de los patógenos intracelulares. Dentro de la región promotora de este gen existen microsatélites con repeticiones CA y SNPs: -1082

(G/A), -819 (C/T) y -562 (C/A). *In vitro*, el PG -1082G se asoció con valores más elevados de esta citocina.⁽⁶²⁾

Coagulación: Durante la sepsis, se activan la coagulación y los sistemas antifibrinolíticos. Se han encontrado concentraciones elevadas del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1). En la región promotora de este gen, existe un PG consistente en la inserción/delección 4G/5G en la posición -675. Los pacientes 4G presentan valores plasmáticos superiores de PAI-1.⁽⁶³⁾

1.6.2 Evidencias de susceptibilidad genética aportadas por los estudios de asociación alélica

En este acápite, se incluyen polimorfismos asociados a la infección por *S. aureus* que no están en la relación de genes candidatos previos; acorde con la metodología seguida en estos casos, se buscaron estos genes sobre la base de las funciones que podrían tener en las diferentes vías y mecanismos de la respuesta inmune frente a la infección por patógenos grampositivos y en específico por *S. aureus*. Hay otros genes que pueden controlar la expresión de los genes anteriores y de esta forma, también podrían convertirse en genes responsables o facilitadores de la susceptibilidad a la infección por *S. aureus*.

La gravedad y la duración de la infección por SAMR varían ampliamente entre los individuos. Los resultados de un estudio desarrollado por Fowler revelaron, que una mutación ubicada en el ADN de la región DNMT3A del cromosoma 2p, se expresó en aproximadamente el 62 % de los pacientes que eliminaron su infección por SAMR, mientras, se expresó en solo el 9% en aquellos que tenían infecciones persistentes. Las variantes de DNMT3A pueden alterar la respuesta del hospedero a la infección a través del aumento de la metilación de genes reguladores clave. «La creciente prevalencia de infecciones por estafilococos resistentes a los antibióticos ha creado una necesidad urgente de comprender mejor quién es más susceptible a estas infecciones difíciles de tratar y por qué».⁽⁶⁴⁾ El mecanismo parece ser una mayor metilación de las regiones reguladoras de genes y de niveles más bajos de IL-10. Se ha encontrado asociación entre genotipos heterocigóticos de la región DNMT3A, relacionados con corto tiempo de resolución de bacteriemia por SAMR.⁽⁶⁵⁾

En los genes de antígenos eritrocitarios, el grupo sanguíneo O, determinado por el alelo del mismo nombre, ha llegado a alcanzar las frecuencias más elevadas entre los alelos del sistema ABO en todos los países del mundo, lo que sugiere que pudiera

haber conferido alguna ventaja selectiva de mucha importancia en el pasado, en el presente o en ambos.⁽⁶⁶⁾

Los antígenos del sistema de grupo sanguíneo ABO (A, B y H) fueron descubiertos en 1901, por Karl Landsteiner, son moléculas de carbohidratos complejos en la superficie extracelular de las células rojas de la sangre. Pero estos antígenos se expresan fuertemente en una gran variedad de células y tejidos humanos.⁽⁶⁷⁾

El significado clínico del sistema ABO se extiende de la transfusión de sangre a una importante participación en el desarrollo de diversas enfermedades que incluyen las infecciosas y no infecciosas.⁽⁶⁸⁾ Se ha reportado riesgo para enfermar de fiebre reumática, el cual es más bajo en los individuos del grupo O y también se ha informado ventaja del grupo O en la respuesta inmune a la sífilis y en la evolución grave de la COVID-19.^(69, 70) En esta enfermedad, estudios recientes han revelado además, que el grupo B ha presentado significación estadística en cuanto al número de complicaciones trombóticas y a las tasas de ingreso en unidades de cuidados intensivos.⁽⁷¹⁾

1.7 Diversidad de mecanismos de defensa frente a la infección por *Staphylococcus aureus*

1.7.1 Primeras líneas de defensa frente a *Staphylococcus aureus*

La piel y otras superficies epiteliales expuestas al medio externo poseen sistemas protectores inespecíficos o innatos, que limitan la entrada de los organismos potencialmente invasivos. La mayoría de las bacterias no son capaces de atravesar la piel intacta, además, los ácidos grasos que produce la piel son tóxicos para muchos microorganismos. De hecho, la patogenicidad de algunas cepas está directamente relacionada con su capacidad para sobrevivir en la piel.⁽⁷²⁾

Otro aspecto debe tenerse en cuenta: la microbiota normal del organismo evita la colonización por microorganismos exógenos. En la piel existen dos tipos principales de *hábitat*: la superficie de la piel y las glándulas sudoríparas y sebáceas. La superficie de la piel es un medio relativamente «hostil» ya que es seca y muy salada, de modo que normalmente solo la pueden colonizar algunas bacterias bien adaptadas: *Micrococcus*, *S. epidermidis*, *S. aureus*.⁽¹⁴⁾ Las infecciones de la piel por agentes bacterianos dependen de los factores que se describen en los subepígrafes siguientes.

1.7.2 La resistencia natural de la piel

La resistencia natural de la piel está determinada por un conjunto de aspectos: estrato córneo intacto, exfoliación cutánea, pH de la superficie de 5.6, grado de humedad, manto lipídico (que tiene potente efecto antimicrobiano) y cierto efecto estimulante sobre el *Propionibacterium*, el cual produce ácido propiónico (también posee efecto antimicrobiano). Esta interferencia bacteriana es el efecto supresor de una cepa o una especie bacteriana sobre la colonización por otras.^(5, 6)

La flora cutánea residente produce bacteriocinas, defensinas y catelicidinas que funcionan como antibióticos. Los queratinocitos liberan β -defensinas 2 y 3, catelicidinas, RNasa 7 y expresan patrones de reconocimientos de receptores (PRRs) como los TLRs y dominios nucleotídicos de unión y oligomerización (NODs del inglés *Nucleotide Oligomerization Domain*), que funcionan como sensores que detectan patrones moleculares del patógeno para iniciar la respuesta inmune cutánea temprana. El sistema inmune a este nivel, produce inmunoglobulinas, IgA e IgG a través del sistema ecrino (secreción en el sudor) y mantiene inmunidad celular, con los linfocitos T, las células de Langerhans y la producción de citocinas.⁽⁷²⁾

1.7.3 Capacidad de defensa del organismo frente a la infección bacteriana

Está dada por la respuesta inflamatoria del hospedero, dependiente de la región anatómica y de la flora presente; estos puede ser: la flora cutánea normal (compuesta por los organismos que viven regularmente en forma inofensiva como comensales en la superficie cutánea y en los folículos y la flora nómada), flora temporal o flora asociada debido a su tendencia de adherirse y multiplicarse en la piel por periodos cortos, lo cual depende de las actividades de la flora residente y las influencias del medio ambiente.⁽⁵⁾

1.7.4 Inmunidad frente a las bacterias

La identificación de condiciones genéticas que predisponen a las infecciones por *S. aureus* revelan nuevas interioridades de la respuesta inmune, con especial relevancia, las de la piel, pues los pacientes que sufren de infecciones cutáneas recurrentes poseen limitaciones con la expresión y función del receptor de IL-1 (IL-1r) y/o señalización de TLRs y como resultado del factor de diferenciación mieloide primario 88 (MyD88), lo cual lleva a la depresión de la respuesta de las células T cooperadoras

(T_h17), como sucede en el síndrome de hiper-IgE (HIES del inglés *Hiper Immunoglobulin E Syndrom*).⁽⁷³⁾

Esta línea de defensa depende del reconocimiento de componentes bacterianos muy frecuentes, sin necesidad de la intervención de los receptores específicos de antígeno de las células B y T, y se sustenta en mecanismos de amplio espectro, muy antiguos filogenéticamente.⁽⁶⁾

1.7.5 Sistema de inmunidad innata, natural o inespecífica

El reclutamiento del neutrófilo al sitio de infección en la piel involucra el reconocimiento del patógeno por patrones de reconocimiento de receptores de la respuesta innata PRRs y el inicio de la respuesta pro inflamatoria. Los PRRs son moléculas que incluyen: receptores en el citosol del tipo NODs; NLRs (*NOD Like Receptors*), RIG-I (*Retinoid-Inducible Gene*) y RLRs (*Receptors Like RIG-I*) por sus siglas en inglés, moléculas secretadas (pentraxinas, colectinas); receptores transmembrana como TLRs y los (CLR del inglés *C- type Lectin Receptor*).

En el contexto de *S. aureus*, NOD1/2 reconocen muramil dipéptidos y el CLR se une a los azúcares presentes en el microorganismo en un proceso calcio dependiente, asociado con otros receptores de superficie que propician la fagocitosis. El TLR2 es considerado el receptor dominante para *S. aureus* y otras bacterias grampositivas, reconoce: ácido teicóico, lipoteicóico y otras lipoproteínas. Frecuentemente, dimeriza con TLR1 o TLR6 y acopla con proteínas adaptadoras (TIRAP del inglés *Toll Interleukin-1 Adapter Protein*), (MyD88 del inglés *Myeloid Differentiation primary response gen*) y proteínas (IRAK-1 y 4 del inglés *Interleukin1 Receptor Associated Kinase 4*), para iniciar eventos de señalización intracelular y activación de dos vías fundamentales: la del factor nuclear kappa B (NF-κB por sus siglas en inglés) y la vía de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs del inglés *Mitogen Activated Protein Kinase*), ambas estimulan la síntesis de citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-12, p70 y quimocinas esenciales en el combate de la infección.⁽³⁰⁾

Hay plasticidad en las señales de TLR2, se describen dos variantes de patrones moleculares de patógenos (PAMPs): una con efecto proinflamatorio y la otra, antiinflamatoria, pues su reconocimiento lo ejecutan células epiteliales, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. El TLR2 en monocitos y macrófagos induce respuesta antiinflamatoria caracterizada por la producción de IL-10. En contraste

TLR2 en células dendríticas induce respuesta T_{h1}/T_{h17} proinflamatoria con la producción de IL-12 y de IL-23. A nivel celular, los neutrófilos son los primeros en ejecutar la eliminación del *S. aureus*, fagocitan la bacteria y utilizan agentes tales como ácido hipocloroso y radicales del oxígeno para destruirla.

Esta actividad induce liberación de ADN dentro de la matriz extracelular que da lugar a las trampas extracelulares de neutrófilo (NETs del inglés *Neutrophil Extracellular Traps*), ellas controlan la diseminación del microbio y refuerzan la citotoxicidad de los agentes antimicrobianos; después de la captación de la bacteria, los neutrófilos sufren un proceso de apoptosis acelerada y son eliminados por los macrófagos. De este proceso resulta el retorno a la homeostasis del tejido inflamado. Sin embargo, en determinadas circunstancias, la patogenicidad de *S. aureus* se refuerza por el ambiente enriquecido en neutrófilos.⁽⁷⁴⁾ Bajo estas condiciones, en algunos pacientes, se puede producir una respuesta inmunológica aberrante con la activación del inflammasoma y la producción exagerada de citocinas denominada «cascada citocínica».⁽⁷⁵⁾

La representación cualitativa y cuantitativa de TLR2, 1, 6 y 10, así como las moléculas accesorias CD14 y CD36 en estas células, determinará el espectro de su respuesta. La capacidad inmunomoduladora de *S. aureus* depende del tipo de célula presentadora. Por ejemplo, en la nariz, los macrófagos son las células presentadoras primarias, mientras que en la piel son más abundantes las células de Langerhans y otras células dendríticas. Esto podría explicar, por qué *S. aureus* normalmente actúa como un comensal en la nariz (es decir, el portador nasal) y es un patógeno en la piel. *S. aureus* puede modular la función y diferenciación de monocitos y macrófagos. En estudios experimentales se ha constatado, que puede atenuar la fagocitosis en macrófagos y polarizar la célula a macrófago M2 con función antiinflamatoria, de manera opuesta a macrófagos M1 proinflamatorios; también, se ha reportado, que puede inducir a las células de T ingenuas a diferenciarse en T_{h17} productoras de IL-10. La inducción de esta interleucina puede facilitar evasión inmune, que es una forma de inmunomodulación; la IL-10 inhibe las respuestas proinflamatorias y establece un ambiente antiinflamatorio. De esta manera, se modula la respuesta celular inmune en el sitio de infección que contribuye a la eliminación del patógeno y así puede llevar a la infección crónica.⁽³⁰⁾

1.7.6 Sistema de inmunidad adquirida, adaptativa o específica

La respuesta adaptativa, requiere una mezcla T_h1 , T_h17 junto con anticuerpos de respuesta humoral. La respuesta T_h1/T_h17 estimula la producción de IL-1 e IL-17A para promover la formación del absceso. La abscesificación es el sello de las infecciones por *S. aureus* y se requiere para la eliminación de bacterias por las vías de la fagocitosis y la explosión oxidativa.⁽³⁰⁾

En el 2008, Renner identificó un polimorfismo dominante en los genes que codifican para el (STAT3 del inglés *Signal Transduction-Activator of Transcription 3*), asociado a infecciones recurrentes por *S. aureus* y a otros patógenos oportunistas. Debido a que STAT3 es clave en la diferenciación de los linfocitos T polarizados a T_h17 , esta condición se asocia con infecciones recurrentes frecuentemente observadas en el síndrome de Job o síndrome de híper IgE. En respuesta a la IL-6, TGF β o IL-23 elaboradas por células presentadoras de antígenos, la quinasa janus activada-2 (JAK-2) fosforila y activa la STAT3. Como consecuencia STAT3 fosforilada (STAT3P) activa el factor de transcripción (ROR γ t del inglés *Retinoid-Related Orphan Receptor*) y por extensión a (ROR γ α). Este evento lleva a la expresión de IL-17 A y otras citoquinas.⁽⁶⁾

El síndrome de Híper-IgE (HIES) resalta la importancia de la respuesta T_h17 en el control de las infecciones por *S. aureus*. En este síndrome, una mutación en los genes de STAT3 resulta en bajos niveles de (ROR γ t), el máximo regulador de linaje de diferenciación T_h17 . Así, estos pacientes muestran defecto en la producción de IL-17A y aumento de la susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus*.⁽³⁰⁾

1.7.7 Índices de inflamación como elementos de caracterización en la respuesta inmune a la infección

En años recientes, han sido evaluados y propuestos varios índices de inflamación basados en las células periféricas. Algunos, como la razón neutrófilo/linfocito (recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos), plaqueta/linfocito (recuento de plaquetas/número absoluto de linfocitos), albúmina/linfocito (índice pronóstico nutricional) y proteína C reactiva, se han estudiado como predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia en cáncer y otras enfermedades inflamatorias.

Probablemente, la razón neutrófilo/linfocito es el índice de inflamación más estudiado en distintas situaciones clínicas. Sin embargo, los índices comentados no han sido

capaces de revelar exhaustivamente el equilibrio/desequilibrio de la inflamación del hospedero y el estado inmunitario, porque poco se sabe del papel de los múltiples marcadores hematológicos e inflamatorios.

En 2014 se creó un nuevo índice, definido como el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), que integró la razón neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, con base en las tres líneas celulares (IIS = plaquetas x neutrófilos/linfocitos). Los ahora llamados índices de inflamación se han estudiado como posibles predictores de pronóstico y seguimiento de respuesta al tratamiento que, comparados con otros marcadores potenciales, tienen la ventaja de tener fácil disponibilidad y reproducibilidad, así como bajo costo.⁽⁷⁶⁾

1.8 Métodos de estudio para evaluar las influencias epigenéticas en forunculosis recidivante

En la actualidad, existen considerables adelantos en los métodos y técnicas de estudios para evaluar las influencias epigenéticas; entre estas, las dirigidas a estudiar la metilación del ADN: los métodos de secuenciación de bisulfito, la metilación específica por PCR del inglés, *Polimerase Chain Reaction* (MSP *Methylation Specific PCR*) y MSP cuantitativa, el uso de enzimas de restricción de metilación sensible, la conversión de bisulfito de sodio, la captura de afinidad con anticuerpos o proteínas que seleccionan las secuencias de ADN metiladas, los mecanismos de metilación de lisina 9 y de histonas H3, la inmunoprecipitación cromática, del inglés, *Chromatic Immunoprecipitation* (ChIP), la conformación y captura cromosómica.⁽⁷⁷⁾ Desde el punto de vista de la epigenética epidemiológica, se realiza evaluación de factores relacionados con la nutrigenómica, la nutrigenética, el estrés y la obesidad.⁽⁷⁸⁾

1.9 Métodos de estudio para la caracterización de la susceptibilidad genética a la infección por *Staphylococcus aureus*

En 1892, William Osler afirmó que, si no fuera por la gran variabilidad entre los individuos, la medicina podía ser considerada una ciencia y no un arte. Indudablemente, factores como la intensidad de la noxa y el estado previo de salud determinan la evolución de la enfermedad. No obstante, existe cada vez, mayor evidencia que indica la importancia del componente genético en la presentación clínica y el pronóstico del paciente. Los rápidos avances de la biología molecular durante los últimos años han permitido que se conozcan con mayor detalle, los

mecanismos moleculares de la enfermedad y la respuesta celular al estrés. La base sobre la que descansa esta respuesta son los genes.⁽⁵⁰⁾

1.9.1 El método del estudio de la historia familiar en la evaluación de susceptibilidad a la infección por *Staphylococcus aureus*

El método del estudio de la historia familiar basado en la confección, análisis y procesamiento de datos aportados por el *pedigrí* o árbol genealógico es un elemento utilísimo en los estudios para definir susceptibilidad individual y familiar a la infección por *S. aureus*; debe responder a estas preguntas: ¿Se agrupa la enfermedad o rasgo en la familia? ¿Cuáles son las causas de la agregación familiar? y ¿Cuál es el modelo de herencia?⁽⁷⁹⁾

El árbol genealógico se construye en Cuba de acuerdo con la metodología de la escuela francesa. La confección del *pedigrí* hasta la cuarta generación, debe permitir una genealogía suficientemente informativa y confiable para llevar a cabo estudios de agregación familiar, heredabilidad y análisis de segregación con certeza suficiente.

1.9.2 Estudios de epidemiología genética en la evaluación de susceptibilidad genética

Estudios de agregación familiar verdadera: Se reconoce como la situación en la cual los individuos enfermos dentro de una familia son más prevalentes que en la población general de la cual provienen; debe descartarse además, la pseudoagregación familiar (exposición ambiental común a factores de riesgo o a herencia cultural de factores de riesgo) muy alta en las enfermedades infecciosas, porque la prevalencia entre los parientes consanguíneos convivientes o no, es mayor que la encontrada entre los parientes legales convivientes, para los que se debe realizar estudios de correlación entre cónyuges.

Si en una enfermedad se demuestra que existe agregación familiar, entonces existen elementos para sospechar que hay base genética; o sea, que existe susceptibilidad genética y solo entonces, se justifica la búsqueda de genes que respaldan esta susceptibilidad.⁽⁸⁰⁾

Los estudios de agregación familiar para la forunculosis recidivante son muy escasos, prácticamente no existen reportes. La agregación familiar para la bacteriemia por *S. aureus* ha sido demostrada en individuos expuestos a hermanos con historia de la enfermedad.⁽⁸¹⁾

1.9.3 Estudios de asociación alélica de polimorfismos genéticos en la evaluación de susceptibilidad

La genética clásica o mendeliana indica, que el genotipo dicta el fenotipo. Sin embargo, cada vez se observa con mayor claridad, que la patogénesis de la mayoría de las enfermedades es el resultado de una interacción compleja entre el genotipo, el medio en que vivimos y la naturaleza de cualquier proceso que inicia el daño celular, tisular, orgánico o sistémico. Probar que existe susceptibilidad individual a padecer enfermedades, ha resultado ser algo muy difícil, y precisa del estudio de poblaciones homogéneas en las que puede probarse el papel de un determinado producto génico. Este modelo se ha utilizado con cierto éxito en el estudio del polimorfismo genético y su papel en la susceptibilidad a presentar una determinada enfermedad o morir.⁽³²⁾

Ha sido difícil encontrar PG de carácter universal, esta aparente contradicción podría explicarse por factores étnicos en los casos y controles, y por la gran variabilidad fenotípica de la sepsis. Por este motivo, se recomienda aumentar el tamaño de las muestras y considerar criterios diagnósticos lo más estrictos posible. Los estudios de susceptibilidad se realizan bajo los diseños de epidemiología genética y pueden ser, tanto familiares como poblacionales, en los cuales se incluyen los estudios de susceptibilidad a las infecciones.⁽⁸²⁾

Los marcadores genéticos polimórficos que se han empleado en los estudios de susceptibilidad polimórfica a la infección por *S. aureus* podrían dividirse en: estudios de asociación a HLA, a antígenos de grupos sanguíneos y de asociación a marcadores de ADN.⁽⁸³⁾

Los estudios de amplio genoma (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) permiten identificar polimorfismos en todo el genoma en zonas o regiones asociadas a determinado fenotipo o enfermedad; estos tienen ventajas sobre los estudios que analizan uno o unos pocos polimorfismos.⁽⁸⁴⁾ A pesar de los costos millonarios, este proceder se ha impuesto como una de las mejores formas de evaluar las bases genéticas de las enfermedades complejas; el mismo permite una pesquisa extensa y de alta densidad del genoma completo, en busca de sitios de significativa asociación con el fenotipo estudiado.⁽⁸⁵⁾

Estos exámenes se han aplicado con éxito para identificar determinantes genéticos asociados con virulencia, patogenicidad y plasticidad de crecimiento de *S. aureus*.^(86,87)

Los estudios de expresión génica se llevan a cabo en aquellos tejidos o células donde se realiza la transcripción del gen en estudio y donde se sintetiza la proteína, pueden estudiar uno u otro proceso. Detectan la presencia del ARNm o de la proteína, las que son evaluadas a través de numerosas técnicas inmunohistoquímicas y bioquímicas. Para la detección de alteraciones en la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune a la infección por *S. aureus*, se utilizan tejidos ampliamente colonizados por este patógeno.⁽⁸⁸⁾

Son escasos los reportes sobre este tipo de estudio en las infecciones cutáneas como la forunculosis recidivante, pero existen evidencias que involucran genes del sistema HLA como responsables de la susceptibilidad genética a la bacteriemia por *S.aureus* en poblaciones descendientes de europeos, específicamente los genes del sistema mayor de histocompatibilidad de clase II.⁽⁸⁹⁾

1.10 Métodos de estudio para caracterizar la respuesta inmune en la infección por *Staphylococcus aureus*

La respuesta inmune es la respuesta global y coordinada tras la introducción de sustancias extrañas. De acuerdo con la sospecha inicial del mecanismo de defensa afectado, se programan los diferentes estudios para evaluar la función inmunológica, y se establecen etapas por orden de complejidad.

Primera etapa: Los estudios básicos de laboratorio, la historia clínica y el examen físico aportan información valiosa para orientar los estudios de etapas posteriores.

Segunda etapa: Se deben evaluar los hallazgos obtenidos en la historia clínica, el examen físico y los resultados de los estudios de la primera etapa, respaldado por una segunda prueba de laboratorio confirmatoria que descarte una inmunodeficiencia primaria.

Tercera etapa: En esta fase de la evaluación de una inmunodeficiencia primaria se deben realizar estudios que permitan caracterizar la enfermedad desde el punto de vista funcional y molecular.⁽⁹⁰⁾

1.10.1 El proteinograma y las inmunoglobulinas en la evaluación de la respuesta humoral a la infección por *Staphylococcus aureus*

La determinación de proteínas, la cuantificación de inmunoglobulinas y la evaluación de las subclases de IgG, son utilizadas para el estudio de deficiencias en la inmunidad humoral. Los factores del complemento más importantes se encuentran en la fracción

β y en la fracción γ migran las inmunoglobulinas séricas, el mayor porcentaje corresponde a la IgG. Con este examen se puede detectar una disminución o aumento de inmunoglobulinas y algunas fracciones del complemento ante los procesos infecciosos.⁽⁹¹⁾ En las infecciones por *S. aureus*, se observa altos niveles de reactividad de la IgG-global, la mayoría dirigido contra un subconjunto de proteínas secretadas por la bacteria.⁽⁹²⁾

1.11 Consideraciones finales sobre el estado del arte en la infección por *Staphylococcus aureus*

En la literatura revisada es notorio que esta infección constituye un problema de salud en todas las latitudes y grupos de edad. Mantiene vigencia, pues se han añadido nuevos puntos de interés, como los mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la infección, los aspectos de susceptibilidad genética diferencial en base a polimorfismos genéticos y las bases moleculares de la respuesta inmune.

Se conocen las características morfológicas de *S. aureus* y existe amplio dominio de la estructura del cromosoma bacteriano y los genes de la bacteria que garantizan comprender los mecanismos de infección, así como las respuestas que desencadena en el hospedero. Están establecidas las vías de la inmunidad y los mecanismos a través de los cuales se produce la respuesta inmune.

Existe la tecnología para establecer las características genéticas y reconocer polimorfismos de importancia en la susceptibilidad y el pronóstico de enfermedades infecciosas. El conocimiento sobre las variaciones genéticas en la inmunidad innata y las citocinas inflamatorias puede ayudar a distinguir pacientes de alto riesgo. A pesar de esto, aún es improbable, que las personas conozcan su susceptibilidad individual con base a estudios moleculares previos a una infección por *S. aureus*.

La información sobre polimorfismos específicos de susceptibilidad a *S. aureus* es escasa. En nuestro contexto, el conocimiento de factores de riesgo genético y ambiental que permitan alcanzar una mejor caracterización individual y familiar de los individuos en riesgo, puede ser un aporte a la investigación científica con previsible aportes prácticos.

CAPÍTULO 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA FORUNCULOSIS RECIDIVANTE

2.1 Introducción

El estudio de los cambios heredables reversibles es considerado de mucha importancia para conocer la función de los genes. La alteración de las modificaciones epigenéticas o la pérdida de su control pueden contribuir al desarrollo de enfermedades, en específico se han incluido también en esta categoría, las enfermedades infecciosas.

2.2 Objetivos parciales

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los individuos con forunculosis recidivante
2. Determinar la frecuencia y el riesgo de variables epigenéticas generales y nutricionales en la forunculosis recidivante, en personas de 3 a 17 años, y de 18 años y más.
3. Definir la relación entre IMC y presencia de forunculosis recidivante, en individuos de 18 años y más, y describir su comportamiento en sujetos de 3 a 11, y de 12 a 17 años de ambos sexos.
4. Relacionar las concentraciones séricas de cinc, calcio, cobre y magnesio con la presencia de forunculosis recidivante, en sujetos a partir de 12 años y describir su comportamiento en sujetos de 3 a 11 años.
- 5- Establecer correlaciones entre variables epigenéticas entre sí y con la concentración de oligoelementos en individuos con forunculosis recidivante.

2.3 Diseño metodológico para el estudio de variables clínico-epidemiológicas y factores epigenéticos relacionados a la forunculosis recidivante

2.3.1 Periodo y lugar del estudio

El estudio se efectuó en la provincia de Villa Clara, ubicada en la región central de Cuba, con una población aproximada de 782 497 habitantes, entre 2019 y 2022.⁽²²⁾

2.3.2 Tipo de estudio

Se efectuó una investigación con diseño complejo que incluye, un estudio analítico caso control y un estudio descriptivo con algunas variables en la muestra de casos de 3 a 11 años. El objeto de estudio fue la forunculosis recidivante y los sujetos de estudio fueron individuos enfermos procedentes de consultas de inmunología, seleccionados, según criterios de inclusión. Los controles sin la enfermedad se seleccionaron a partir de individuos procedentes del mismo universo.

2.3.3 Universo, población y muestra

Universo: Constituido por la población de los municipios de Cifuentes, Sagua la Grande, Quemado de Güines, Corralillo y Encrucijada.

Población: Conformada por todos los pacientes que asisten a las consultas de inmunología de los policlínicos universitarios: «Juan Bruno Zayas» (población del municipio Cifuentes y el territorio de Calabazar de Sagua), «Mario A. Pérez» (población de Sagua la Grande, Quemado de Güines y Corralillo) y el policlínico «Chiqui Gómez Lubián» (población de Encrucijada).

2.3.4 Muestra y selección

Casos: A partir de la población de estudio, se tomaron aquellos pacientes que presentaban forunculosis recidivante y cumplían los criterios de inclusión, para conformar una muestra de 132 individuos, de ellos, 12 con rango de edad de 3 a 11 años, 18 entre 12 y 17 años, y 102 de 18 años y más.

Los individuos fueron seleccionados directamente en las consultas de Inmunología, a partir de tres estratos determinados por los policlínicos, lo cual garantizó la representatividad de estos. Se tomaron todos los casos que cumplían los criterios, de manera consecutiva, hasta que se saturó el número posible a estudiar en cada policlínico incluido en este estudio.

Controles: Conformados por 43 individuos adultos parientes consanguíneos o parientes legales de los casos, que nunca hubieran presentado manifestación clínica o de laboratorio relacionada con forunculosis, convivientes o no con los casos. Se dividieron en tres estratos para muestrear tres tipos de controles; los que fueron utilizados de manera conjunta en los análisis de las variables epigenéticas e inmunológicas y de manera independiente para las variables genéticas.

2.3.5 Criterios de inclusión, exclusión y salida

Criterios de inclusión para casos:

1. Presentar lesiones dermatológicas sugestivas de forunculosis recidivante o aislamiento de *S. aureus* en más de una ocasión, durante un periodo de meses o años.
2. Desear participar en la investigación y manifestarlo en forma escrita. (Anexo 2)

Criterio de inclusión para controles:

1. No haber presentado nunca lesiones de forunculosis.
2. Desear participar en la investigación y manifestarlo en forma escrita.

Criterios de salida para casos y controles:

1. Los que decidieron abandonar el estudio o no asistieron más a consultas de seguimiento.
2. Los que no pudieron completar el 50 % de los estudios de las variables consideradas en el diseño.

Criterio de salida para la muestra:

-Muestras de sangre con interferentes analíticos como hemolisis, lipemia o íctero.

Criterio de exclusión de la variable:

-Que no se hubiera analizado al menos en el 50 % de los casos y los controles.

El criterio de salida de casos y controles referidos a los que no pudieron completar, al menos el 50 % del estudio de las variables, constituye una limitación de la investigación, porque redujo el tamaño muestral, sobre todo de los controles. A la vez, algunas variables cuantitativas inmunológicas de interés con determinaciones analíticas de laboratorio, tuvieron que ser excluidas de la investigación y otras fueron analizadas en una muestra inferior al 100 % de los casos y controles, por lo que no puede descartarse su influencia en los análisis estadísticos realizados. A pesar de lo anterior, el autor decidió su inclusión por la novedad e interés de estas para la caracterización de la respuesta inmune en esta infección, y se tuvo en cuenta, efectuar un diseño para el análisis de los resultados donde se minimizaron dichas influencias.

2.3.6 Recolección y validación de la información primaria

Se confeccionó un instrumento para obtener la información primaria de la investigación; dicho cuestionario se aplicó personalmente por el autor del trabajo (anexo 1). El anexo 2 presenta el consentimiento informado utilizado en la

investigación. Entre las variables epigenéticas generales, se consideró la presencia de estrés, el cual fue validado mediante una encuesta. ^(24, 25) (Anexo 3)

El cuestionario que recoge la información primaria fue validado mediante la aplicación de una encuesta, para recoger el criterio de 9 expertos (especialistas de dermatología, alergia e inmunología); cuyas respuestas se analizaron a través de una prueba de homogeneidad, que permitió mantener 13 variables y descartar dos variables que aparecían en el cuestionario inicial (bañarse en piscinas con aguas estancadas; utilizar ropa y artículos de uso personal ajenos); se incorporó el uso de inmunosupresores, no incluidos inicialmente. (Anexo 4)

2.3.7 Variables empleadas para el estudio de las características clínicas, epidemiológicas y los factores epigenéticos relacionados a la forunculosis recidivante y su operacionalización

- Variable dependiente:

Forunculosis recidivante: variable de salida de la investigación. Cualitativa dicotómica. Se evaluó como Sí en los casos y No en los controles. Se estableció, cuando se constató la existencia de una infección cutánea que se repite en un mismo individuo en periodo de meses o años, debido a la inflamación o infección de las capas superficiales de la piel y de los folículos pilosos; pudo demostrarse la presencia de estafilococos en la mayoría de los casos o de otro agente biológico mediante estudio microbiológico de las lesiones. ⁽⁹³⁾

- Variables independientes

Se analizaron en este capítulo un total de 41 variables individuales y seis grupos de variables: clínico microbiológicas, epidemiológicas generales, epigenéticas generales y nutricionales, índice de masa corporal y los niveles séricos de algunos oligoelementos.

a) Variables clínico microbiológicas.

-Número de lesiones: Cuantitativa discreta. Cantidad de lesiones presentes en el individuo. ⁽⁹⁴⁾

-Localización de las lesiones cutáneas: Cualitativa nominal. Se tuvieron en cuenta las siguientes localizaciones: cabeza, cuello, tronco, extremidades, axilas, región inguinal, genitales. ⁽⁹⁴⁾

- Infecciones por otros patógenos: Cualitativa dicotómica, se consideró Sí, cuando fue aislado otro agente biológico diferente a *S.aureus* en el cultivo microbiológico de las lesiones. Se tuvieron en cuenta los siguientes tipos de patógenos: Estreptococos, *Pseudomona aureaginosa*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*.⁽⁹⁵⁾

-Localización de otros patógenos: Cualitativa nominal. Se tuvieron en cuenta las siguientes localizaciones: cabeza, cuello, tronco, extremidades, axilas, región inguinal, genitales.⁽⁹⁶⁾

-Lesiones cutáneas múltiples: Cualitativa dicotómica. Se consideró Sí, cuando hubo presencia de dos o más lesiones. En caso contrario se consideró No.⁽⁹⁷⁾

- Forunculosis recidivante complicada: Cualitativa dicotómica. Se consideró Sí, cuando al menos estuvo presente una de estas condiciones: empleo de antibióticos de uso hospitalario o el empleo de procedimientos quirúrgicos en su tratamiento. En caso de no utilizar ninguna de las dos, se consideró No.⁽⁹⁸⁾

-Enfermedad concomitante. Cualitativa nominal. Proceso que ocurre durante el mismo periodo. Se consideraron las siguientes enfermedades: otras enfermedades infecciosas, las inmunodeficiencias, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades oncológicas, las dermatitis y las enfermedades endocrinas y metabólicas.⁽⁴⁾

b) Variables epidemiológicas generales.

-Edad. Cuantitativa discreta. Edad biológica (se expresó en años cumplidos).

-Sexo: Cualitativa nominal. Referido al sexo biológico. Masculino (M) y femenino (F).

-Color de la piel: Cualitativa nominal. Fenotipo resultante de la pigmentación de la piel. Se clasificó en: blanco, negro o mestiza, según autovaloración y apreciación personal del investigador.⁽⁹⁹⁾

-Zona de residencia: Cualitativa nominal. Lugar donde residió el individuo considerado caso de forma estable, al menos dos años previos al diagnóstico de la enfermedad (urbana o rural).

c) Variables epigenéticas generales. Fueron consideradas como factores de riesgo.

-Factor de riesgo (FR). Cualitativa nominal. Condición o circunstancia que aumenta la probabilidad de que ocurra un daño a la salud (DS); por lo general, se encuentra en la cadena causal para esta investigación, el DS fue la forunculosis recidivante. Los grupos de FR considerados fueron: riesgos por exposiciones ambientales, enfermedades crónicas, estrés, hábitos tóxicos, riesgo por alimentos perjudiciales

consumidos en exceso, riesgo por alimentos indispensables consumidos en defecto, índice de masa corporal sobrepeso y obeso, concentraciones alteradas de oligoelementos.⁽¹⁰⁰⁾

Variable cualitativa nominal, que incluyó dos grupos: aquellas relacionadas con riesgos ambientales y las relacionadas con antecedente personal de enfermedades crónicas.

- Variables de riesgo por exposiciones ambientales: Cualitativa nominal, que incluyó seis factores de riesgo individual, evaluados cada uno como variables cualitativas dicotómicas. Se consideraron presentes (Sí), cuando a juicio del investigador o del propio paciente o su familiar, se consideraba que existían razones de peso, o juicios de valor para considerar exposiciones por encima de lo habitual.

➤ Exposición al sol. Cualitativa dicotómica. Sí: se tuvo en cuenta la realización de oficios como campesino, pescador, electricista, albañil. El traslado a distancias largas de manera diaria en horarios de máxima intensidad solar y los deportistas.⁽¹⁰¹⁾

➤ Exposición a fuentes de calor. Cualitativa dicotómica. Si: se tuvo en cuenta exposición a cocinas en el hogar o centros de trabajo y otros oficios expuestos al calor.⁽¹⁰²⁾

➤ Exposición a agua salada. Cualitativa dicotómica Sí: se tuvo en cuenta los oficios y deportes que se desarrollan en el mar y la residencia permanente a corta distancia del mar.⁽¹⁰³⁾

➤ Vestuario oclusivo. Cualitativa dicotómica. Si: Se tuvo en cuenta la presencia constante de vestuario muy ajustado confeccionado con tejidos acrílicos, nailon, licra, poliéster.⁽¹⁰⁴⁾

➤ Rasurado corporal. Cualitativa dicotómica Si: se tuvo en cuenta la extensión corporal que se rasura de forma sistemática, cuando la frecuencia de este supera tres veces semanales.⁽¹⁰⁵⁾

➤ Exposición a estrés laboral. Cualitativa dicotómica Sí: se tuvo en cuenta la sobrecarga de trabajo, el tiempo de trabajo que supera ocho horas diarias, trabajo continuado después del horario laboral y los fines de semana, alto grado de responsabilidad laboral, las relaciones interpersonales difíciles, entorno físico adverso.⁽¹⁰⁶⁾

- Variables de riesgo por enfermedades crónicas: Cualitativa nominal que incluyó ocho factores de riesgo individual, evaluados cada uno como variables cualitativas dicotómicas. Se consideraron presentes (Sí), cuando existía diagnóstico médico previo establecido, por un profesional que brindaba servicios en cualquier nivel de atención de salud, acorde a los protocolos vigentes en el momento del diagnóstico.

➤ Asma. Cualitativa dicotómica. Presencia de sibilancias, tos, dificultad para respirar, opresión en el pecho y falta de aire.⁽⁴⁾

➤ Atopias. Cualitativa dicotómica. Se incluyeron, dermatitis atópica, rinitis alérgica, angioedema y urticarias.⁽¹⁰⁷⁾

➤ Hiperhidrosis. Cualitativa dicotómica. Presencia de sudoración excesiva, no relacionada con el calor o el ejercicio.⁽¹⁰⁸⁾

➤ Inmunodeficiencias. Cualitativa dicotómica. Se incluyeron las enfermedades por inmunodeficiencia primarias y secundarias diagnosticadas.⁽¹⁰⁹⁾

➤ Endocrino-autoinmunes. Cualitativa dicotómica. Se incluyeron enfermedades endocrinas y autoinmunes relacionadas con los síndromes poliendocrinos autoinmunes.⁽¹¹⁰⁾

➤ Alteraciones ováricas: Cualitativa dicotómica. Sí: presencia de quistes de ovarios, ovario poliquístico, endometriosis ovárica, insuficiencia ovárica primaria, torsión ovárica, cáncer de ovario. Confirmadas por un ultrasonido ginecológico.⁽¹¹¹⁾

➤ Inflamación digestiva. Cualitativa dicotómica. Sí: Cuando existía úlcera péptica, duodenitis, ileitis o colitis diagnosticada.⁽¹¹²⁾

➤ Alteración psíquica: Cualitativa dicotómica. Sí: presencia de nerviosismo, ansiedad, depresión psíquica o de patología psiquiátrica diagnosticada.⁽¹¹³⁾

- Riesgo por estrés. Cualitativa ordinal. Medido por escala de valores. (Anexo 3) Se asignó un punto a cada respuesta positiva, y en la tercera y cuarta frase, se asignó un punto adicional por cada dolencia subrayada. Se determinó el nivel de estrés de acuerdo con los puntos acumulados:^(23, 24) Variable solo evaluada en casos de 18 años y más, ya que se consideró que los individuos menores de 17 años tienen dificultades para expresar con claridad sentimientos y emociones.⁽¹¹⁴⁾

Las categorías ordinales empleadas fueron:

Normal: 0 - 2 puntos.

Ha pasado el límite: 3 - 6 puntos.

Elevado estrés: 7 - 10 puntos.

Excesivo estrés: 11-14 puntos.

Esta escala no aparece en el cuestionario entregado a los pacientes.

➤ Riesgo por hábitos tóxicos. Cualitativa nominal. Café, cigarro, alcohol, drogas. Variable solo evaluada en casos de 18 años y más.

Se consideraron presentes, (Sí), en las siguientes situaciones:

Café: Cualitativa dicotómica; cuando se consumían, más de dos tazas al día.⁽¹¹⁵⁾

Tabaquismo (consumo de cigarrillos): Cualitativa dicotómica; cuando se consumían, más de media cajetilla diaria.⁽¹¹⁶⁾

Alcoholismo (consumo de alcohol): Cualitativa dicotómica; cuando se consumían más de cinco tragos en una sola ocasión.⁽¹¹⁷⁾

Drogas: Cualitativa dicotómica; cuando se consumían en cualquier cantidad, independiente de frecuencia, algunas de las siguientes: marihuana, cocaína, heroína y otras drogas psicotrópicas.⁽¹¹⁸⁾

d) Variables epigenéticas nutricionales:

Manejada como factor de riesgo (FR). Cualitativa nominal. Los grupos de FR considerados por exposición a variables epigenéticas nutricionales fueron: riesgos por alimentos perjudiciales consumidos en exceso, riesgo por alimentos indispensables consumidos en defecto.⁽¹⁰⁰⁾

➤ Riesgo por alimentos perjudiciales consumidos en exceso. Cualitativa nominal, que incluyó cinco factores de riesgo individual, evaluados cada uno como variables cualitativas dicotómicas.

Se consideraron presentes (Sí), cuando se consumían por encima de la ingesta diaria recomendada.⁽¹¹⁹⁾

Carbohidratos: Cualitativa dicotómica; más de cuatro tazas diarias.⁽¹²⁰⁾

Lácteos: Cualitativa dicotómica; más de cuatro raciones (tazas) diarias.⁽¹²¹⁾

Grasas: Cualitativa dicotómica; más de 60 gramos diarios de cualquier tipo de grasa. Más de 30 gramos de grasas polisaturadas.^(117,122)

Huevo: Cualitativa dicotómica; más de un huevo diario.⁽¹²³⁾

Carne roja: Cualitativa dicotómica; más de dos raciones de 250 gramos en la semana.^(117, 124)

➤ Riesgo por alimentos indispensables no consumidos: Cualitativa nominal. Incluyó seis factores de riesgo individual, evaluados cada uno como variables cualitativas dicotómicas.

El riesgo se consideró presente (Sí), cuando no se consumía o se incorporaba menos de las cantidades recomendadas.^(119,125)

Verduras: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de 400 gramos diarios.⁽¹²⁶⁾

Frutas: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de 400 gramos diarios.⁽¹²⁶⁾

Cereales: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de 60 gramos en cada una de las tres raciones diarias recomendadas.⁽¹²⁷⁾

Semillas: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de 20 gramos (tres cucharaditas diarias).⁽¹²⁸⁾

Pescado: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de tres raciones de 130 gramos semanales.⁽¹²⁹⁾

Vísceras: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de dos raciones de 120 gramos semanales.⁽¹³⁰⁾

Vino de mesa: Cualitativa dicotómica; no consumo o menos de dos copas diarias. Solo evaluada en individuos de 18 años y más.⁽¹³¹⁾

e) Índice de masa corporal: Cuantitativa continua, referido al resultado de la aplicación de la fórmula establecida de $IMC = \text{Peso Kg} / \text{talla}^2 \text{ m}.$ ⁽¹³²⁾ En los 102 individuos de 18 años y más, se utilizó como variable cuantitativa, se determinó si era variable paramétrica, acorde a la prueba de KS, y se encontraron los valores medios en casos y controles.

La variable IMC fue procesada también, como variable de intervalos. Se utilizó la clasificación establecida para evaluación del estado nutricional: Peso insuficiente (< 18,5 de IMC), peso adecuado (entre 18,5 y 24,9 de IMC), sobrepeso (de 25,0 a 29,9 de IMC) y obeso (> de 30,0 de IMC), sin distinción de edad ni sexo. Cuando se estimó oportuno, se analizó de conjunto el IMC por encima de 25,0 (Sobrepeso + Obeso). Cada uno de estos intervalos en los análisis de riesgo se manejaron como variables dicotómicas y se consideró riesgo la condición sobrepeso y obeso.⁽¹³³⁾

El IMC para los 30 individuos de los dos grupos conformados entre los 3 y 17 años, se procesó como variable cuantitativa, mediante análisis descriptivos dentro de su propio grupo de edad y sexo.

f) Variables relacionadas a las concentraciones séricas de oligoelementos. Variable cuantitativa continua. Referida a los valores resultantes de la cuantificación en suero de cinc, cobre, calcio y magnesio por métodos espectrofotométricos.⁽¹³⁴⁾

En los 120 individuos de 12 años y más, se utilizó como variable cuantitativa continua, se determinó si era variable paramétrica, acorde a la prueba de KS, y se encontraron los valores medios en casos y controles. Si era no paramétrica, se consideraron los rangos medios.

Como variable dicotómica para evaluar riesgos, se utilizó de la siguiente forma:

Riesgo presente (Sí): cuando los valores eran elevados o concentraciones deficientes para cada oligoelemento.

-Deficiencia de oligoelementos: Cuando las concentraciones séricas estaban por debajo de los valores considerados normales (Zn: 7,7 $\mu\text{mol/l}$; Cu: 11,0 $\mu\text{mol/l}$; Mg: 1,9 mmol/l; Ca: 2,15 mmol/l).

-Niveles elevados de oligoelementos: Cuando las concentraciones séricas de oligoelementos estaban por encima de los valores considerados normales (Zn: 23,0 $\mu\text{mol/l}$; Cu: 24,0 $\mu\text{mol/l}$; Mg: 2,60 mmol/l; Ca: 2,30 mmol/l).^(135, 136)

Riesgo Ausente (No): cuando los valores correspondían al rango normal, para cada oligoelemento. Los valores de referencia utilizados para rango normal fueron los siguientes (Zn: 7,7 $\mu\text{mol/l}$ - 23,0 $\mu\text{mol/l}$; Cu: 11,0 $\mu\text{mol/l}$ - 24,0 $\mu\text{mol/l}$; Mg: 1,9 mmol/l - 2,60 mmol/l; Ca: 2,15 mmol/l - 2,30 mmol/l).

Las concentraciones de oligoelementos en casos de 3 a 11 años, se utilizaron como variables cuantitativas continuas, se manejaron en análisis descriptivos dentro de la caracterización del grupo de casos.

2.3.8 Métodos y procedimientos para el estudio de características clínicas, microbiológicas, epidemiológicas y las variables de riesgo epigenéticas relacionadas con la forunculosis recidivante.

2.3.8.1 Métodos para el estudio de variables clínicas - microbiológicas y epidemiológicas

Las variables clínicas, microbiológicas y epidemiológicas fueron recopiladas y analizadas en la muestra total de 132 casos y obtenidas directamente por el autor del trabajo, a partir del examen físico, el interrogatorio con la aplicación de la microhistoria clínica y la revisión documental de los informes de los laboratorios clínicos y microbiológicos (anexo 1). Se analizaron cinco variables clínicas microbiológicas y cuatro epidemiológicas. Se efectuaron análisis comparativo de la presentación de algunas variables entre todos los casos con forunculosis

recidivante y los 23 casos con forunculosis complicada, además de análisis descriptivos de las características de su presentación en los grupos de 3 a 17 años, y en los de 18 años y más.

2.3.8.2 Métodos para el estudio de factores de riesgo epigenéticos

Todos los análisis de las variables epigenéticas se efectuaron por separado para dos grupos de casos de 3 a 17 años, y de 18 años y más, respecto a un grupo control de adultos, a través de un diseño analítico caso control.

Se exceptúa la concentración de oligoelementos, cuyo análisis se hizo en un único grupo de casos de 12 años y más, con respecto al grupo control de adultos. Los resultados de esta variable en los individuos de 3 a 11 años, se procesaron mediante estudio descriptivo de variables cuantitativas.

Se exceptúa también el IMC, que fue procesado por separado para la muestra de 102 casos con 18 años y más, y se comparó con los controles. En los grupos de 3 a 11 años, con 12 casos, y en 18 individuos de 12 a 17 años se evaluó la distribución percentilar del IMC por separado en ambos grupos, y a su vez se analizó por separado para los sexos; no se realizaron comparaciones con los controles y se efectuaron análisis descriptivos.

En los 102 sujetos de 18 años y más se analizaron las 33 variables de riesgo epigenéticas generales y nutricionales, las que fueron comparadas con 43 controles adultos. En la variable concentración de oligoelementos se procesaron 120 casos en lugar de 102, al incluir en el análisis los resultados de 18 individuos de 12 a 17 años.

En los 30 sujetos entre 3 y 17 años, se analizaron 26 de estas variables epigenéticas respecto a los 43 controles adultos, por cuanto se excluyeron infecciones de transmisión sexual (ITS) previa, tabaquismo, alcoholismo, otros hábitos tóxicos, no ingestión de vino, estrés y alteraciones ováricas. Esta última fue evaluada en hembras entre los 12 y 17 años, por lo que se evaluaron en dicho grupo de edad y sexo 27 variables epigenéticas. El estrés fue excluido por la dificultad en individuos menores de 17 años de expresar con claridad sus sentimientos y emociones.⁽¹¹⁴⁾ Las cinco variables restantes se excluyeron por su baja presentación en este grupo de edad, lo que impedía hacer comparaciones.

En este grupo de casos de 3 a 17 años, las variables concentración de oligoelementos e IMC no se incluyeron de conjunto en el estudio analítico caso

control. La variable concentración de oligoelementos en individuos de 12 a 17, se incorporó al procesamiento de la muestra de individuos de 18 años y más, y los resultados de individuos de 3 a 11 años se analizaron de manera descriptiva. La variable IMC no se incluyó en el estudio caso control, y los resultados de la distribución percentilar de la misma en estos sujetos se analizaron de manera descriptiva, evaluados por sexo para dos grupos de edad de 3 a 11 y de 12 a 17 años.

En los análisis de la variable alteraciones de ovario se consideraron 80 casos del sexo femenino, que comprenden 70 mujeres de la muestra de individuos del grupo de 18 años y más, y 10 casos en la muestra de 12 a 17 años, donde solo se consideraron las pacientes femeninas que ya hubieran iniciado la menarquía, así como 32 controles de dicho sexo.

2.3.8.3 Procedimiento para análisis de las variables epigenéticas generales y nutricionales

-Procedimiento general empleado:

La información fue recopilada por el autor del trabajo a través de la aplicación del cuestionario y la microhistoria clínica. Los datos fueron procesados mediante un diseño caso control. (Anexo 1)

-Procedimiento para la evaluación del IMC:

La fórmula de $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Talla (m)}^2$,⁽¹³²⁾ se aplicó por igual a todos los individuos, pero se valoró de forma diferente para cada uno de los grupos estudiados

La valoración en individuos de 18 años y más, se hizo como variable cuantitativa continua con comportamiento paramétrico a través de la comparación de los valores medios con el grupo control y en correspondencia con la clasificación habitual. Una vez clasificados en los distintos rangos de peso corporal, se manejó como variable cualitativa nominal con intervalo dicotómico y la proporción de cada categoría se comparó con la proporción encontrada en los individuos controles adultos.

En los casos con edad entre los 3 y los 17 años, se evaluó de acuerdo con los valores de su grupo de edad y sexo.⁽¹³⁷⁾ Dado que los valores de la muestra, si se tomaba edad individual de año en año, eran pequeños, se consideraron los grupos

de edad de 3 a 11 años, y de 12 a 17 años para ambos sexos, y se constituyeron cuatro grupos. En los mismos, como está establecido, se determinó el percentil (Pc) 5 y 85 para cada grupo, dentro de los cuales estarían los rangos normopeso para los casos de esas edades.⁽²⁷⁾

Del mismo modo, por encima del 85Pc, estarían los rangos correspondientes a sobrepeso para ese grupo y por encima de 95Pc, los rangos de obeso para ese grupo de edad y sexo. Bajo peso (< del 5Pc), peso saludable entre (5Pc y 85Pc), sobrepeso entre (85Pc y 95Pc) y obesidad (\geq del 95Pc).⁽¹³³⁾

-Procedimiento para el análisis de las concentraciones de oligoelementos:

Se determinaron las concentraciones en 80 individuos de 12 años y más, y fueron comparados con las concentraciones encontradas en 38 controles.

Se efectuaron análisis de correlación bivariados entre las concentraciones de oligoelementos y variables epigenéticas generales y nutricionales.

- Determinación de la concentración de cuatro oligoelementos (Zn, Cu, Ca, Mg) en suero:

Se extrajeron 10 ml de sangre venosa, tras ayuno nocturno de más de seis horas; de ellos, cinco ml se almacenaron en tubos estériles que fueron colocados en refrigeración, inmediatamente después de la flebotomía hasta su centrifugación a 3500 rpm. Se transfirieron 500 μ l de suero a tubos estériles de polipropileno con el propósito de realizar la determinación sérica de cuatro oligoelementos, mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica SP-9 Pye Unicam, en el Laboratorio de Espectrofotometría de la Universidad Central «Marta Abreu» de Las Villas. El traslado de las muestras sanguíneas se realizó en termos refrigerados.

En la determinación de los oligoelementos se utilizó una solución de Tritón x-100 al 0,003 %. Para cada elemento se empleó una curva patrón; se realizaron tres lecturas por cada muestra y se tomó la media de esos valores. El Zn fue medido a una longitud de onda (λ) de 213,9 nanómetros (nm), el Cu a 324,8 nm, el Mg a 285,2 nm y el Ca 422.7 nm, según los procedimientos normalizados de operación establecidos por la firma comercial.⁽¹³⁸⁾

-Procedimiento para la evaluación del nivel de estrés:

Se aplicó el instrumento descrito en el anexo 3 (escala de valores para evaluar nivel de estrés),^(23,24) por el autor del trabajo a los casos y los controles, los cuales recibieron un instrumento, sin la guía de validación. Posteriormente, las respuestas

fueron evaluadas por el autor del trabajo con la guía de la escala de valores y la colaboración del psicólogo del equipo de trabajo.

-Procedimiento para el análisis microbiológico:

La metodología general para el diagnóstico de *S. aureus* fue la convencional. A las muestras se les realizó un frotis con tinción de Gram; presuntivamente, se observaron los cocos grampositivos agrupados, fundamentalmente, en racimos y acompañados de abundantes leucocitos polimorfonucleares.

Las muestras se sembraron, además, en agar-sangre de carnero al cinco por ciento y se incubaron a 37 °C durante 18-24 h. Pasado ese tiempo, se observaron las características de las colonias desde el punto de vista macroscópico (redondas, lisas, elevadas y resplandecientes, que iban desde un color gris a amarillo dorado intenso, tornándose traslúcidas a casi transparentes, por lo general con una zona de β hemólisis).

Al cultivo puro se repitió la tinción de Gram de una colonia que corroboró, en cada caso, los cocos grampositivos agrupados en racimos. A una colonia característica se le realizó las pruebas de catalasa y coagulasa, que confirmó el diagnóstico de *S. aureus* al resultar positivas.⁽¹³⁹⁾

2.3. 9 Procedimiento para la obtención de muestras biológicas

- Muestra para los diferentes estudios: Las muestras biológicas (sangre, suero y secreciones de lesiones para cultivos) fueron procesados de acuerdo con las marchas técnicas pautadas en los manuales de organización y procedimiento del laboratorio, según la técnica utilizada.

Para la obtención de las muestras de suero utilizadas en la determinación de los oligoelementos, se realizó una segunda venopunción. En todo momento se empleó material estéril para evitar contaminación.

Las muestras de secreciones de las lesiones infectadas activas fueron colectadas en los laboratorios de microbiología de los hospitales universitarios «Mártires del 9 de Abril» de Sagua la Grande y «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara. Se realizaron exudados de lesiones que contenían pus o que drenaban material purulento, y que no habían recibido previamente ningún tratamiento con antibióticos.

2.3.10 Métodos para el análisis estadístico de variables clínico-microbiológicas, epidemiológicas y factores de riesgo epigenéticos

Las variables clínicas de susceptibilidad, microbiológicas y epidemiológicas se analizaron mediante el empleo de estadísticos descriptivos.

Para ambos grupos de variables epigenéticas consideradas, se realizó una exploración de factores de riesgo mediante análisis de asociación bivariadas; las posibles asociaciones entre variables se evaluaron mediante la prueba no paramétrica de independencia basada en la distribución chi-cuadrado (χ^2), ante limitaciones de esta, se utilizó la significación del test de probabilidades exactas de Fisher. Se elaboraron tablas de contingencia para cada uno de los factores de riesgo, se determinó la asociación y cuando fueron significativos, se calculó la razón de productos cruzados (OR, del inglés *odds ratio*) y el intervalo de confianza al 95 %. La fortaleza de la asociación se midió a través de la V de Cramer.

En ambos grupos de casos se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria por el método introducir. Se consideraron aquellos factores de riesgo para forunculosis recidivante que resultaron significativos en el análisis bivariado, tenían credibilidad biológica, evaluación como variable de riesgo potencial por los expertos y no resultaron colineales. Se incluyeron factores epigenéticos generales y nutricionales.

Para las variables relacionadas con la concentración de oligoelementos, aquellas que resultaron paramétricas, se caracterizaron mediante la media y la desviación estándar y fueron comparadas con los resultados de los controles mediante prueba de hipótesis de medias muestrales independientes. Las que resultaron no paramétricas, se caracterizaron mediante la mediana y los percentiles 25 y 75. Luego fueron comparadas con los resultados en el grupo control mediante la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney.

En el análisis del IMC la valoración en individuos de 18 años y más se hizo en correspondencia con la clasificación habitual. Se determinaron los individuos que estaban incluidos en cada rango de peso corporal y se compararon con los individuos controles adultos de la investigación, mediante prueba de hipótesis de proporciones de muestras independientes. De acuerdo con su comportamiento

paramétrico, se hicieron también comparaciones entre los valores medios del IMC en cada grupo.

Se efectuaron correlaciones bivariadas entre las variables epigenéticas nutricionales y generales entre sí, y con las concentraciones de oligoelementos, para lo que se tuvieron en cuenta los siguientes criterios para las diferentes variables:

- Cuantitativas
 - Paramétricas: se utilizó coeficiente de Pearson.
 - No paramétricas: se utilizó coeficiente de Spearman.
- Cualitativas,
 - Dicotómicas: se utilizó V de Cramer y Coeficiente Phi.
 - Nominales con variable de intervalo dicotómicos: chi-cuadrado de Pearson.
 - Ordinales se usó el coeficiente Tau de Kendall.

2.3.11 Metodología para el control de sesgos de investigación

El control de los sesgos de información se basó en la aplicación de la encuesta mediante entrevista individualizada realizada por el investigador principal, a cada participante en la investigación, tanto a los casos como a los controles, lo cual evitó interpretaciones erróneas y propició la modificación de las preguntas, según el nivel de escolaridad o cultural, a la vez que permitió homogeneizar la interpretación de las respuestas a preguntas que implican un componente subjetivo, como la variables nutricionales, a fin de minimizar la limitación que implicaba no poder determinar concentraciones de nutrientes en los casos y controles del estudio.

Los individuos incluidos en el estudio (casos y controles), se tomaron en orden de aparición a consultas de inmunología, por los estratos establecidos para cada grupo y obtenidos de forma consecutiva hasta que se saturó la muestra posible a realizar, se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y posibilidades de realizar el estudio.

La obtención de la muestra de sangre fue realizada en los laboratorios acreditados de los tres policlínicos donde se realizó la investigación y se tuvieron en cuenta, el cumplimiento de las buenas prácticas de trabajo en cada uno de ellos.

2.3.12 Consideraciones bioéticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito, de todos los adultos que participaron en la investigación, tanto en condición de caso como de control. Se obtuvo consentimiento de los padres de individuos enfermos de 3 a 17 años participantes como casos. (Anexo 2)

En concordancia con los principios éticos, no se seleccionaron individuos de estas edades como controles.

2.4 Resultados

2.4.1 Características clínico-microbiológicas y epidemiológicas de los individuos con forunculosis recidivante

En la tabla 2.1 se presenta la caracterización general de la muestra: 30 casos entre 3 y 17 años, 102 casos de 18 años y más, y 43 controles. El grupo de controles se dividió en tres: tipo 1, convivientes consanguíneos con 23 (53,48 %) que fue el más representativo, le siguieron los controles de tipo 3 no convivientes consanguíneos con 12 (27,90 %), y los de tipo 2 controles convivientes no consanguíneos en menor proporción con 8 (18,60 %). Entre los individuos de 18 años y más y en los controles predomina el sexo femenino. Los individuos con color de piel blanco y residencia urbana, en todos los grupos fueron predominantes.

Tabla 2.1 Características generales de la muestra de estudio de forunculosis recidivante.

Características		3-17 años N=30	%	18 años y más N=102	%	Control N=43	%
Sexo	Masculino	15	50,00	32	31,37	11	25,58
	Femenino	15	50,00	70	68,62	32	74,41
Color de la piel	Blanco	28	93,33	93	91,17	37	86,04
	No blanco	2	6,66	9	8,82	6	13,95
Residencia	Urbano	28	93,33	90	88,23	37	86,04
	Rural	2	6,66	12	11,76	6	13,95
Policlínico	Juan B. Zayas.	15	50,00	30	29,41	15	34,88
	Chiqui Gómez.	3	10,00	22	21,56	6	13,95
	Mario A. Pérez.	12	40,00	50	49,01	22	51,16

Los datos se presentan en totales y porcentos.

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.2 se aprecian variables clínicas y epidemiológicas generales en la muestra, afectada de forunculosis recidivante y los casos con forunculosis recidivante complicada, presentada en 23 casos. Existe predominio en el sexo

femenino con color de piel blanca. No se mostraron diferencias entre el total de casos y aquellos que se complicaron, para las variables analizadas. El grupo sanguíneo O se presentó en el 43,5 % de los casos complicados y en 35,6 % del total de enfermos, sin diferencias.

Tabla 2.2 Variables epidemiológicas y de susceptibilidad individual a la infección en la forunculosis recidivante y en la forunculosis complicada

Variables epidemiológicas generales		Forunculosis recidivante		Forunculosis recidivante complicada		Signific
		N=132	%	N=23	%	Prueba t (p)
Sexo	Masculino	47	35,60	7	30,43	0,648
	Femenino	85	64,39	16	69,56	0,648
Color de la piel	Blanco	121	91,66	20	86,95	0,694
	No blanco	11	8,33	3	13,04	0,694
Residencia	Urbana	118	89,39	20	86,95	0,993
	Rural	14	10,60	3	13,04	0,993
Grupo Sanguíneo.	Grupo A	56	42,42	8	34,78	0,481
	Grupo B	11	8,33	2	8,69	0,946
	Grupo AB	3	2,27	1	4,34	0,946
	Grupo O	47	35,60	10	43,47	0,631
	Desconocido	15	11,36	2	8,69	-
Factor Rh	Rh+	102	77,20	19	82,60	
	Rh-	15	11,36	2	8,69	0,745
	Desconocido	15	11,36	2	8,69	-

Los datos se presentan en totales y porcentos; Prueba t para proporciones muestrales, significación $p \leq 0,05$. Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.3 se observan las variables clínicas microbiológicas evaluadas; se aprecia que en la muestra entre 3 y 17 años, el 72,22 %, y en la de 18 años y más, el 87,69 % de los cultivos resultó positivo a *S. aureus*. La localización más frecuente de las lesiones fueron piernas, muslos y pies con 83,3 % en los enfermos de 3 a 17 años; en miembros superiores, región glútea y periné (sobrepasó el 40 % en cada grupo). El 40,19 % de los sujetos de 18 años y más y el 36,66 % en el grupo de 3 a 17 años, presentaron lesiones múltiples en más de tres localizaciones del cuerpo, en ambos grupos predominaron las zonas del periné, glúteas y genitales. En siete casos, se encontró otro agente patógeno; en cuatro casos de 3 a 17 años se aisló estreptococo betahemolítico. En los casos de 18 y más, se encontró *Candida albicans* en dos pacientes y *Streptococcus pyogenes* en un caso.

Tabla 2.3 Variables clínicas microbiológicas y de susceptibilidad en la forunculosis recidivante

Variables clínico-microbiológicas		3-17 años	%	18 años y más	%
		N= 30		N= 102	
Cultivo de lesiones	Realizados	18	60,00	65	63,72
	No realizados	12	40,00	37	36,27
	Positivo	17	94,44	60	92,30
	<i>S. aureus</i>	13	72,22	57	87,69
	Otro patógeno	4	22,22	3	4,61
Localización	Cabeza-Cuello-Cara	10	33,33	27	26,47
	Brazos-Manos	12	40,00	39	38,23
	Axilas	5	16,66	36	35,29
	Tronco-Espalda-Mamas	6	20,00	21	20,58
	Abdomen	1	3,33	10	9,80
	Glúteo-Pelvis-Periné-Genital	12	40,00	52	50,98
	Piernas-Muslos-Pies	25	83,33	35	34,31
Número de localizaciones	Una Localización	6	20,00	20	23,52
	Dos Localizaciones	8	26,66	28	28,43
	Tres Localizaciones	11	36,66	40	40,19
	Cuatro Localizaciones	5	13,33	14	15,68

Los datos se presentan en totales y porcentos.

Fuente: Resultados de la Investigación.

2.4.2 Factores de riesgo epigenéticos generales en la forunculosis recidivante

En la tabla 2.4 se muestran los resultados del estudio de factores de riesgo relacionados con la forunculosis recidivante, en 30 casos, de 3 a 17 años y grupo control. Resultaron significativos los antecedentes personales de atopias con 80 % entre los casos (OR= 4,60), inmunodeficiencias (50 % entre los casos) (OR= 6,17) y la hiperhidrosis (50 % entre los casos) (OR= 4,38). La asociación encontrada mediante la V de Cramer fue más fuerte para inmunodeficiencia, seguida de las atopias y la hiperhidrosis. (Anexo 5)

Tabla 2.4 Factores de riesgo epigenéticos generales en el grupo de estudio comprendido entre los 3 y los 17 años, y grupo control

Factores de riesgo	Casos N=30		Controles N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Exposición al sol	8	26,66	10	23,25	0,111	0,739	1,20	0,410-3,516	0,039
Exposición al calor	4	13,33	11	25,58	1,624	0,203	0,45	0,127-1,571	0,149
Exp. Agua salada	1	3,33	1	2,32	1,000 ^F	0,656	1,45	0,87-24,102	0,30
Vestuario oclusivo	8	26,66	14	32,55	0,291	0,589	0,75	0,269-2,111	0,063
Diabetes mellitus	2	6,66	1	2,32	0,564 ^F	0,366	3,00	0,259-34,682	0,108
Asma	7	23,33	4	9,30	0,182 ^F	0,095	2,96	0,783-11,244	0,193
Atopias	24	80,00	20	46,51	8,277	0,004	4,60	1,567-13,502	0,337
Inflamación digestiva	6	20,00	13	30,23	0,961	0,327	0,58	0,191-1,744	0,115
Enf.endoc/autoinm.	2	6,66	7	16,27	0,292 ^F	0,195	0,37	0,071-1,908	0,144
Inmunodeficiencia	15	50,00	6	13,95	11,205	0,001	6,17	2,010-18,916	0,392
Cardiopatía	3	10	6	13,95	0,728 ^F	0,450	0,69	0,157-2,986	0,059
Hiperhidrosis	15	50	8	18,6	8,071	0,004	4,38	1,531-12,500	0,333

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05) Exp. Agua salada: Exposición a agua salada, Enf.endoc/autoinm: Enfermedad endocrina/autoinmune; N: Cantidad total de casos y de controles; n: Casos y controles con estudio realizado
Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.5 se muestran los resultados del estudio de los factores de riesgo generales relacionados con la forunculosis recidivante, en la muestra de 102 sujetos de 18 años y más y grupo control. Resultaron significativamente asociadas a la presencia de la forunculosis recidivante: la diabetes mellitus (OR= 7,814), las alteraciones psíquicas (OR= 4,248), la hiperhidrosis (OR= 3,889), así como la presencia de estrés (OR= 2,18). De acuerdo con el resultado de la V Cramer, las alteraciones psíquicas y la hiperhidrosis fueron las que presentaron mayor fuerza en la asociación. (Anexo 5)

Tabla 2.5 Factores de riesgo epigenéticos generales en los casos de 18 años y más, y grupo control

Factores de riesgo	Casos N=102		Controles N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Exposición al sol	32	31,40	10	23,25	0,969	0,325	1,509	0,663-3,432	0,082
Exp. al calor	31	30,40	11	25,58	0,340	0,560	1,270	0,568-2,840	0,048
Exp. Agua salada	3	2,90	1	2,32	1,000 ^F	0,658	1,273	0,129-12,590	0,017
Vestuario oclusivo	44	43,13	14	32,55	1,411	0,235	1,571	0,743-3,322	0,099
Diabetes mellitus	16	15,70	1	2,32	5,217	0,022	7,814	1,002-60,923	0,190
Asma	19	18,62	4	9,30	1,971	0,160	2,232	0,711-7,002	0,117
Atopias	64	62,74	20	46,51	3,271	0,071	1,937	0,942-3,984	0,150
Infl. digestiva	23	22,54	13	30,23	0,957	0,328	0,672	0,302-1,494	0,081
Enf.endoc/autoinm	17	16,70	7	16,27	0,003	0,954	1,029	0,393-2,693	0,005
Inmunodeficiencia	26	25,50	6	13,95	2,341	0,126	2,110	0,799-5,569	0,127
Cardiopatía	8	7,84	6	13,95	0,355 ^F	0,200	0,525	0,170-1,616	0,094
Alteración psíquica	73	71,60	16	37,20	15,064	0,000	4,248	2,000-9,022	0,322
Hiperhidosis	48	47,10	8	18,60	10,331	0,001	3,889	1,644-9,198	0,267
Tabaquismo	11	10,80	2	4,70	0,345 ^F	0,198	2,478	0,524-11,688	0,098
Alcoholismo	7	6,90	0	0	0,104 ^F	0,080	1,453	1,298-1,625	0,146
Estrés	71	59,60	22	51,20	4,474	0,034	2,186	1,052-4,545	0,176

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$); Exp. al calor: Exposición al calor, Exp. Agua salada: Exposición a agua salada, Infl. Digestiva: Inflamación digestiva, Enf.endoc/autoinm: Enfermedad endocrina /autoinmune; N: Cantidad total de casos y de controles; n: Casos y controles con estudio realizado.

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.6 se muestran los resultados del análisis efectuado para las alteraciones ováricas como factor de riesgo epigenético general, en los grupos de mujeres con edades de 12 años y más, analizadas en conjunto y por grupos, respecto a 32 controles femeninos. Se aprecia que tuvieron algún tipo de alteración, el 66,25 % de las mujeres a partir de los 12 años, aunque la diferencia no alcanza significación resulta un valor de interés ($p = 0,058$). Igual comportamiento se observa en el 61,42 % de las mujeres de 18 años y más y en el 90 % de las comprendidas entre 12 y 17 años, donde las alteraciones de ovario resultaron con una asociación significativa a la forunculosis recidivante ($p = 0,016$).

Tabla 2.6 Factor de riesgo por alteraciones ováricas en individuos femeninos de acuerdo con la edad

Factores de riesgo	Casos N		Controles N		X ² de Pearson		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Mujeres de 12 años y más	Casos=80		Controles=32						
Alteraciones ováricas	53	66,25	15	46,90	3,597	0,058	2,225	0,965-5,126	0,179
Mujeres de 18 años y más	Casos=70		Controles=32						
Alteraciones ováricas	43	61,42	15	46,90	1,896	0,168	1,805	0,775-4,201	0,136
Mujeres de 12-17 años	Casos=10		Controles=32						
Alteraciones ováricas	9	90,00	15	46,90	5,780	0,016	10,20	1,153-90,194	0,461

Los datos se presentan en totales y porcentajes; X² de Pearson (p<0,05); N: Cantidad total de casos y de controles; n: casos y controles con estudio realizado
Fuente: Resultados de la Investigación.

2.4.3 Factores de riesgo epigenéticos nutricionales en la forunculosis recidivante

En la tabla 2.7 se muestran los resultados del estudio de factores de riesgo nutricionales relacionados con la forunculosis recidivante en el grupo de 3 a 17 años. Resultaron significativos el consumo excesivo de carbohidratos (p=0,007), huevos (p=0,020) y el no consumo de vísceras OR= 9,97(IC 95%= 1,21-82,05), de verduras OR= 4,64 (IC 95 %= 1,68-12,85) y de frutas (p=0,020). Las asociaciones más fuertes (V Cramer) se presentaron con el no consumo de verduras y el exceso de carbohidratos.

Tabla 2.7 Factores de riesgo epigenéticos nutricionales relacionadas con la forunculosis recidivante en el grupo de 3 a 17 años, y grupo de control

Factores de riesgo	Casos N=30		Controles N=43		X ² de Pearson		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Carbohidratos	24	80,00	21	48,83	7,258	0,007	4,19	1,429-12,291	0,315
Grasas	15	50,00	20	46,51	0,086	0,769	1,15	0,452-2,925	0,034
Lácteos	14	46,66	13	30,23	2,048	0,152	2,02	0,767-5,319	0,167
Huevo	24	80,00	23	53,48	5,416	0,020	3,48	1,185-10,209	0,272
Carne roja	7	23,33	22	51,16	5,716	0,017	0,29	0,103-0,819	0,280
No verduras	22	73,33	16	37,22	9,240	0,002	4,64	1,68-12,85	0,356
No frutas	18	60,00	14	32,55	5,405	0,020	3,10	1,178-8,194	0,272
No cereales	29	96,66	40	93,02	0,453	0,511	2,17	0,215-21,980	0,079
No pescado	24	80,00	27	62,79	2,486	0,115	2,37	0,799-7,033	0,185
No vísceras	29	96,66	32	74,41	6,368	0,012	9,97	1,21-82,05	0,295
No semillas	21	70,00	33	76,74	0,417	0,518	0,71	0,247-2,028	0,076

Los datos se presentan en totales y porcentajes; X² de Pearson (p<0,05); N: Cantidad total de casos y de controles; n: Casos y controles con estudio realizado

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.8 se muestran los resultados del estudio de factores de riesgo nutricionales relacionadas con la forunculosis recidivante, en el grupo con edad de 18 años y más. Aunque todos los OR resultaron mayores de la unidad, lo que indica mayor presentación entre los casos, excepto el consumo de carne roja y el no consumo de cereales, ninguno resultó significativo.

Tabla 2.8 Factores de riesgo epigenéticos nutricionales relacionadas con la forunculosis recidivante en el grupo con 18 años y más, y en controles

Factores de riesgo	Casos N=102		Controles N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Carbohidratos	58	56,90	21	48,38	0,786	0,375	1,381	0,676-2,823	0,074
Grasas	58	56,90	20	46,51	1,304	0,254	1,516	0,741-3,102	0,095
Lácteos	45	44,10	13	30,23	2,430	0,119	1,822	0,853-3,892	0,119
Huevo	69	67,60	23	53,48	2,615	0,106	1,818	0,877-3,768	0,134
Carne roja	42	41,20	22	51,16	1,223	0,269	0,668	0,326-1,368	0,092
No verduras	47	46,07	16	37,20	0,968	0,325	1,441	0,694-2,995	0,082
No frutas	45	44,11	14	32,55	1,675	0,196	1,635	0,774-3,455	0,107
No cereales	85	83,33	40	93,02	2,389	0,122	0,375	0,104-1,354	0,128
No pescado	68	66,66	27	62,79	0,201	0,654	1,185	0,564-2,491	0,037
No vísceras	85	83,33	32	74,41	1,543	0,214	1,719	0,727-4,064	0,103
No semillas	81	79,41	33	76,74	0,128	0,720	1,169	0,497-2,748	0,030
No vino	96	94,11	40	93,02	0,725 ^F	0,532	1,200	0,286-5,035	0,021

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05); N: Cantidad total de casos y de controles; n: Casos y controles con estudio realizado

Fuente: Resultados de la Investigación.

2.4.4 Resultados de la relación entre la forunculosis recidivante y el índice de masa corporal (IMC)

2.4.4.1 Análisis en los grupos de 3 a 11 años, y de 12 a 17 años, para ambos sexos

La tabla 2.9 presenta los resultados del IMC en los grupos de 3 a 11 años, y entre 12 y 17 años, para ambos sexos. Dadas las características de la muestra, se realizó una caracterización descriptiva de los cuatro grupos formados, de acuerdo con la edad y sexo. En la frecuencia de casos, se observa un predominio dentro del rango objetivo del normopeso entre el 5 y el 85 percentil, en cada grupo hay un caso considerado como sobrepeso por encima de este rango. En el Anexo 6, aparecen los valores de IMC de todos los individuos de los cuatro grupos.

Tabla 2.9 Índice de masa corporal en los grupos de 3 a 11 años y entre 12 y 17 años, para ambos sexos

IMC	IMC de 3 a 11 años				IMC de 12 a 17 años				
	Masculino	Pc	Femenino	Pc	Masculino	Pc	Femenino	Pc	
N	7		5		8		10		
Media	18,966		19,857		22,450		21,794		
Mediana	17,217		19,705		23,139		21,124		
Moda	11,84 ^a		16,80 ^a		13,06 ^a		17,12 ^a		
Des. típ.	5,619		2,318		5,584		4,149		
Rango	13,60		6,91		17,71		14,48		
Mínimo	11,84		16,80		13,06		17,12		
Máximo	25,44		23,71		30,77		31,60		
Percentiles	5	11,841	11,84	16,801	16,80	13,062	13,06	17,120	17,12
	20	13,387		17,480		16,787	17,72	18,261	17,99
	25	14,417		18,074	18,50	18,196		18,998	
	30	14,732	14,42	18,602		19,055		19,393	19,33
	35	15,046		18,963		19,979	19,63	19,501	19,53
	40	15,606	15,20	19,324		21,034		20,000	
	45	16,412		19,583	19,53	22,088	21,97	20,644	20,70
	50	17,217		19,705		23,139		21,124	
	55	19,706	17,22	19,826		24,190		21,592	21,55
	60	22,195		20,047		24,785	24,31	22,112	22,49
	70	24,499	23,44	20,634	20,72	25,845	25,50	22,806	22,94
	75	25,204	25,20	21,466		26,358		23,379	
	80	25,297		22,514		27,468	26,64	24,341	24,69
	85	25,390		23,562		29,325		27,108	
	90		25,44		23,71		30,77		31,60

Los datos se presentan en frecuencia y distribución percentilar; IMC: Índice de Masa Corporal; Des.tip: Desviación típica; Pc: Percentil.

Fuente: Resultados de la Investigación.

La tabla 2.10 muestra el IMC en los 102 casos de 18 años y más. Se observa que los valores de la media del IMC fueron 26,135 en los casos y 26,256 en los controles. No mostraron diferencias significativas ($p=0,898$).

En el percentil 95 los valores del IMC fueron 39,50 en los casos y de 34,02 en los controles. En el anexo 6, se muestra el análisis de normalidad para la distribución de esta variable en casos adultos y en controles, y los valores individuales del IMC de casos y controles.

Tabla 2.10 Índice de masa corporal en el grupo de estudio de 18 años y más y en los controles

		IMC en casos de ambos sexos de 18 años y más	IMC en controles	Prueba t (p)
	N	102	43	
	Media	26,135	26,256	-0,128 $p=0,898$
	Desv. típ.	6,661	4,482	
	Mínimo	13,51	18,08	
	Máximo	56,02	39,52	
Percentiles	5	18,896	18,598	
	25	22,090	23,722	
	50	25,259	25,826	
	75	29,120	29,136	
	85	31,631	30,470	
	95	39,509	34,021	

Los datos se presentan en frecuencia y distribución percentilar Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$; IMC: Índice de Masa Corporal; Desv.tip: Desviación típica.
Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.11 se muestran los rangos resultantes de la clasificación de la distribución del IMC, en casos con forunculosis recidivante con 18 años y más, y en los controles. El 45,1 % de los casos y el 27,9 % de los controles fueron normopeso. Fueron obesos el 20,6 % de los casos y el 16,2 % de los controles; diferencias de que no alcanzaron significación. Se observa una alta prevalencia de sobrepeso entre los controles (51,1 %) ($p=0,023$). El 50,98 % de los casos y el 67,44 % de los controles se encuentran incluidos dentro de las dos categorías (sobrepeso y obeso) de conjunto; no hubo diferencias significativas ($p=0,098$).

Tabla 2.11 Clasificación según rangos del Índice de masa corporal en el grupo de estudio de 18 años y más y controles

Rangos del Índice de masa corporal en individuos de 18 años y más y controles					
Clasificación		Condición		Total	Prueba t (p)
		Casos (N=102)	Control (N=43)		
Bajo peso	n	4	2	6	0,960
	%	3,92	4,65	4,13	
Normopeso	n	46	12	58	0,064
	%	45,10	27,90	40,00	
Sobrepeso	n	31	22	53	-0,023
	%	30,40	51,16	36,55	
Obeso	n	21	7	28	0,648
	%	20,60	16,27	19,31	
Sobrepeso+ Obeso	n	52	29	81	0,098
	%	50,98	67,44	55,86	

Los datos se presentan en números totales y porcentajes; Prueba t para muestras independientes significación $p \leq 0,05$; N: Cantidad total de casos y de controles; n: Casos y controles con estudio realizado.
Fuente: Resultados de la Investigación.

2.4.5 Resultados de la relación entre la forunculosis recidivante y la concentración sérica de oligoelementos

En el anexo 7 aparecen los valores individuales de los oligoelementos (todos paramétricos) que se encontraron en la muestra de los 12 casos de 3 a 11 años, así como los estadísticos descriptivos de los mismos para dicha muestra.

Los valores medios de las concentraciones séricas de los cuatro oligoelementos y el porcentaje de los casos de 3 a 11 años con los valores inferiores a la media, según los resultados de este grupo fueron los siguientes:

Calcio concentración media: 2,43 mm/L...Inferiores a la media 5/12=41,6 %.

Magnesio concentración media: 0,62 mm/L...Inferiores a la media 6/12=50 %.

Cinc concentración media: 12,04 um/L...Inferiores a la media 6/12=50 %.

Cobre concentración media: 18,06 um/L...Inferiores a la media 7/12=58,3 %.

En la tabla 2.12 puede observarse, el resultado del estudio de las concentraciones séricas de cuatro oligoelementos en 120 individuos de 12 años y más. En los oligoelementos cinc, cobre y magnesio, que se comportaron como variables paramétricas, no se observaron diferencias entre los valores medios de casos y controles. En el calcio, con distribución no paramétrica, no se observaron diferencias entre los rangos medios para casos y controles.

Tabla 2.12 Concentraciones séricas de oligoelementos en casos de 12 años y más, y controles

Variables paramétricas	Condición	N ₁ = 120 N ₂ =43 n1 y n2	Media	Desviación típica.	Prueba t	(p)
Cinc	Caso	79	11,601	1,97107	-0,069	0,945
	Control	38	11,625	1,74272		
Cobre	Caso	79	16,651	3,58054	-0,357	0,722
	Control	38	16,866	2,74689		
Magnesio	Caso	81	0,666	0,15556	1,352	0,180
	Control	36	0,634	0,09773		

Variable no paramétrica	Condición	N ₁ =120 N ₂ =43 n1 y n2	Mínimo	Máximo	Percentiles			Signific. asintótica bilateral
					25	50	75	
Calcio	Caso	81	1,61	4,56	2,31	2,46	2,63	(p) 0,965
	Control	36	1,40	2,99	2,21	2,44	2,63	

Los datos se presentan en frecuencia y distribución percentilar; N1: Cantidad total de casos, N2: Cantidad total de controles; n1 y n2: Casos y controles con estudio realizado; Signif: Significación; Prueba t para medias de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; U de Mann Whitney para diferencias en el rango medio de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$.

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 2.13 se presenta el resultado de la evaluación de la concentración alterada de oligoelementos, como factor de riesgo en mayores de 12 años. Se aprecia que la concentración de calcio estuvo alterada en mayor número de casos y controles, aunque no alcanzó significación.

Tabla 2.13 Riesgo para concentración alterada de oligoelementos en muestra de casos de 12 años y más, y controles

Oligoelemento	Caso n/N ₁	Control n/N ₂	X ²	(p)	F(p) exacta media	OR (IC 95%)
Cobre	4/92	0/38	1,704	(0,191)	0,122	indefinido
Calcio	42/92	16/36	0,015	(0,901)	0,452	1,05 0,48-2,23
Magnesio	2/90	0/36	0,812	(0,367)	0,254	indefinido
Cinc	1/79	0/38	0,485	(0,486)	0,337	indefinido

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$); N1: Cantidad total de casos, N2: Cantidad total de controles; n: Casos y controles con estudio realizado.

Fuente: Resultados de la Investigación

2.4.6 Correlaciones entre factores de riesgo epigenéticos generales y nutricionales entre sí y con las concentraciones séricas de oligoelementos

La tabla 2.14 presenta algunas correlaciones entre variables epigenéticas entre sí. La correlaciones entre la forunculosis recidivante y el consumo excesivo de grasa

(coeficiente de Cramer Phi=0,208 (p=0,023), entre las alteraciones ováricas con el consumo excesivo de grasa (coeficiente de Cramer Phi=0,219 (p=0,020), la hiperhidrosis y las alteraciones psíquicas (coeficiente de Cramer Phi=0,190 (p=0,012), la hiperhidrosis y alteraciones ováricas (coeficiente de Cramer Phi=0,157 (p=0,038); las alteraciones psíquicas con alteraciones de ovarios (coeficiente de Cramer Phi=0,229 (p=0,002); resultaron significativas. No resultó significativa la correlación entre las alteraciones ováricas y no consumo de verduras (p=0,097).

Se presentan también las correlaciones significativas encontradas en el estudio entre variables epigenéticas y concentraciones de oligoelementos. Se observa correlación entre el consumo de carne roja y el magnesio con un coeficiente de Pearson $r=0,371$ (p=0,001), el no consumo de semillas con el calcio que mostró un coeficiente de Spearman $Rho= -0,305$ (p=0,006). No resultó significativa la correlación entre el no consumo de cereales con el cobre (p=0,066). Por su parte, la correlación entre oligoelementos entre sí, mostro correlaciones de interés entre el calcio y el magnesio (p=0,064).

Tabla 2.14 Correlaciones entre factores de riesgo epigenéticos generales y nutricionales entre sí y con las concentraciones séricas de oligoelementos en la muestra de casos de 12 años y más

Correlación	Variable	Variable	N	r Pearson	Rho Spearman	Phi-V Cramer	Signf. p
Epigenéticas entre sí.	Forunculosis recidivante	Grasa	120			0,208	0,023
	Alteraciones ováricas	Grasa	80			0,219	0,020
	Hiperhidrosis	Alteraciones psíquicas	120			0,190	0,012
	Hiperhidrosis	Alteraciones. ováricas	82			0,157	0,038
	Alteraciones psíquicas	Alteraciones ováricas	82			0,229	0,002
	No verduras	Alteraciones ováricas	80			0,157	0,097
Epigenéticas / Oligoelementos.	Carne roja	Magnesio	81	0,371			0,001
	No semillas	Calcio	81		-0,305		0,006
	No cereales	Cobre	79	0,208			0,066
Oligoelementos entre sí.	Magnesio	Calcio	81		0,172		0,064

Los datos se presentan en números totales; Correlación entre variables de diferentes categorías; Signif: Significación $p<0,05$; Pearson r: Coeficiente de correlación r de Pearson, Spearman rho: Coeficiente de correlación rho de Spearman, Phi-v Cramer: Coeficiente de correlación Phi-v de Cramer; N: Cantidad total de casos.

Fuente: Resultados de la Investigación.

2.4.7 Resultados del análisis multivariado de variables epigenéticas

El anexo 8 presenta el resultado final de la clasificación de casos y controles mediante el análisis multivariado de regresión logística, por el método introducir. Se hizo un análisis multivariado de riesgo para los 30 casos de 3 a 17 años. Se introdujeron en la ecuación 4 variables independientes, que habían resultado significativas en el análisis bivariado de factores epigenéticos. Se obtuvo un 78,08 % de clasificación correcta (60,0 % en los casos y 90,70 % en los controles). Las variables que resultaron significativamente asociadas con la ecuación de regresión fueron: consumo excesivo de carbohidratos, inmunodeficiencia, hiperhidrosis, y consumo excesivo de huevo. (Anexo 8)

En el grupo de 18 años y más, se introdujeron en la ecuación diez variables independientes que no mostraron colinealidad, de ellas cuatro habían resultado significativas en el análisis bivariado, tres de interés biológico en el análisis bivariado y evaluación como variables predictoras por los expertos, y tres tuvieron una evaluación de variables con credibilidad biológica durante la validación por los expertos. En general, se obtuvo un 77,24 % de clasificación correcta (89,2 % en los casos y 48,83 % en los controles). Las variables que resultaron significativamente asociadas con la ecuación de regresión fueron: la diabetes mellitus, hiperhidrosis, alteraciones síquicas e inmunodeficiencias. (Anexo 8)

2.5 Discusión

La forunculosis recidivante es una enfermedad subdiagnosticada. La falta de notificación obligatoria, su alivio espontáneo en muchos casos y su baja tasa de complicaciones incitan poco la investigación, por parte de la comunidad científica. Resulta necesario aportar elementos de cómo los factores de riesgo que han resultado significativos en esta investigación, impactan los mecanismos epigenéticos que se han invocado.

Las características epigenéticas modifican la actividad del ADN sin modificar su secuencia y en el *S. aureus*, sus influencias en el proceso infeccioso han sido poco estudiadas.

Las bacterias utilizan varios mecanismos de control epigenético determinantes en los éxitos evolutivos de la especie. En ellas, el mecanismo epigenético más conocido es

la metilación selectiva de las adeninas del ADN que ocurre tras su replicación y añade una información secundaria a la información de la propia secuencia nucleotídica. Esta nueva información provocará cambios a nivel de transcripción, transposición, iniciación de la replicación del cromosoma y prevendrá de las posibles mutaciones que podrían producirse por los mecanismos de reparación celular. Las metilasas que pierden los sistemas de restricción que las acompañan, realizan la regulación epigenética.⁽¹⁴⁰⁾

Los leucocitos pueden desarrollar otros mecanismos de control epigenético en la respuesta inmune innata a *S.aureus*: por ejemplo, el entrenamiento inmunológico que surge de las modificaciones epigenéticas que los califican para posteriores encuentros con estímulos después del primer contacto. Este mecanismo epigenético en respuesta a *S.aureus* lo pueden inducir diversos tipos de metabolitos, (fumarato y lactato) entre otros, que interfieren con el remodelado epigenético de las marcas de histonas y actúan como antagonistas de las enzimas lisina demetilasa (KDMs) y la histona deacetilasa 11 (HDAC11) que modula la transcripción de genes de IL-10 y la producción de biopelículas por *S.aureus* que le permiten su persistencia en los tejidos.⁽¹⁴¹⁾

Entre las variables clínicas, microbiológicas y de susceptibilidad individual a la forunculosis recidivante que fueron consideradas en este estudio, se encontró predominio en los individuos del sexo femenino, el 64,39 % de los enfermos con forunculosis recidivante y 69,56 % de los que presentaron forunculosis complicada. Esto coincide con lo reportado por Salazar MK, en adultos entre 20 y 65 años en varios cantones de Costa Rica, donde el 61,9 % de la muestra empleada correspondió al sexo femenino. Este autor, solo estudió enfermos con forunculosis recidivantes, no tuvo en cuenta las formas complicadas de la enfermedad.⁽¹⁴²⁾

En la provincia de Las Tunas, Cuba, un estudio realizado por Ricardo-Mora E,⁽¹⁰⁾ también reportó predominio del sexo femenino. En este trabajo los individuos del sexo femenino afectados representaron el 55,7 % de la muestra.

Los criterios son divergentes en cuanto a la relación de los niveles de esteroides sexuales y la portación nasal de *S.aureus* en individuos masculinos. Análisis multivariados han mostrado que los varones tienen mayor incidencia de bacteriemia que las del sexo femenino, no obstante, las mujeres tienen peor pronóstico y desarrollan mayor mortalidad.⁽¹⁴³⁾

Los enfermos evaluados presentaron lesiones múltiples localizadas en los miembros y en la región del periné, lo cual se correspondió con lo encontrado por Salazar MK,⁽¹⁴²⁾ en su estudio realizado en Costa Rica; sin embargo, en ellos se observó, además, alta frecuencia de presentación en la región de las axilas.

De acuerdo con lo reportado en la literatura internacional, el 75 % de los aislamientos en los cultivos de las secreciones de los enfermos con forunculosis recidivante, se corresponden con la presencia de *S.aureus*. Peláez,⁽⁹⁾ en Pinar del Río, Cuba, en una muestra de 89 pacientes con forunculosis, y un grupo control de 182 pacientes con síntomas respiratorios ligeros, evidenció más del 70 % de positividad en los aislamientos y recurrencia en la totalidad de los casos estudiados. Este autor encontró al menos, un conviviente con exudado positivo a *S. aureus* y la posibilidad de desarrollar la forunculosis recidivante. Otros reportes en Cuba, como el de Ricardo-Mora E,⁽¹⁰⁾ en La Tunas reafirman la tendencia a encontrar predominio de aislamientos de *S.aureus* en los cultivos de las lesiones de pacientes afectados por forunculosis recidivante.

En esta investigación se encontró positividad en el 91,6 % de los enfermos con forunculosis y en el 86,9 % de los que presentaron forunculosis recidivante complicada.

La alta frecuencia de pacientes de color de piel blanca encontrada en esta investigación, entre los enfermos de forunculosis recidivante y entre los que presentaron cuadros de forunculosis recidivante complicada, concuerda con el resultado de Peláez LY,⁽⁹⁾ aunque en su estudio este autor solamente incluyó menores de 20 años. La relación entre el color de piel blanca y la frecuencia incrementada de infecciones cutáneas por *S. aureus*, también fue enunciada por Rasca A,⁽⁵⁴⁾ en un trabajo sobre la relevancia del receptor para la fracción Fc de la subclase de IgG₂. Estos anticuerpos son esenciales contra los mecanismos de defensa de los microorganismos encapsulados como *S. aureus*, lo cual podría ser causa de mayor susceptibilidad en individuos con color de piel blanca. En la clasificación de los factores predisponentes para las infecciones de piel en adultos realizada por Flores R,⁽⁴⁾ se considera el color de piel blanca como factor de importancia a tener en cuenta en este tipo de infecciones.

Cyr DD, en un reporte sobre bacteriemia por *S.aureus* en afroamericanos, reveló evidencias de incremento de ancestría europea entre los casos en la región 5' del

locus HLA-DRA.⁽⁸⁹⁾ El primer reporte que evidenció susceptibilidad genética a las infecciones por *S. aureus* lo realizó DeLorenze GN,⁽¹⁴⁴⁾ en población con color de piel blanca. Este autor en su estudio de amplio genoma demostró polimorfismos SNP cercanos a los genes que codifican moléculas del sistema HLA-DRA y DRB1 y como resultado de un análisis de regresión logística encontró que se expresaban con mayor significación en el serotipo HLA-DRB1*04, lo que aportó un soporte adicional para plantear la fortaleza de asociación entre los genes HLA de la clase II con las infecciones por *S. aureus*.

A pesar de que el presente estudio se realizó con pacientes de cinco municipios con alta ruralidad, se observó que la residencia en zona urbana predominó en todos los grupos de pacientes con forunculosis recidivante y también en el grupo de pacientes que presentaron forunculosis complicada. Estos hallazgos concuerdan con el resultado que obtuvo Toranzo YL y colaboradores⁽¹⁴⁵⁾ en Las Tunas, Cuba, donde la ruralidad no alcanzó asociación de riesgo en su análisis, aunque se asoció a mayor exposición a la radiación solar y las lesiones de los casos incluidos fueron más frecuentes en las áreas expuestas.

En el presente estudio la atopia, las inmunodeficiencias y la hiperhidrosis en los sujetos menores de 18 años; la diabetes, la hiperhidrosis, las alteraciones psíquicas y el estrés en los sujetos de 18 años y más fueron variables epigenéticas generales que alcanzaron significación. En este aspecto también existen puntos coincidentes con Toranzo YL y colaboradores,⁽¹⁴⁵⁾ ellos identificaron la atopia y la diabetes mellitus como factores de riesgo con significación estadística. Aunque las asociaciones de riesgo más llamativas para su investigación fueron la insuficiencia venosa periférica con los traumatismos y el rasurado inadecuado en individuos atópicos. Otro trabajo de este mismo equipo de investigadores, en este caso encabezado por Ricardo-Mora E,⁽¹⁰⁾ reportó que el 64,1 % de los casos estaba expuesto a irritantes y se identificaron factores asociados a la forunculosis como la atopia y el rasurado inadecuado.

La atopia expresada en dos de sus formas clínicas: dermatitis atópica y asma es un factor de riesgo asociado al hospedero incluido por Flores y otros investigadores,⁽⁴⁾ en la clasificación de los factores predisponentes para las infecciones de piel por *S. aureus* en los adultos. Recientemente, se ha considerado su papel como mecanismo de defensa protector contra las toxinas que produce *S. aureus*. En algunos sujetos,

los anticuerpos IgE anti toxinas estafilocócicas lejos de provocar daño, tienen efecto beneficioso, lo cual reafirma que la respuesta inmune Th₂ predominante en los individuos atópicos, tiene acción protectora contra las toxinas bacterianas y sus efectos. Los menores de 18 años presentaron alta frecuencia de atopia y se confirmó su asociación a la forunculosis recidivante.⁽¹⁴⁶⁾

Los mecanismos epigenéticos que subyacen en el control y desarrollo de la forunculosis recidivante se sugieren ante los hallazgos documentados en esta investigación referentes a las correlaciones encontradas entre variables epigenéticas entre sí y con las concentraciones de algunos oligoelementos. Así resulta notoria su presencia asociada al exceso de grasas en la dieta que favorece un balance energético positivo lo cual promueve y prolonga la acumulación de lípidos.⁽¹⁴⁷⁾

Las inmunodeficiencias y otras morbilidades asociadas a trastornos de la inmunidad fueron identificadas por Bustamante,⁽³⁾ como factores de riesgo para las infecciones de las partes blandas en adultos jóvenes de España. A su criterio, en este grupo el contagio endógeno es más frecuente que el exógeno. Hay coincidencia con lo observado por este investigador, fue significativa la relación entre las inmunodeficiencias y la presencia de forunculosis recidivante en la muestra de adultos jóvenes estudiados.

Según Linz MS, citado en Matthew L y colaboradores,⁽¹⁾ existe fuerte asociación de forunculosis recidivante con leucemias o enfermedades autoinmunes, aunque en los adultos jóvenes no tienen el mismo comportamiento como factores de riesgo. En este grupo poblacional, el factor endógeno y la condición de portador nasal de estafilococo, asociado a la presencia de la Leucocidina de Pantón Valentine (PVL), entre un 40 % a 90 % se vincula con mayor regularidad a los brotes epidémicos.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo que alcanzó significación en los individuos de 18 años y más, lo que se corresponde con la apreciación que hace Flores R, sobre su función como factor predisponente para las infecciones de la piel por *S.aureus* en los adultos.⁽⁴⁾ La diabetes también fue considerada por Linz MS, citado en Matthew L y colaboradores,⁽¹⁾ en adultos jóvenes, donde el factor endógeno desempeñó un papel importante.

En el presente estudio quedó evidenciada la implicación en la forunculosis recidivante de la hiperhidrosis, las alteraciones psíquicas y el estrés. El primer elemento alcanzó significación en los dos grupos, tanto en los menores de 18 años

como en los casos de 18 años y más. Esto concuerda con lo observado por Walling y colaboradores.⁽¹⁴⁸⁾ Ellos encontraron que el riesgo de infección bacteriana fue superior en los pacientes con hiperhidrosis primaria (5,4 %) respecto a los del grupo de control utilizado (2,2 %).

La alta frecuencia de lesiones en áreas corporales donde se acumula sudor, encontrada en la presente investigación, concuerda con lo planteado por Swaney⁽¹⁴⁹⁾ sobre las fuertes preferencias del *S. aureus* por el sudor y las áreas donde este se encuentra en mayores concentraciones en la superficie cutánea.

Las alteraciones psíquicas y el estrés encontrado en los casos con 18 años y más con forunculosis recidivante demuestran que estos factores tienen elevada influencia en la condición dermatológica del individuo. Muchos procesos infecciosos aparecen en la piel después de un evento estresante, Evers AW,⁽¹⁵⁰⁾ menciona un reporte descriptivo de 77310 ciudadanos de Dinamarca que desarrollaron Herpes Zoster después de un evento estresante.

La información disponible para documentar la relación de las infecciones por *S. aureus* con la dieta y la nutrición como factores predisponentes o elementos de protección, no es amplia. La relación sinérgica entre la malnutrición y las enfermedades infecciosas ahora es aceptada y se ha demostrado de modo concluyente en animales de experimentación. La presencia simultánea de malnutrición e infección es el resultado de una interacción que tiene consecuencias más serias sobre el hospedero; esta interacción tendría el efecto aditivo si las dos se presentaran de modo independiente. Las infecciones empeoran la malnutrición y esta aumenta la gravedad de las enfermedades infecciosas.

Un tipo de interacción diferente al de la nutrición y la infección se observa en el efecto de algunas enfermedades carenciales respecto a la integridad de los tejidos. La reducción en la integridad de ciertas superficies epiteliales, notable en la piel y las membranas mucosas, disminuye la resistencia a la invasión y facilita la vía de entrada para los organismos patógenos.⁽¹⁵¹⁾

La dieta es un poderoso método de moldear el microbioma del tracto gastrointestinal y minimizar los efectos de la resistencia a los antibióticos. Los individuos que viven en zonas rurales no industrializadas con poco acceso a la medicina moderna, que llevan dietas variadas ricas en fibra vegetal y limitadas en contenido de proteína animal expresan menor cantidad de genes de resistencia a los antibióticos e incluso

son más longevos. Los cambios dietéticos que ocurrieron con la industrialización han producido las alteraciones al microbioma que ha extendido el nicho para la resistencia a los antibióticos de las bacterias.⁽¹⁵²⁾

La ingesta excesiva de carbohidratos aumenta significativamente las bacterias patógenas (*Flavobacterium*), ellas deprimen el sistema inmune de la microbiota y puede activar infecciones oportunistas como las que produce el *Staphylococcus aureus*.⁽¹⁵³⁾

Se encontró significación en relación con el consumo excesivo de carbohidratos y huevos, considerados como alimentos de riesgo, y no consumo de alimentos protectores como vísceras, verduras y frutas, en el análisis efectuado con los casos menores de 18 años. El resultado obtenido en este grupo relacionado con el no consumo de verduras y frutas demuestra el efecto de los mecanismos epigenéticos de regulación post-transcripcional por micro ARN, que son considerados los mayores mecanismos regulatorios de los genes implicados en procesos como la inflamación, proliferación, apoptosis y polarización celular. Las verduras crucíferas como las espinacas, brócoli, el té verde y las frutas contienen isotiocianato y derivados de glucosinolato, considerados potentes antioxidantes que producen represión del crecimiento intracelular de *S. aureus*. Su acción modula la expresión de (miRNAs), (miR)-142-5p y (miR)-146a-5p, que controlan la señalización de la p38/JNK y la activación de las caspasas 3/7 que intervienen en la apoptosis celular. Estos compuestos también son activadores del (Nrf2, del inglés *nuclear erythroid factor*) que permanece inhibido durante la homeostasis, pero se activa en presencia de estrés oxidativo y codifica enzimas antioxidantes de fase II. Los derivados de glucosinolato modulan las alteraciones epigenéticas, la metilación de ADN, la modificación de histonas y los micro ARN.⁽¹⁵⁴⁾

Los carbohidratos son utilizados por *S.aureus* en función de la supervivencia intracelular, la bacteria establece competencia con los keratinocitos por la glucosa disponible y los llevan a la muerte por piroctosis. La piroctosis no logra la eliminación de la infección por *S.aureus* porque la α hemolisina del patógeno activa el inflammasoma NLRP3 y previene la acidificación del medio, lo cual beneficia a la bacteria y promueve su diseminación intracelular. Este proceso gana relevancia en la diabetes donde la hiperglucemia favorece la persistencia y la invasividad, a pesar de existir disponibilidad de glucosa, fallan los mecanismos de transporte de la

glucosa, se daña el estallido respiratorio y aumenta el reclutamiento de neutrófilos de baja densidad, responsables de la formación de mallas extracelulares de neutrófilos, (NETs).⁽¹⁴¹⁾

El consumo elevado de grasas correlacionó positivamente con la forunculosis recidivante y con las alteraciones de ovarios. A su vez, las alteraciones de ovarios presentaron correlaciones positivas con las alteraciones psíquicas y la hiperhidrosis, que también correlacionaron de manera positiva entre ambas. Un trabajo realizado por González LF,⁽¹⁵⁵⁾ en 2018 en La Habana, Cuba, refirió que la hiperhidrosis hace que la capacidad de control y tolerancia al estrés sea limitada, tiende a exacerbarse con el estrés y da lugar a hiperactividad simpática que genera, desde etapas tempranas de la vida, afectación psíquica. En Cuba es una dolencia poco conocida y no existen reportes sobre su prevalencia.

A criterio del autor, se constata un resultado de interés, cuando se analizan los hallazgos obtenidos a través de la evaluación multivariada de riesgos, tanto en el grupo de 3 a 17 años como en los de 18 y más; los resultados son coincidentes con el estudio bivariado. Esto indica que en las enfermedades infecciosas, además del determinante primario producido por el contacto con la infección, contribuye otro grupo de factores de riesgo, de manera notable, al curso de la enfermedad y determinan que en un grupo de personas esta se comporte de manera recidivante. Mientras mayor es el número de factores coincidentes en un individuo, mayor es su riesgo de enfermar.

En los menores de 18 años se evaluó la presencia simultánea de cuatro factores de riesgo, los que analizados de manera aislada, habían mostrado diferencias entre casos y controles; cuando se analizaron de forma conjunta, fueron capaces de identificar de manera adecuada al 60 % de los casos y al 90 % de los controles, para un 78,1 % de predicción correcta, lo que puede considerarse adecuado para cualquier enfermedad multifactorial y muy bueno, si se tiene en cuenta que en última instancia, este método se utilizó para el análisis de la evolución tórpida de una enfermedad infecciosa.

Entre las variables, que en los sujetos de menos de 18 años, además de la hiperhidrosis y las inmunodeficiencias, contribuyeron a distinguir entre casos y controles, estuvieron las dos variables epigenéticas nutricionales: el consumo excesivo de carbohidratos y de huevos, referido por los padres de los niños y

adolescentes. El autor del trabajo considera que, a pesar de que estas variables pueden tener limitaciones por sesgos de información, ya que no pudieron ser determinadas, las concentraciones sanguíneas de sus metabolitos por limitaciones técnicas y su referencia por los padres, no debe ser descartada como información de riesgo.⁽¹⁵⁶⁾

Valoraciones similares se hacen con respecto a los hallazgos del análisis simultáneo de diez variables de riesgo para distinguir entre casos con más de 18 años y controles, las que fueron capaces de distinguir cuando se analizó su presencia conjunta al 77, 2 % de los casos y los controles. Esto es considerado una buena predicción, ya que por encima del 75 % de predicciones correctas, se considera un resultado adecuado para estos análisis.⁽¹⁵⁷⁾

Las variables de mayor interés en esta distinción en los adultos fueron enfermedades crónicas, en específico la diabetes mellitus, las inmunodeficiencias, las alteraciones psíquicas y la hiperhidrosis; las mismas han sido invocadas en la literatura revisada. La forunculosis recidivante es una de las infecciones de piel y partes blandas más frecuente en los diabéticos y la presencia del *S. aureus* en más del 60 % de las mismas, es una de las causas más comunes de hospitalización, según refieren López FS y colaboradores,⁽¹⁵⁸⁾ al abordar el tema de tratamiento de las enfermedades infecciosas en este tipo de pacientes.

Los resultados de la presente investigación tienen concordancia con lo encontrado Salazar MK,⁽¹⁴²⁾ en su estudio de la forunculosis recidivante en la provincia de Limón en Costa Rica, donde relacionó la enfermedad con sudoración, humedad constante y observó alta frecuencia de sobrepeso y obesidad en los enfermos.

Las dietas poco saludables y la obesidad pueden afectar la capacidad de la piel para luchar contra las infecciones bacterianas. La acumulación de células de grasa agrandadas puede afectar negativamente, la función antimicrobiana del órgano. Un mayor número de adipocitos maduros aumenta la señalización de factor de crecimiento transformante β , lo que a su vez disminuye el número de progenitores de adipocitos dérmicos que producen el péptido antimicrobiano llamado catelicidinas. Esta ausencia deja la epidermis vulnerable a la infección por *S. aureus*.⁽¹⁵⁹⁾

A nivel de mucosas, también se ha evidenciado relación entre el peso corporal y la colonización por el patógeno, lo cual indica que puede jugar un papel importante en la manifestación de la obesidad. En un estudio de 155 casos agrupados en tres

categorías según su IMC, normopeso, sobrepeso y obesos; Qadir RM y Assafi MS, encontraron que el 85,4 % de los individuos sobrepeso y el 73.6 % de los obesos, portaban *S.aureus* en la cavidad oral ($p < 0.0001$) comparada con el 34 % observado en los individuos normopeso. Por sexos, se presentó en el 82,6 % de los varones y en el 88,9 % de las hembras que se encontraban en la categoría de sobrepeso.⁽¹⁶⁰⁾

La obesidad fue estudiada por Flores R,⁽⁴⁾ e incluida en su clasificación de los factores predisponentes para las infecciones de piel por *S.aureus* en los adultos. Ricardo-Mora E,⁽¹⁰⁾ consideró este factor de riesgo en el estudio de casos con piodermatitis, como motivos de ingreso seguimiento en un hospital general en la provincia de Las Tunas, Cuba.

El IMC en los individuos menores de 18 años se mantuvo dentro del rango objetivo del 5 al 85 percentil, no obstante, en cada uno de los subgrupos se halló un caso considerado como sobrepeso. En poblaciones jóvenes con menos de 18 años, los datos reunidos en un estudio de contacto social entre 1 038 estudiantes de escuelas secundarias en Noruega demostraron que los estudiantes normopeso, podían tener incrementado el riesgo de transmisión debido al mayor número de contactos entre sí. Se encontró asociación del cultivo directo de mucosa nasal con el sexo, índice de masa corporal y actividad física ($p = 0,001-0,008$).⁽¹⁶¹⁾

Aunque no se encontró diferencias en el IMC entre los casos de 18 años o más y los controles, desde el Pc80 hasta el Pc95 la obesidad fue más frecuente entre los enfermos. Estos resultados se corresponden con los encontrados por Salazar MK⁽¹⁴²⁾ en adultos entre 20 y 65 años en un estudio sobre forunculosis en varios cantones de Costa Rica.

Según refiere Aguilera GC,⁽¹⁶²⁾ el proceso inflamatorio crónico de baja intensidad presente en la obesidad, puede desencadenar un síndrome metabólico que es una entidad clínica caracterizada por un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad visceral, alteraciones en el metabolismo de lípidos (aumento de triglicéridos y disminución de HDL-C, del inglés *High-Density Lipoprotein Cholesterol*) y de la insulina, hipertensión y presencia de factores protrombóticos e inflamatorios. En su estudio, tanto en menores como en mayores de 18 años, observó correlación positiva entre índice de masa corporal, usado para el diagnóstico de la obesidad y la presencia de síndrome metabólico. También describe, un alto porcentaje de niños españoles obesos entre 6 y 12 años con síndrome metabólico, que presentaban

hipertensión arterial, resistencia a la insulina, biomarcadores séricos proinflamatorios y de riesgo cardiovascular. En ese sentido, seguir una dieta ajustada en calorías, moderada en hidratos de carbono, abundante en ácidos grasos oleico y omega-3 y pobre en ácidos grasos saturados y *trans*, así como un consumo abundante de frutas y legumbres y moderado de alcohol, parece tener un efecto beneficioso en el estado inflamatorio relacionado con la obesidad y las manifestaciones del síndrome metabólico.

En un estudio desarrollado por Tehrani FR y Amiri M,⁽¹⁶³⁾ se observó que entre todas las alteraciones de ovario, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), (Anovulación crónica hiperandrogénica o síndrome de Stein-Leventhal) resultó ser el diagnóstico más frecuente (ocurre en 5 a 10% de las mujeres). Se asocia a inflamación crónica de bajo grado con riesgo incrementado de padecer hígado graso no alcohólico, depresión, ansiedad, apnea obstructiva del sueño, obesidad y síndrome metabólico. De manera coincidente, en la presente investigación, la frecuencia observada de alteraciones de ovario en las mujeres con 18 años y más resultó de interés y en el grupo de mujeres entre 12 y 17 años, su presencia fue significativa entre los casos.

Algunas variables epigenéticas correlacionaron entre sí y ello es expresión de la complejidad de las interacciones que se producen en los mecanismos que desencadenan la respuesta inmune. Presenta interés además, el resultado obtenido en las correlaciones realizadas entre las concentraciones de oligoelementos y algunas variables epigenéticas.

Aunque no se observaron diferencias entre los valores medios de oligoelementos entre casos y controles del presente estudio, existen en la literatura revisada evidencias de la relación de estos con los procesos infecciosos, y en específico con la infección por el *S. aureus*.⁽¹⁶⁴⁾

En un reporte previo de una investigación descriptiva en 2003, se informaron los resultados del estudio de 41 niños portadores de forunculosis recidivante, en Villa Clara, Cuba, donde se observaron bajas concentraciones séricas para cuatro oligoelementos (hierro, cinc, cobre y magnesio), los niveles bajos de hierro se correspondieron con la presencia de anemia en el 50 % de la muestra estudiada.⁽¹¹⁾

Al analizar los resultados obtenidos en la presente investigación, referentes a las concentraciones de oligoelementos, donde no se encontraron diferencias entre

casos y controles, hay que señalar por una parte, que la muestra control fue relativamente pequeña y pudo restar poder estadístico a las pruebas realizadas.

Aunque los análisis para esta variable se hicieron con la totalidad de los controles, ellos incluían los controles de tipo 1 conviviente consanguíneos (53,48 %) que supuestamente, comparten en la convivencia similares hábitos y costumbres nutricionales con los casos.

Por otro lado, algunos investigadores plantean, que la relación es con la deficiencia múltiple, no con la deficiencia aislada de micronutrientes; el metabolismo de estos micronutrientes esta interrelacionado y se producen numerosas interferencias de la absorción y biodisponibilidad entre ellos.⁽¹⁶⁵⁾

Finalmente, el autor considera el estado nutricional real y variable, el tiempo transcurrido entre el comienzo de la infección y el que el paciente acude a consulta debido a la presencia de un forúnculo recidivante, además, del momento en que se indica y realiza la extracción de la muestra, lo cual que facilita la infección; y, si fuera transitorio, habría desaído.

Acosta García⁽¹³⁶⁾ en un estudio para fijar valores de referencia de calcio, magnesio y cobre en escolares de Valencia, Venezuela; alertó sobre el correcto traslado, manejo y operación de los equipos, que por su alta sensibilidad, puede ofrecer resultados incongruentes.

El autor considera que si bien no se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de calcio y magnesio entre los casos y los controles, los valores medios del magnesio estuvieron por debajo del rango de normalidad establecido por el laboratorio y los valores de mediana del calcio por encima de los rangos de normalidad declarados.

Staropoli A⁽¹⁶⁶⁾ considera, que el calcio es un elemento vital en los mecanismos regulatorios de la homeostasia en las infecciones por *S. aureus*. Esta bacteria oportunista logra interferir en los mecanismos celulares de señalización calcio dependientes, para así favorecer la diseminación de la infección y la destrucción tisular. Las infecciones bacterianas impactan la concentración de calcio extracelular, lo cual puede estimular funciones celulares circundantes que derivan en una respuesta inmune exacerbada a través de la activación del inflammasoma NLRP3.

El análisis de los resultados en las concentraciones de oligoelementos, en la muestra de casos de 3 a 11 años, cuya evaluación fue solo descriptiva para los 12

casos, se observó que en el caso del cinc y magnesio, el 50% de los casos tuvieron concentraciones que quedaron por debajo de la media encontrada para este grupo de niños, el cobre tuvo 58,3 % de ellos, con concentraciones por debajo de la media y en el calcio un 41,6 %, sus concentraciones fueron también inferiores a la media. Estos elementos, aunque tienen un valor limitado, dado el pequeño tamaño muestral, son en opinión del autor, aspectos a tener en cuenta a fin de trazar nuevas investigaciones. Este criterio se apoya en el hallazgo de la literatura sobre el papel del cinc y el cobre en la respuesta inmune.

En el caso del cinc, la asociación de su estatus con la microbiota intestinal fue descrita hace 30 años, pero en la actualidad, siguen apareciendo reportes. La deficiencia de cinc causa reducción de firmicutes y actinobacterias e incrementa proteobacterias y bacterioides, según estudio realizado en aves (pollos); mientras, los resultados son inconsistentes con una dieta deficiente de cinc.⁽¹⁶⁷⁾

Estas inconsistencias entre diversos modelos animales hacen pensar que la deficiencia de cinc y su asociación a la microbiota intestinal son dependientes del modo que se emplea para la suplementación, así como de la especie y el estatus fisiológico del animal.⁽¹⁶⁸⁾ Además de las alteraciones en la composición en el microbioma intestinal, la deficiencia de cinc promueve y prolonga las infecciones por patógenos entéricos.⁽¹⁶⁹⁾

En la suplementación con óxido de cinc para prevenir diarreas por *E. coli*,⁽¹⁷⁰⁾ su efecto también depende de factores como concentración de cinc, periodos del tratamiento, edad del animal y condiciones fisiológicas.⁽¹⁷¹⁾

Así, estudios de secuenciación de genoma completo de la microbiota intestinal han encontrado marcadas diferencias a nivel de especies, y también, expresión diferencial de genes funcionales y concentraciones de metabolitos diferentes en respuesta a dietas con concentraciones diferentes de cinc.⁽¹⁷²⁾

Las alteraciones en la composición de la microbiota por el cinc son también, sitio específicos, se ha observado decrecimiento de *Lactobacillus* en el íleon, en contraste con ciego y colon.⁽¹⁶⁸⁾

Estudios de predicción de las funciones de la microbiota indican, que el cinc interviene en las vías de transducción de señales que implican el metabolismo de carbohidratos, la respuesta al estrés y a las infecciones, las que se han encontrado alteradas.^(172, 173)

Se exploró la concentración de oligoelementos entre sí, pues se conoce que están interconectados en sus funciones ⁽¹⁷⁴⁾ y aunque las correlaciones presentaron baja fortaleza de interacción, en el caso del calcio con el magnesio, alcanzó valor a criterio del autor ($p=0,06$). De acuerdo con lo reportado por Clímaco-Cruz,⁽¹⁷⁵⁾ esta interacción parece estar asociada con obesidad y resistencia a la insulina.

El calcio además, correlacionó con el no consumo de semillas, que es una de las fuentes más importante para su aporte al organismo y el magnesio lo hizo con el consumo de carne roja, también como fuente de aporte; por consiguiente, ambos elementos pueden estar implicados en mecanismos de control epigenéticos contra infecciones y entre ellas, las causadas por *S. aureus*. En estudios experimentales, donde han sido eliminados de la superficie cutánea con el uso de aguas puras o soluciones fotosensibilizadas, se observó que se deprime el crecimiento y la expansión del patógeno ostensiblemente, esto puede ser beneficioso, sobre todo, en atópicos que poseen mayor posibilidad de crecimiento bacteriano.⁽¹⁷⁶⁾

Investigaciones recientes refieren que *S. aureus* controla la homeostasis de los metales durante la infección y que la ruptura de los sistemas de captación de metales daña su virulencia. Moléculas como la VU0026921 matan al microorganismo en condiciones aeróbicas y anaeróbicas. Su actividad es modulada por la suplementación de metales, se refuerza por la inactivación de genes de homeostasis de manganeso (Mn) que se relaciona con un aumento intracelular de las especies reactivas del oxígeno. El tratamiento con VU0026921 causa acumulación de múltiples metales dentro de la bacteria e incremento de la actividad de los genes involucrados en la detoxificación de metales. Esta molécula es capaz de ligar cobalto, cobre, hierro, manganeso y cinc y se ha demostrado que participa en el aumento intracelular de cobre, hierro y cinc.⁽¹⁷⁷⁾

El autor opina que existen evidencias, tanto en la literatura como por los hallazgos indirectos obtenidos con la investigación y discutidos antes, para considerar el análisis de las concentraciones de oligoelementos como una variable de interés en la caracterización de factores con posibles mecanismos de control epigenéticos para el desarrollo de la forunculosis recidivante.

2.6 Conclusiones parciales

1. La alta positividad a *S. aureus* en los cultivos y las lesiones múltiples en más de tres localizaciones del cuerpo evidencia las características microbiológicas y el nivel de compromiso clínico de la forunculosis recidivante en ambos grupos de enfermos.
2. La coincidencia de un grupo de variables epigenéticas generales y nutricionales como factores de riesgo para la forunculosis recidivante, tanto en los análisis bivariados como multivariados indica la consistencia de su asociación y son una alerta sobre su influencia en la enfermedad. El propio reconocimiento de una dieta no adecuada y las enfermedades crónicas ocupan un lugar en el control de la respuesta inmune.
- 3- El IMC no mostró diferencias entre los valores medios en los casos de 18 años y más con forunculosis recidivante y los controles, sin embargo, hay una mayor frecuencia de casos en el rango de obesos. La distribución percentilar del IMC entre los casos de 3 a 11 y de 12 a 17 años mantuvo la mayoría de los sujetos dentro del rango objetivo de su edad y sexo, con algunos casos en rango sobrepeso.
- 4-Las concentraciones séricas de los oligoelementos evaluados en casos de 12 años y más, no se diferenciaron de las concentraciones en los controles. Evidencias indirectas aportadas por los resultados del calcio y el magnesio y las correlaciones entre sus concentraciones y variables epigenéticas inducen a no descartar su probable implicación en la forunculosis recidivante. Más de la mitad de los niños de 3 a 11 años tuvieron concentraciones inferiores a la media que caracterizó los cuatro oligoelementos para ese grupo.
5. Los mecanismos epigenéticos que subyacen en el control y desarrollo de la forunculosis recidivante son complejos, lo que se evidencia a través de múltiples interacciones y correlaciones entre variables epigenéticas entre sí y con las concentraciones de oligoelementos, como expresión de controles e influencias múltiples.

CAPÍTULO 3: SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y AMBIENTAL EN LA FORUNCULOSIS RECIDIVANTE

3.1 Introducción

El estudio de la susceptibilidad de base genética a las infecciones resulta de interés y cobra cada vez más auge, en relación con nuevos indicios del papel de diversos polimorfismos relacionados con las diferencias en la respuesta inmune humoral y celular a diversos patógenos, a la vez que se muestra complejo, poder deslindar el papel de la influencia genética y los diversos determinantes ambientales en la enfermedad.

3.2 Objetivos parciales

1. Determinar los factores de riesgo por antecedentes genéticos en individuos con forunculosis recidivante.
2. Definir la existencia de agregación familiar verdadera en las cohortes de las familias de los casos de 3 a 17 años y las familias de los casos de 18 años y más.
3. Analizar la susceptibilidad genética en la forunculosis recidivante en ambas cohortes basada en riesgos por agregación familiar verdadera para parientes consanguíneos específicos.
4. Determinar la pseudoagregación familiar en ambas cohortes de estudio como evaluación indirecta de susceptibilidad ambiental a la forunculosis recidivante.
5. Establecer la frecuencia de los fenotipos de los grupos sanguíneos ABO y Rh en casos y controles y la posible asociación genética de alelos ABO en individuos con forunculosis recidivante.

3.3 Diseño metodológico para el estudio de susceptibilidad genética y ambiental en la forunculosis recidivante

3.3.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de epidemiología genética, con empleo de la estrategia familiar, que incluyó un estudio analítico de asociación con diseño caso control para evaluación de riesgos por antecedentes genéticos de forunculosis recidivante y la determinación de agregación familiar verdadera. Una evaluación de la susceptibilidad genética basada en el riesgo por la prevalencia para parientes consanguíneos específicos, un estudio de pseudoagregación familiar con el propósito de realizar la evaluación indirecta de susceptibilidad ambiental en esta infección y un análisis de la frecuencia fenotípica de los grupos sanguíneos ABO y Rh, con un análisis de asociación genética para alelos del grupo ABO.

3.3.2 Recolección de la información primaria

Fue recopilada a través del árbol genealógico confeccionado a todos los casos y controles del estudio, siempre por el autor del trabajo.

Los árboles genealógicos fueron realizados hasta la cuarta generación, por la metodología de la escuela francesa de uso común en Cuba. ⁽¹⁷⁸⁾ (Figura 2)

Se indagó de manera específica por los antecedentes de forunculosis recidivante, en parientes consanguíneos y parientes legales, así como se estableció la condición de cada uno de ellos como conviviente o no con el caso, como se refleja en el anexo 1.

3.3.3 Muestra del estudio

Muestra de casos: Fueron los 30 individuos de esta investigación de 3 a 17 años y los 102 sujetos de 18 años y más con forunculosis recidivante confirmada; se tomaron a partir de los pacientes referidos a las consultas de Inmunología que atienden a pacientes de cinco municipios de Villa Clara.

Muestra de controles: Integrada por 43 individuos adultos que nunca tuvieron evidencias clínicas ni de laboratorio de forunculosis; acorde con el diseño de estrategia familiar utilizado en la presente investigación, fueron parientes consanguíneos o legales de los casos, convivientes o no con los mismos, residentes en el mismo universo que los casos.

Las muestras para los diferentes estudios de epidemiología genética realizados se obtuvieron a través de las cohortes de estudio que se reconstruyen a partir de la información primaria que se obtuvo con la confección del árbol genealógico. Las mismas se detallan a continuación.

3.3.3.1 Muestra para los diferentes estudios realizados

-Muestra para el estudio de factores de riesgo genético: La evaluación de los riesgos por antecedentes genéticos se hizo en dos análisis separados, uno utilizó la muestra de 30 individuos de 3 a 17 años respecto a 43 controles y en el otro se usaron los 102 individuos de 18 años y más respecto a 43 controles.

- Muestra para el análisis de la agregación familiar verdadera: Se llevó a cabo mediante la reconstrucción de dos cohortes. Las cohortes de familiares de casos quedaron constituidas por 487 parientes totales en 30 genealogías de casos entre 3 y 17 años y 1 883 parientes totales de cualquier grado de consanguinidad, en 102 genealogías de casos de 18 años o más. Las cohortes de familiares de controles se conformaron con 1 136 parientes totales de todos los grados de consanguinidad en 43 genealogías de controles, y 933 parientes de controles empleados para el análisis en el grupo de 3 a 17 años, después de excluir los hijos, los sobrinos y los nietos. (Anexo 9)

Las muestras de parientes en cada cohorte para los tres grados de parentesco por consanguinidad se especifican en las tablas correspondientes.

La evaluación de agregación familiar por el criterio 2 utiliza ambas cohortes y la evaluación mediante el criterio 3, utiliza solamente la cohorte de familiares de los casos, atendiendo a las definiciones operacionales de estas variables.

- Muestra empleada para la evaluación de susceptibilidad genética:

El primer procedimiento utilizó como muestra, el número de familias que tenían el antecedente genético de un pariente consanguíneo específico con forunculosis entre la muestra total de 30 familias en la cohorte de 3 a 17 años y entre 102 familias totales de la cohorte de 18 años y más. La muestra de familias con cada antecedente específico para ambas cohortes aparece en los resultados.

El segundo procedimiento que calculó el riesgo por la prevalencia de forunculosis entre los parientes específicos totales, en la cohorte de los parientes consanguíneos de los casos de 3 a 17 años en seis tipos de parientes

consanguíneos, utilizó la muestra total de 60 progenitores, 25 hermanos, 123 tíos, 79 abuelos, 23 medios hermanos y 177 primos.

En la cohorte de los casos de 18 años y más, la muestra total de nueve tipos de parientes consanguíneos fueron 204 progenitores, 141 hermanos, 75 hijos, 237 tíos, 151 sobrinos, 131 abuelos, 11 nietos, 60 medios hermanos y 873 primos.

La muestra del total de parientes consanguíneos de los 43 controles fue: 86 progenitores, 94 hermanos, 223 tíos, 24 abuelos, 44 medios hermanos y 462 primos, cuando se utilizaron para análisis respecto a la cohorte del grupo de 3 a 17 años y además 57 hijos, 128 sobrinos y 18 nietos, cuando se utilizaron para los análisis respecto a la cohorte del grupo de 18 años y más.

En el tercer procedimiento para evaluación de susceptibilidad genética, la muestra de parientes consanguíneos convivientes con los casos entre todos los parientes de los casos y de los controles, y la muestra de los que habían padecido forunculosis como parte de los resultados, aparecen en la tabla correspondiente.

- Muestra empleada para el análisis de la susceptibilidad ambiental mediante el análisis de pseudoagregación familiar.

El primer criterio utilizó la misma muestra de los parientes consanguíneos de los casos, declarado para el segundo procedimiento de susceptibilidad genética para ambas cohortes de estudio, mientras los parientes consanguíneos convivientes de los casos se obtuvieron como resultado de la investigación.

El segundo criterio explorado utilizó la misma muestra de los parientes consanguíneos de los controles, declarada en el segundo procedimiento de susceptibilidad genética, mientras, la muestra de los parientes consanguíneos convivientes de los controles se obtuvieron como resultado de la investigación.

Para evaluar susceptibilidad ambiental mediante el tercer criterio en la cohorte de 3 a 17 años se consideraron por separado las muestras de seis tipos específicos de parientes consanguíneos enfermos respecto a las 30 familias. En la cohorte de estudio de 18 años y más, se utilizaron las muestras de estos seis tipos de parientes consanguíneos enfermos entre las 102 familias de estos casos

La muestra para la obtención de la proporción de familias con un pariente consanguíneo de un tipo específico enfermo entre los controles, se hizo con las 43 familias de controles, pero quedaron conformadas de la siguiente forma: familias de control tipo 1 que eran parientes consanguíneos conviviente con el caso (n=23),

familias de control tipo 2 no consanguíneos convivientes con el caso (n=8), familias de control tipo 3 parientes consanguíneos no convivientes con el caso (n=12), y familias de control tipo 1+2 conviviente fueran o no parientes consanguíneos del caso (n=31).

El cuarto criterio que se exploró en la estimación de pseudoagregación familiar, utilizó en la cohorte de las 30 familias de casos de 3 a 17 años, una muestra de 12 parientes legales de los casos (madrasta y padrastro). En las familias de casos de 18 años y más fueron 56 parientes legales donde se consideraron además suegras, suegros, nueras y yernos. La muestra de parientes legales de los 43 controles fueron 20 parientes.

En la cohorte de individuos de 18 años y más el otro análisis utilizó los cónyuges como parientes legales de casos y controles, se emplearon 102 cónyuges de casos y 41 cónyuges de controles. Cuando el análisis se hizo en parejas convivientes respecto a las no convivientes, sin considerar si eran cónyuges de casos o de controles la muestra fue de 80 parejas convivientes y 63 parejas no convivientes.

La condición de parientes consanguíneos enfermos de cada tipo específico en las familias de la cohorte de 3 a 17, de 18 años y más y de controles, así como dicha condición en los parientes legales se obtuvieron como parte de la investigación y aparecen en los resultados.

Para el estudio de la frecuencia de los fenotipos de los grupos sanguíneos ABO y Rh se utilizaron las muestras sin distinción de edad. Para los casos una muestra de 117 individuos de 130 posibles (90 %) y 41 controles disponibles de 43 totales (95,3%). Para el análisis de asociación genética en los genes ABO se empleó la misma muestra de 117 casos y 41 controles.

3.3.4 Variables de estudio. Definición y operacionalización

Parentesco por consanguinidad:

Se consideraron aquellos individuos que tienen un ancestro común (parentesco filial o por filiación).⁽¹⁷⁹⁾

Grados de parentesco por consanguinidad:⁽¹⁸⁰⁾

a) Primer grado (madre, padre, hermano, hijos). Comparten 50 % de genes del mismo origen.

b) Segundo grado (tíos, sobrinos, abuelos, nietos, medios hermanos). Comparten 25 % de genes del mismo origen.

c) Tercer grado (primos, bisabuelos, bisnietos). Comparten 12,5 % de genes del mismo origen.

A los efectos de esta investigación, a todos los individuos con esta condición se les denominó parientes consanguíneos, seguido del grado.

Parentesco por afinidad o por alianza:⁽¹⁸¹⁾

-Se consideraron aquellos individuos que establecieron su relación con la familia del caso o del control a través del matrimonio.

-Se estudiaron madrastra, padrastro, suegros, suegras, nueras, yernos, hijastro, hijastra, y el cónyuge en sí mismo.

El parentesco por afinidad no se analizó por grados y todos los individuos con esta condición se denotaron como parientes legales.

3.3.4.1 Variables empleadas como factores de riesgo por antecedente genético

Variable cualitativa nominal. Cada una de las categorías se empleó en los análisis como variable dicotómica. Se consideró Sí: cuando en la familia del caso existía al menos, un pariente consanguíneo del tipo específico que se analizaba que había estado afectado en alguna ocasión por forunculosis, fuera o no recidivante. Cada antecedente se consideró de manera independiente, por lo que no son excluyentes respecto a la presencia de otro antecedente genético.

No: cuando en la familia no había existido ningún pariente consanguíneo del tipo que se analizaba con forunculosis, aunque en esa familia pudieran haber estado enfermos parientes de otro tipo.

En el grupo de estudio de 18 años y más se consideraron nueve factores de riesgo para diferentes antecedentes genéticos, separados por los sexos, por lo que fueron en total 18 variables de riesgo.

En el grupo de estudio de 3 a 17 años, no se analizaron las variables correspondientes a los factores de riesgos por antecedentes de hijo (a), sobrino (a) y nieto (a) afectados, por razones obvias, por lo que fueron 12 variables de riesgo.

Los factores de riesgo considerados como variables dicotómicas en el grupo de estudio de 18 años y más fueron:

-Antecedente genético de padres con forunculosis recidivante.

-Antecedente genético de hermanos con forunculosis recidivante.

- Antecedente genético de tíos con forunculosis recidivante.
- Antecedente genético de sobrinos con forunculosis recidivante.
- Antecedente genético de abuelos con forunculosis recidivante.
- Antecedente genético de hijos con forunculosis recidivante.
- Antecedente genético de nietos con forunculosis recidivante.
- Antecedente genético de medios hermanos con forunculosis recidivante.
- Antecedente genético de primos con forunculosis recidivante.

3.3.4.2 Variables empleadas para la determinación de agregación familiar verdadera

a) Agregación familiar verdadera. Variable cualitativa compleja, determinada cuando la aglomeración de casos en una familia es superior a lo esperado por el azar. Se utilizaron dos de los tres criterios establecidos que fueron: ⁽¹⁸²⁾

Criterio 2: Se definió que había agregación familiar verdadera, si la prevalencia de forunculosis entre los parientes consanguíneos del caso era mayor que la prevalencia entre los parientes consanguíneos del control.⁽¹⁸³⁾

- Variables simples empleadas para el cálculo de la agregación familiar verdadera por criterio 2.

- En la cohorte de los casos:

Todas fueron consideradas como variables cuantitativas discretas.

- a) Número de pariente de primer grado de consanguinidad afectado.
- b) Número de pariente de segundo grado de consanguinidad afectado.
- c) Número de pariente de tercer grado de consanguinidad afectado.
- d) Número de parientes totales de cualquier grado de consanguinidad afectados.
- e) Número de parientes totales de primer grado de consanguinidad.
- f) Número de parientes totales de segundo grado de consanguinidad.
- g) Número de parientes totales de tercer grado de consanguinidad.
- h) Número de parientes totales de cualquier grado de consanguinidad.

- En la cohorte de los controles:

Las mismas ocho variables simples requeridas en la cohorte de los casos y empleadas como variables cuantitativas discretas.

Agregación familiar según criterio 3: Se definió que había agregación familiar, si dentro de los parientes consanguíneos de los casos, la prevalencia entre parientes consanguíneos de primer grado era mayor que la prevalencia en conjunto de

parientes consanguíneos de segundo y tercer grado de parentesco por consanguinidad.⁽¹⁸⁴⁾

-Variables simples empleadas para el cálculo de la agregación familiar verdadera por criterio 3.

En la cohorte de los casos:

Todas fueron consideradas como variables cuantitativas discretas.

a- Pariente de primer grado de consanguinidad afectado.

b- Total parientes de primer grado de consanguinidad afectados o no.

c- Parientes de segundo y tercer grado de consanguinidad afectados.

d- Total de parientes de segundo y tercer grado de consanguinidad afectados o no.

3.3.4.3 Variables empleadas para evaluación de susceptibilidad genética en la forunculosis recidivante

Susceptibilidad genética. Variable cualitativa dicotómica. Presente: cuando se demostró riesgo por la prevalencia de forunculosis recidivante medida por la presencia de antecedentes genéticos, para alguno de los siguientes nueve tipos específicos de parientes consanguíneos: progenitores, hermanos, hijos, tíos, sobrinos, abuelos, nietos, medios hermanos y primos afectados, en la cohorte de 18 años y más, y por estos mismos parientes excepto hijos, nietos y sobrinos en la cohorte de 3 a 17 años.

Se exigió la presencia de al menos, uno de los siguientes criterios, con respuesta afirmativa, (Sí):

Cuando la proporción de familias con enfermos de un tipo específico de parientes consanguíneos respecto al total de familias en la cohorte de los casos es mayor que dicha proporción en las familias de la cohorte de los controles.

Cuando la proporción de enfermos entre parientes consanguíneos de un tipo específico respecto al total de parientes de ese mismo tipo en la cohorte de los casos, es mayor que dicha proporción en los parientes de la cohorte de los controles.

Cuando la proporción de enfermos convivientes entre parientes consanguíneos de un tipo específico respecto al total de parientes convivientes de ese mismo tipo en

la cohorte de casos, es mayor que dicha proporción en los parientes convivientes de la cohorte de los controles.

3.3.4.4 Variables empleadas para evaluar susceptibilidad ambiental en la forunculosis recidivante

a) Susceptibilidad ambiental: Variable cualitativa dicotómica.

Presente: cuando se demostró riesgo por agregación familiar no verdadera pseudoagregación familiar en base al menos a uno de los cuatro criterios siguientes.

Criterio 1 Presente: la frecuencia entre parientes consanguíneos convivientes de casos es mayor que la frecuencia entre todos los parientes consanguíneos de casos.⁽¹⁸⁵⁾

Criterio 2 Presente: la frecuencia entre parientes consanguíneos convivientes de controles es mayor que la frecuencia entre todos los parientes consanguíneos de controles.

Criterio 3 Presente: la frecuencia entre seis tipos de parientes consanguíneos específicos de casos indica mayor peso de la convivencia que de la consanguinidad dada su comparación respecto a la frecuencia entre estos mismos tipos de parientes consanguíneos de controles, tomados según diferente grado de convivencia y consanguinidad.⁽¹⁸⁶⁾

Criterio 4 Presente: la prevalencia entre los parientes legales convivientes, no difiere de la prevalencia entre los parientes consanguíneos convivientes.⁽¹⁸⁷⁾

3.3.4.4.1 Variables empleadas en el análisis de pseudoagregación familiar para el criterio cuatro de susceptibilidad ambiental

Los parientes legales fueron:

- Grupo de estudio de 3 a 17 años: Antecedente de pariente legal afectado entre los casos (padraastro, madrasta). Presencia del antecedente entre los parientes legales de los controles en general y por tipo específico de control. Se evaluaron como presentes (Sí), en caso contrario (No).

- Grupo de estudio de 18 años y más:

Antecedente de pariente legal afectado entre los casos (padraastro, madrasta, suegro, suegra, nuera, yerno, hijastro, hijastra). Presencia del antecedente entre los parientes legales de los controles en general y por tipo específico de control. Se evaluaron como presentes (Sí), en caso contrario (No).

- Antecedente de cónyuge afectado entre los casos y antecedente de cónyuge afectado entre los controles. Antecedente de cónyuge afectado entre parejas conviviente y cónyuge afectado en parejas no convivientes, independientemente que fueran parejas de casos o de controles.

-Pariente conviviente: pariente consanguíneo o pariente legal del caso o del control que vive en el mismo hogar del caso, y por tanto, presenta riesgo de enfermar por contacto con el agente biológico que produce la infección. En esta investigación se exploró su condición de sano o enfermo para evaluar pseudoagregación familiar (susceptibilidad ambiental).⁽¹⁸⁸⁾

3.3.4.5 Variables relacionadas con los fenotipos de grupos sanguíneos ABO y Rh y el análisis de asociación genética en el grupo ABO

Fenotipos ABO: Variable cualitativa nominal. Se consideraron cuatro categorías o fenotipos (Fenotipo A, Fenotipo B, Fenotipo O y Fenotipo AB)

Fenotipos Rh. Variable cualitativa nominal. Se consideraron dos categorías o fenotipos.⁽¹⁸⁹⁾ (Fenotipos Rh positivo y Rh negativo)

Variables relacionadas con el análisis de asociación genética.

Asociación genética: cuando la probabilidad de que un alelo determinado de un sistema genético aparezca con más frecuencia entre los casos, que entre los controles para un estudio caso control. Existen diferentes modelos de asociación para probar su presencia.⁽¹⁹⁰⁾

Modelo dominante: cada componente del modelo se analiza como variable cualitativa dicotómica. Es un modelo de asociación genética, en el cual se plantea la hipótesis que el alelo, cuya asociación con el carácter o la enfermedad desea estudiarse, guarda una relación de dominancia con el resto de los alelos del sistema. Para el caso de ABO, al analizar la asociación del alelo de interés (A) con la forunculosis recidivante se establece la hipótesis de que todos los genotipos donde hay presencia de A, se comportan como A y por tanto se analiza AA, AO y AB, como si fueran A frente al resto de los genotipos (OO, BB, BO).⁽¹⁹¹⁾

Modelo aditivo: cada componente del modelo se analiza como variable cualitativa dicotómica. Es un modelo de asociación genética en el cual se plantea la hipótesis de que cada alelo de interés tributa individualmente y de forma aditiva a la

susceptibilidad a la enfermedad o carácter en cuestión. En el caso del sistema ABO y la susceptibilidad a la forunculosis recidivante la hipótesis es la acción de alelos A frente a alelos no A.⁽¹⁹²⁾

3.3.5.1 Métodos y procedimiento para la determinación de los factores de riesgo por antecedentes genéticos en individuos con forunculosis recidivante

Los antecedentes genéticos analizados como riesgo fueron: padres, hermanos, tíos, sobrinos, abuelos, hijos, nietos, medios hermanos y primos, en el grupo de estudio de los casos de 18 años y más. En el grupo de estudio de los casos entre 3 y 17 años, no se evaluaron hijos, sobrinos y nietos. Se analizaron los antecedentes genéticos para los sexos separados, para un total de 18 antecedentes en los casos de 18 años y más y 12 factores de riesgo genético en los casos de 3 a 17 años. Cada antecedente se examinó de forma independiente de la presencia de otro antecedente, por tanto no son excluyentes.

3.3.6 Métodos para el estudio de agregación familiar verdadera en la forunculosis recidivante

Se estudió mediante los criterios 2 y 3. Se encontró para la totalidad de parientes consanguíneos, y para grados de parentesco consanguíneo donde se analizaron parientes de primero, segundo y tercer grado de consanguinidad, de la forma establecida por el por ciento de genes en común.⁽¹⁹³⁾

Los análisis se hicieron por separado para la cohorte de casos entre 3 y 17 años, y la de los individuos de 18 años y más.

Se determinó en cada cohorte de casos y controles la proporción de parientes afectados, para parientes consanguíneos totales, y para grado de parentesco por consanguinidad.

Agregación familiar por criterio 2: estaba presente Si $a > b$.

a = Prevalencia de forunculosis entre los parientes de casos.

b = Prevalencia de forunculosis entre parientes de los controles.

a = Parientes consanguíneos con forunculosis y determinado grado de parentesco con los casos.

Total de parientes consanguíneos de ese mismo grado de parentesco con los casos.

b = Parientes consanguíneos con forunculosis y determinado grado de parentesco con el control.

Total de parientes consanguíneos de ese mismo grado de parentesco con los controles.

Agregación familiar por criterio 3. Estaba presente si $a > b$.

a = Prevalencia de forunculosis entre parientes de primer grado del caso.

b = Prevalencia de forunculosis entre parientes de segundo y tercer grado del caso en conjunto.

a = Numero de parientes de primer grado del caso afectados.

Total de parientes de primer grado del caso.

b = Numero de parientes de segundo y tercer grado del caso afectados en conjunto.

Total de parientes de segundo y tercer grado del caso en conjunto.

3.3.7 Métodos, procedimiento y técnicas para el estudio de susceptibilidad genética en la forunculosis recidivante

La evaluación se hizo mediante tres procedimientos que analizaron de diferentes formas el riesgo, según la agregación familiar verdadera evaluada de acuerdo con el modelo general del criterio 2.

Se hicieron todos los análisis para las dos cohortes de estudio por separado. En el grupo de estudio de 3 a 17 años, se evaluó el comportamiento para seis tipos de parientes específicos, sin considerar el sexo (progenitor, hermano, tío, abuelo, medio hermano y primo) y nueve tipos de parientes consanguíneos específicos en los casos de 18 años y más (se añadieron hijos, sobrinos y nietos).

El primer procedimiento de susceptibilidad genética comparó la proporción de familias con parientes consanguíneos de tipos específicos que estaban enfermos entre las familias de los casos (a) y la misma proporción entre las familias de los controles (b).

El segundo procedimiento consistió, en la comparación de la prevalencia de forunculosis entre tipos específicos de parientes consanguíneos de casos (a) respecto a la prevalencia de forunculosis entre parientes consanguíneos de controles. (b)

a = Prevalencia de forunculosis entre parientes de un tipo específico entre ese tipo de parientes de casos:

a = total de parientes de un tipo específico de parientes consanguíneos de los casos que tuvieron forunculosis / total de parientes de ese mismo tipo de los casos x 100

b = Prevalencia de forunculosis entre parientes de un tipo específico entre ese tipo de parientes de controles:

b = total de parientes de un tipo específico de parientes consanguíneos de los controles que tuvieron forunculosis / total de parientes de ese mismo tipo de los controles x 100

En el tercer procedimiento se comparó la prevalencia de forunculosis entre los parientes consanguíneos convivientes de los casos (a) y la prevalencia en los parientes consanguíneos convivientes de los controles (b).

Se procedió de la misma forma que en el segundo procedimiento, pero se tomaron en cuenta solo aquellos parientes de casos y controles que eran convivientes con el caso; se contabilizaron cuáles de ellos habían enfermado de forunculosis, a fin de hacer el cálculo de las respectivas prevalencias.

Para considerar susceptibilidad genética, se tuvo en cuenta que en alguno de los tres análisis se cumpliera que $a > b$, al cumplirse la hipótesis alternativa explorada, que el mayor riesgo está asociado al componente genético.

3.3.8 Métodos, procedimientos y técnicas para el estudio de susceptibilidad ambiental en la forunculosis recidivante

Se realizó la exploración de cuatro criterios considerados de utilidad para determinar pseudoagregación familiar a fin de evaluar susceptibilidad ambiental,⁽¹⁹⁴⁾ los que de manera general utilizaron el mismo procedimiento habitual empleado para estudiar la agregación familiar verdadera por criterio 2, pero las diferencias están dadas porque los sujetos que se emplearon como casos y como controles varían, así como se modifica la hipótesis de riesgo a explorar, la cual considera para todas las situaciones que el mayor riesgo estaría asociado a la convivencia (hipótesis alternativa). Hipótesis nula: Los riesgos son iguales

El primer criterio evaluó la prevalencia de forunculosis entre todos los parientes consanguíneos de los casos respecto a la prevalencia de forunculosis, entre los parientes consanguíneos convivientes de los casos. Se hizo para los dos grupos de estudio por separado y se evaluaron seis tipos de parientes específicos en el grupo de estudio de 3 a 17 años y nueve tipos de parientes consanguíneos específicos en los casos de 18 años y más.

El segundo estudio evaluó la prevalencia de forunculosis entre todos los parientes consanguíneos de controles respecto a la prevalencia entre los parientes consanguíneos convivientes de los controles. Se tuvo en cuenta, que los controles utilizados son adultos y por tanto, se analizaron los nueve tipos de parientes específicos evaluados en los individuos de 18 años y más.

El tercer criterio empleó la proporción de familias con antecedente de forunculosis debido a un tipo específico de pariente consanguíneo afectado (progenitor,

hermano, tío, abuelo, medio hermano o primo) entre el total de las 30 familias de casos de 3 a 17 años o de las 102 familias de casos de 18 años y más, respecto a esta misma proporción de familias afectadas en los diferentes tipos de familias de control establecidos para análisis de este criterio.

Los tipos de familias de controles utilizadas fueron las siguientes: tipo 1, integradas por parientes consanguíneos conviviente con el caso; tipo 2, no consanguíneos convivientes con el caso; tipo 3, parientes consanguíneos no convivientes con el caso y 1+2, conviviente fueran o no parientes consanguíneos del caso.

El cumplimiento de este criterio 3, se analizó también mediante la comparación de la prevalencia de forunculosis entre los seis tipos específicos de parientes, en lugar de la comparación de la proporción de familias con esos parientes afectados, pero solamente con respecto a las familias de controles de tipo 1.

El cuarto criterio de la susceptibilidad ambiental a la forunculosis recidivante se hizo mediante la exploración de la prevalencia de forunculosis entre los parientes consanguíneos convivientes de los casos, respecto a su prevalencia entre los parientes legales convivientes. Los parientes legales, en ambas cohortes, fueron declarados en la operacionalización de las variables.

En esta cohorte del grupo de 18 años y más, se hizo un análisis particular de los cónyuges de casos y controles. Se realizó un análisis de riesgo para la presencia de cónyuge enfermo de casos y controles, y de parejas convivientes y no convivientes de la forma habitual. Se evaluó la aparición de antecedentes de forunculosis en parientes consanguíneos de los cónyuges del caso y del control, y se analizó además, la presencia de antecedente de forunculosis en las parejas según, si eran convivientes o no, independientemente de que fueran parejas de casos o de controles

3.3.9 Técnica y procedimiento para la determinación y comparación de la frecuencia de fenotipos en los grupos sanguíneos ABO y Rh. Metodología para el estudio de la asociación del grupo sanguíneo ABO a la forunculosis recidivante

- Técnica para la Identificación del grupo sanguíneo ABO y Rh.

Se determinaron los fenotipos del grupo sanguíneo ABO en casos y controles. Se trasladó la muestra de sangre al laboratorio de Epidemiología Genética de la

(UNIB), en condiciones adecuadas, y se procesó antes de las 48 horas, según la técnica de aglutinación en láminas. La identificación de los fenotipos fue realizada por un personal con experiencia y definido según observación directa del investigador.

Se empleó como reactivo el monoclonal murino de especificidad conocida, con anticuerpos Anti-A, Anti-B, Anti A+B, método válido para la determinación cualitativa del antígeno A, B, o ambos, en sangre humana y la clasificación en fenotipos A, B, O y AB.

El grupo sanguíneo Rh se demostró a través de la aglutinación en láminas con antisuero anti D. mediante la hemoaglutinación en láminas con anticuerpos anti-D, evaluado según nomenclatura de Weiner, que considera tres loci CDE. La presencia del alelo D, en estado homocigoto o heterocigoto determina la aglutinación con anticuerpos anti D, y la clasificación como Rh+.⁽¹⁸⁹⁾

Se realizó el control adecuado de los resultados y posteriormente se efectuó un análisis de frecuencias fenotípicas y se compararon las frecuencias encontradas entre individuos con forunculosis recidivante y controles.

$$\text{Frecuencia fenotípica} = \frac{\text{Individuos con un fenotipo particular}}{\text{Total de individuos}} \times 100$$

Se realizó un análisis de asociación genética para el grupo ABO y la forunculosis recidivante, ya que en este grupo se presentaron diferencias en la frecuencia fenotípica entre casos y controles. Se probaron dos modelos, el dominante y el aditivo o test de alelos.⁽¹⁹²⁾

Modelo dominante:

Se probó la siguiente hipótesis: Que en la asociación a la forunculosis el alelo A domina completamente sobre O y sobre B, los genotipos con presencia de A, serían fenotípicamente A (AA+AO) +AB, respecto a los demás fenotipos que no serían A (BB+BO) +OO.

Por tanto, la hipótesis explorada fue genotipos (AA+AO) +AB vs (BB+BO) +OO

Modelo aditivo o test de alelos:

En este modelo, la hipótesis probada fue: los alelos A se asocian a la forunculosis recidivante y por tanto, su presencia sería mayor entre los casos que entre los controles; el supuesto probado entonces, fue: alelos A frente alelos no A.

Si se tiene en cuenta la existencia de dominancia del alelo A sobre O, para conocer el número de alelos A, se necesitó realizar algunos procedimientos previos. La cantidad de alelos A y no A en la muestra de estudio, se calculó previamente.⁽¹⁹²⁾

En el anexo 22 se presentan los cálculos de la frecuencia génica y genotípica para los alelos A, B y O en la muestra de casos y controles, a partir del supuesto de equilibrio de Hardy Weinberg y con la consideración de que se trata de un sistema genético con codominancia y alelos múltiples. Este procedimiento permitió estimar la cantidad de estos alelos en cada muestra y proceder a realizar el análisis de asociación genética.⁽¹⁹⁵⁾

3.3.10 Análisis estadístico de los resultados obtenidos

Se realizó un estudio de los factores de riesgo por antecedentes genéticos, cada antecedente genético se evaluó por separado a través de tablas de contingencia bivariadas y se calculó la significación mediante el estadígrafo de chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según tamaño muestral esperado. Cuando existieron diferencias significativas, se calculó la razón de productos cruzados OR y el intervalo de confianza al 95 %. La fuerza de la asociación se evaluó mediante la V de Cramer.

Para definir si existía o no agregación familiar verdadera por el criterio 2, se realizó prueba de hipótesis de proporciones muestrales, para comprobar la existencia de diferencias significativas en la proporción de familias con historia genética positiva por antecedentes de parientes enfermos, respecto al total de parientes en las familias de casos y de controles. Se analizaron todos los parientes consanguíneos de conjunto y por grado de parentesco consanguíneo.

Con el fin de definir si existía o no agregación familiar verdadera por el criterio 3, se empleó prueba de hipótesis de proporciones muestrales, para comprobar la existencia de diferencias significativas en la proporción de parientes de primer grado respecto a los de segundo y tercer grado de conjunto dentro de la cohorte de casos.

Con el objetivo de evaluar la susceptibilidad genética a la forunculosis recidivante, se empleó el cálculo de riesgo de forma habitual, sobre la base de probar el postulado general del criterio 2 de agregación familiar verdadera. Según el procedimiento, se encontraron los riesgos debidos a proporción de familias con parientes específicos afectados (primer criterio), en el segundo procedimiento

riesgos por prevalencia de enfermos entre los parientes de los casos, respecto al total de parientes de ese tipo específico en las cohortes de familiares de casos respecto a la misma prevalencia en las cohortes de controles y en el tercer procedimiento, se hicieron los mismos análisis de prevalencia que en el segundo criterio, pero solo para parientes convivientes. Se realizaron comparaciones mediante prueba de hipótesis de proporciones muestrales y se determinó si existía asociación estadística mediante test de independencia de chi-cuadrado y de estar presente, se calculó la razón de productos cruzados (OR, del inglés odds ratio) y el intervalo de confianza al 95%.

A fin de evaluar susceptibilidad ambiental, se hicieron cuatro análisis de pseudoagregación familiar. El primer criterio exploró como riesgo, la prevalencia de forunculosis entre parientes consanguíneos convivientes de casos respecto a la prevalencia entre los parientes consanguíneos totales de casos. El segundo criterio exploró la prevalencia de forunculosis entre parientes consanguíneos convivientes de controles con la prevalencia entre los parientes consanguíneos totales de controles. Se empleó en ambos criterios, análisis de asociación bivariado y se calculó OR e intervalo de confianza al 95%.

En el tercer criterio, para comparar la proporción de familias de casos con parientes específicos afectados con la proporción de familias de controles con parientes afectados, pero, cuando las familias de controles eran de tres tipos según la consanguinidad y convivencia con el caso, se empleó la prueba T de Student de comparación de proporciones muestrales y análisis de asociación bivariado. Se procedió de la misma forma en los análisis particulares de este criterio, con la prevalencia en parientes, pero solo respecto a los controles de tipo 1.

En el cuarto procedimiento, se empleó la prueba T de Student en el análisis del comportamiento de la prevalencia de forunculosis entre los parientes consanguíneos convivientes, respecto a la prevalencia encontrada en los parientes legales convivientes para ambas cohortes, así como, en los análisis de parejas de cónyuges de casos y de controles, y parejas convivientes y no convivientes.

Las frecuencias fenotípicas ABO y Rh se compararon entre individuos con forunculosis recidivante y controles, mediante la prueba T de Student para proporciones muestrales de muestras independientes y un test no paramétrico de homogeneidad mediante la U de Mann Whitney.⁽¹⁹⁶⁾

Una vez demostrada la existencia de diferencias en las frecuencias fenotípicas entre casos y controles para el grupo ABO (fenotipo O), se procedió a realizar un análisis de asociación genética. Se calcularon las frecuencias de cada alelo en la muestra de casos y de controles, como está establecido para los sistemas con codominancia y alelos múltiples.⁽¹⁹⁷⁾ Se consideró la existencia de equilibrio génico, y se realizó un análisis de asociación bivariado donde se probaron los modelos aditivo y dominante.⁽¹⁹⁸⁾ La significación se evaluó mediante la prueba de independencia de chi-cuadrado y si se encontró diferencia, se calculó el OR y un intervalo de confianza al 95 %.

En todas las pruebas de hipótesis se prefijó un valor de significación alfa de 0,05 para la toma de la decisión estadística.

3.3.11 Control de los sesgos de información en la obtención de las genealogías y los antecedentes genéticos

El árbol genealógico y la información correspondiente a los datos genéticos que aparecen en el anexo 1 fueron siempre recopilados y procesados por el autor del trabajo. Se tuvo especial cuidado en recoger la información familiar con igual profundidad en las genealogías de los casos y de los controles. La información fue recogida siempre que fue posible, con el familiar que más dominio y conocimiento tenía de la historia familiar y se entrevistó a los padres en el caso de los niños.

Aún cuando se tomaron las medidas establecidas para minimizar sesgos en la información genealógica, no pueden descartarse completamente. El procesamiento de la información genealógica para los análisis de agregación familiar se hizo de acuerdo con la metodología que aparece en el anexo 10 y fue realizada siempre por la misma persona, el autor del trabajo. El pequeño tamaño de la muestra control, constituye una limitación para los estudios de pseudoagregación familiar que se emplearon en el criterio 3 de susceptibilidad ambiental, en los cuales se dividieron los controles según grado de consanguinidad y convivencia con el caso, a fin de realizar análisis con diferentes objetivos.

Para minimizar esta limitación, se probaron otros tres criterios de pseudoagregación familiar para evaluar la susceptibilidad ambiental. Se mantuvieron los análisis respecto a las familias con los tipos de controles declarados, a pesar de la limitación, en específico los de tipo 2 y 3, por el interés de la evaluación tanto teórica como práctica de estas influencias en la aparición de la foruncosis

recidivante, así como por la novedad que representaba, ya que una evaluación de esta naturaleza no se había realizado antes en el país.

3.4 Resultados

3.4.1 Riesgo para forunculosis recidivante por antecedentes genéticos

La tabla 3.15 presenta los resultados del análisis de los factores de riesgo genéticos por antecedente familiar en la muestra de casos entre 3 y 17 años estudiados y el grupo control.

La frecuencia de familias con el antecedente genético de, al menos, un pariente específico con la infección, se analizó entre las familias de los casos respecto a su presentación entre las familias de los controles. Con excepción de la frecuencia del antecedente de forunculosis en las medias hermanas, los once antecedentes restantes fueron más frecuentes entre las familias de casos que de controles. Se encontró una diferencia significativa para la presencia del antecedente genético en el padre, la madre, las hermanas, el abuelo, la abuela, los tíos, los medios hermanos y los primos.

La V de Cramer más elevada, que indica fortaleza en la asociación, se presentó en las hermanas (0,420), la madre (0,330), la abuela (0,323), los tíos (0,312) y los medios hermanos (0,303).

Tabla 3.15 Factores de riesgo por antecedentes genéticos en el grupo de estudio entre 3 y 17 años y grupo de control

Factores de riesgo por antecedentes en parientes	Casos N=30		Controles N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Padre	11	36,66	5	11,60	6,474	0,011	4,40	1,336-14,492	0,298
Madre	14	46,66	7	16,66	7,963	0,005	4,50	1,526-13,273	0,330
Hermano	1	3,33	3	6,97	0,639 ^F	0,454	0,46	0,045-4,646	0,079
Hermana	8	26,66	0	0,00	0,000 ^F	0,000	2,96	2,103-4,150	0,420
Abuelo	7	23,33	2	4,76	0,029 ^F	0,024	6,09	1,165-31,791	0,277
Abuela	5	16,66	0	0,00	0,010 ^F	0,010	2,68	1,965-3,655	0,323
Tío	8	26,66	2	4,76	0,013 ^F	0,011	7,27	1,419-37,286	0,312
Tía	5	16,66	2	4,76	0,120 ^F	0,102	4,00	0,720-22,210	0,198
Medio Hno	3	10,0	0	0,00	0,032 ^F	0,065	2,59	1,92-3,48	0,303
Media Hna	2	6,67	3	6,98	0,489 ^F	0,668	0,95	0,149-6,076	0,101
Primo	5	16,66	2	4,76	0,060 ^F	0,050	5,00	0,933-26,785	0,239
Prima	2	6,66	2	4,76	1,000 ^F	0,556	1,43	0,190-10,754	0,041

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Hno: Hermano, Hna: Hermana, Medio Hno: Medio Hermano, Media Hna: Media Hermana; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05).

Fuente: Resultados de la Investigación.

La tabla 3.16 muestra los factores de riesgo genéticos por antecedente familiar, en la muestra de sujetos de 18 años y más. Se encontraron diferencias significativas en el antecedente de las hermanas, OR=1,46 (1,305-1,648), (p=0,013) y de los primos OR=4,10 (1,01-18,59), (p=0,05).

Tabla 3.16 Factores de riesgo por antecedentes genéticos en el grupo de estudio de 18 años y más, y grupo de control

Factores de riesgo por antecedentes en parientes	Casos N=102		Controles N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		V de Cramer
	n	%	n	%	Valor	Sign.	Valor	IC al 95%	Valor
Padre	20	19,60	5	11,60	1,230	0,267	1,80	0,629-5,179	0,071
Madre	23	22,54	7	16,27	0,624	0,430	1,46	0,571-3,708	0,071
Hermano	14	13,72	2	4,65	0,152 ^F	0,098	3,18	0,690-14,665	0,096
Hermana	12	11,76	0	0,00	0,019 ^F	0,013	1,46	1,305-1,648	0,195
Hijo	14	13,72	5	11,60	0,120	0,732	1,21	0,401-3,59	0,125
Hija	10	9,80	4	9,30	0,008	0,925	1,06	0,31-3,58	0,095
Medio Hno	7	6,86	0	0,00	0,080 ^F	0,104	1,45	1,298-1,622	0,219
Media Hna	2	1,96	3	6,98	0,091 ^F	0,154	0,26	0,043-1,656	0,165
Abuelo	8	7,84	2	4,65	0,724 ^F	0,413	1,66	0,337-8,169	0,055
Abuela	4	3,92	0	0,00	0,579 ^F	0,254	1,41	1,274-1,579	0,108
Sobrino	9	8,91	5	11,60	0,273	0,601	0,74	0,23-2,33	0,046
Sobrina	3	2,97	5	11,60	0,029 ^F	0,050	0,23	0,05-1,01	0,177
Tío	13	12,74	2	4,65	0,232 ^F	0,337	2,85	0,613-13,227	0,119
Tía	5	4,90	2	4,65	0,568 ^F	0,679	1,01	0,187-5,401	0,003
Nieto	2	1,96	1	2,32	0,432 ^F	0,654	0,84	0,07-9,52	0,090
Nieta	0	0,00	1	2,32	0,148 ^F	0,296	Indef.	Indef.	0,133
Primo	17	16,66	2	4,65	3,834	0,050	4,10	1,01-18,59	0,130
Prima	8	7,84	2	4,65	0,385	0,725	1,74	0,355-8,57	0,055

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Hno: Hermano, Hna: Hermana, Medio Hno: Medio Hermano, Media Hna: Media Hermana, Indef: Indefinido; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05).

Fuente: Resultados de la Investigación.

3.4.2 Agregación familiar verdadera en la forunculosis recidivante

La tabla 3.17 resume los resultados del estudio de agregación familiar verdadera por criterios 2 y 3, en la muestra de casos entre 3 y 17 años, y grupo de control.

Al analizar el criterio 2, se comprobó que entre los 487 familiares de cualquier grado de estos casos, hubo 77 enfermos (15,8 % de prevalencia) respecto a 3,11 % entre los familiares de los controles (p=0,000). Este resultado también se observó para parientes de primero, segundo y tercer grado por separado. Los resultados indican la presencia de agregación familiar verdadera según criterio 2, tanto para la totalidad de los parientes como para los tres grados de parentesco consanguíneos evaluados por separado.

Al analizar el criterio 3, se comprobó que dentro de los familiares de los casos, la prevalencia de enfermos entre parientes de primer grado fue de 40 % respecto a 10,7 % entre los familiares de segundo y tercer grado de conjunto, diferencias que

resultaron altamente significativas y por tanto, hay agregación familiar verdadera cuando se evaluó por el criterio 3.

Tabla 3.17 Agregación familiar verdadera en la cohorte del grupo entre 3 y 17 años según criterio 2 y 3 para diferentes grados de parentesco por consanguinidad y controles

Agregación familiar por criterio 2							
Grado de parentesco	Casos			Controles			Prueba t (p)
	Enfermo	Total	%	Enfermo	Total	%	
I Grado	34	85	40,00	16	180	8,89	0,000
II Grado	33	225	14,66	9	291	3,09	0,000
III Grado	10	177	5,64	4	462	0,87	0,000
Total de parientes	77	487	15,81	29	933	3,11	0,000

Agregación familiar por criterio 3				
	I Grado	II Grado	III Grado	II Grado+ III Grado
Enfermos	34	33	10	43
Total de parientes	85	225	177	402
%	40,00	14,66	5,64	10,70
I Grado vs II+ III				p=0,000

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$; I, II y III Grado (primer, segundo y tercer grado de consanguinidad), vs: versus (respecto).

Fuente: Resultados de la Investigación.

La tabla 3.18 presenta los resultados del estudio de agregación familiar verdadera por criterios 2 y 3 en la muestra de casos de 18 años y más, y controles.

Para el criterio 2, en la totalidad de parientes, la prevalencia entre 1883 familiares de cualquier grado de los adultos fue de 178 enfermos (9,45 % de prevalencia), respecto a 5,19 % entre los familiares de los controles ($p=0,000$); también hubo diferencias altamente significativas, entre la prevalencia de parientes consanguíneos de primer y tercer grado entre casos y controles, y diferencias significativas en el comportamiento de los parientes de segundo grado. Se cumplió el criterio 2: hay agregación familiar verdadera según dicho criterio.

Al evaluar el criterio 3, se comprobó que dentro de los familiares de los casos, la prevalencia entre parientes de primer grado fue de 22,61 % y los familiares de segundo y tercer grado de conjunto tuvieron una prevalencia de 5,67 %, diferencias que resultaron significativas ($p=0,000$) existe agregación familiar verdadera según el criterio 3.

Tabla 3.18 Agregación familiar verdadera según criterio 2 y 3 en la cohorte del grupo de estudio de 18 años y más, para diferentes grados de parentesco por consanguinidad y controles

Agregación familiar por criterio 2							
Grado de parentesco	Casos (N=102)			Controles (N=43)			Prueba t (p)
	Enfermo	Total	%	Enfermo	Total	%	
I Grado	95	420	22,61	32	237	13,52	0,005
II Grado	55	590	9,32	23	437	5,26	0,016
III Grado	28	873	3,21	4	462	0,87	0,007
Total de parientes	178	1883	9,45	59	1136	5,19	0,000

Agregación familiar por criterio 3				
	I Grado	II Grado	III Grado	II Grado + III Grado
Enfermos	95	55	28	83
Total de parientes	420	590	873	1463
%	22,61	9,32	3,21	5,67
I Grado vs II+ III				p=0,000

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$; I, II y III Grado (primer, segundo y tercer grado de consanguinidad), vs versus (respecto).

Fuente: Resultados de la Investigación.

3.4.3 Susceptibilidad genética basada en el riesgo para tipos específicos de parientes consanguíneos

En el anexo 10 se presentan los resultados de la susceptibilidad genética medida por agregación familiar verdadera por análisis de riesgo en familias con antecedentes de parientes específicos con forunculosis, en las cohortes de estudio respecto a controles.

En las 30 familias de 3 a 17 años, de los seis tipos de parientes analizados, sin considerar el sexo, el 83,3 % tuvo al menos uno de los dos progenitores afectados; el 30 %, al menos, un hermano; el 46,6 % el antecedente de un tío; el 43,3 %, el antecedente de un abuelo; el 20 %, un medio hermano y el 33,3 %, el antecedente de un primo.

La proporción de familias con la enfermedad, evaluadas para cada uno de los seis tipos de parientes consanguíneos por separado, fueron todas más altas en las familias de los casos que en las familias de los controles.

Se evidenció susceptibilidad genética, a través del análisis del riesgo por agregación familiar, por la existencia de progenitores enfermos (OR=12,41), tíos enfermos (OR=8,53), abuelos enfermos (OR=15,67), hermanos enfermos

(OR=4,18) y primos enfermos (OR=4,87). No fue comprobable mediante el comportamiento genealógico de los medios hermanos (OR= 3,33).

Para la cohorte del grupo de 18 años y más, el comportamiento observado en las familias con alguno de los nueve tipos de parientes consanguíneos examinados, mostró diferencias significativas en la frecuencia de familias donde existían antecedentes de hermanos enfermos entre casos y controles ($p=0,041$), y de los primos ($p=0,026$); ello coincidió con el análisis de riesgo de susceptibilidad genética, por la mayor presencia de familias que tenían hermanos enfermos entre los casos (OR=3,33), y primos (OR=3,69). No fue comprobable mediante el comportamiento genealógico de la frecuencia de familias con progenitores (OR=1,88), tíos (OR=2,37), abuelos (OR=2,73), medios hermanos (OR=1,29), sobrinos, nietos e hijos enfermos.

En la tabla 3.19 se presenta el análisis de susceptibilidad genética basada en la prevalencia para la forunculosis recidivante, entre los parientes de la cohorte de estudio de casos de 3 a 17 años. Los progenitores (OR=4,40), hermanos (OR=12,65), los tíos (OR=7,03), los medios hermanos (OR=4,82) y los primos (OR=6,86) tuvieron una significativa susceptibilidad genética para enfermar. Solo los abuelos con (OR=2,16) no mostraron evidencias de susceptibilidad genética en base a la información aportada. La prueba de hipótesis mostró resultados coincidentes con el análisis de riesgo, en el caso de los medios hermanos la comparación de proporciones arrojó un valor de ($p=0,053$).

Tabla 3.19 Susceptibilidad genética según riesgos por prevalencia de forunculosis entre parientes específicos debido a agregación familiar verdadera en la cohorte del grupo de estudio entre 3 y 17 años y controles

Prevalencia	Parientes de casos		Parientes de controles		X2 o Fisher		OR		Prueba T
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95%	p
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	25/60	41,7	12/86	13,9	14,34	0,000	4,40	1,98-9,77	0,000
Hermanos	9/25	36,0	4/94	4,25	20,45	0,000	12,65	3,47-46,1	0,000
Tíos	14/123	11,4	4/223	1,79	14,78	0,000	7,03	2,26-21,8	0,000
Abuelos	13/79	16,5	2/24	8,33	0,17 ^F	0,264	2,16	0,45-10,36	0,510
MediosHnos	6/23	26,1	3/44	6,81	4,82	0,028	4,82	1,08-21,5	0,053
Primos	10/177	5,65	4/462	0,87	13,66	0,000	6,86	2,12-22,16	0,000

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Medios Hnos: Medios Hermanos; F: Test Exacto de Fisher ($p<0,05$); X^2 de Pearson ($p<0,05$). Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 3.20 se presenta el análisis de susceptibilidad genética para la forunculosis recidivante, basada en la prevalencia entre parientes de la cohorte de familiares de casos con 18 años y más. Se muestra, que los hermanos (OR=5,08), los tíos (OR=5,04) y los primos (OR=3,79) de esta cohorte, tuvieron una significativa susceptibilidad genética para enfermar; resultados que coinciden con la prueba de hipótesis para proporciones muestrales.

Tabla 3.20 Susceptibilidad genética según riesgo por prevalencia de forunculosis entre parientes específicos debido a agregación familiar verdadera en la cohorte del grupo de estudio de 18 años y más, y controles

Prevalencia	Parientes de casos		Parientes de controles		X ² o Fisher		OR		Prueba T
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95%	p
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	43/204	21,1	12/86	13,9	2,00	0,157	1,64	0,82-3,30	0,190
Hermanos	26/141	18,4	4/94	4,25	10,18	0,001	5,08	1,71-15,12	0,001
Hijos	26/75	34,6	16/57	28,1	0,64	0,420	1,36	0,64-2,87	0,455
Tíos	20/237	8,44	4/223	1,79	10,26	0,001	5,04	1,69-15,03	0,001
Sobrinos	12/151	7,95	10/128	7,81	0,02	0,966	1,02	0,42-2,44	0,953
Abuelos	12/131	9,16	2/24	8,33	0,02	0,897	1,10	0,23-5,30	0,954
Nieto	2/11	18,2	4/18	22,2	0,41 ^F	0,591	0,78	0,12-5,16	0,932
MediosHnos	9/60	15,0	3/44	6,81	1,66	0,196	2,41	0,61-9,49	0,230
Primos	28/873	3,21	4/462	0,87	7,08	0,007	3,79	1,32-10,88	0,007

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Hno: Hermano, Hna: Hermana, Medios Hnos: Medios Hermanos; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05).

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 3.21 se presenta la evaluación de susceptibilidad genética para el grupo de estudio de 3 a 17 años, basada en la prevalencia entre los parientes de casos que son convivientes y la prevalencia de la enfermedad entre parientes de controles, que también conviven con el caso. Para los tipos de parientes que pudieron evaluarse, por presentar algún pariente de control convivientes con el caso, la comparación de la prevalencia de la forunculosis recidivante entre los parientes consanguíneos convivientes de los casos fue en todos los casos, más elevada que en los parientes consanguíneos de los controles que convivían con este. Solo se alcanzó significación estadística para atestiguar susceptibilidad genética en los progenitores, con 46 % de prevalencia respecto a 16,2 % encontrada en los parientes convivientes de los controles (p=0,005) OR=4,40 (IC 1,56 -12,40).

Tabla 3.21 Susceptibilidad genética evaluada según prevalencia de la enfermedad entre parientes de casos y controles, ambos convivientes en el grupo de estudio de 3 a 17 años

Prevalencia	Parientes de casos convivientes		Parientes de controles convivientes con caso		X ² o Fisher		OR		Prueba T
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95%	p
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	23/50	46,0	6/37	16,2	8,48	0,003	4,40	1,56-12-40	0,005
Hermanos	6/14	42,9	1/8	12,5	0,09 ^F	0,161	5,25	0,50-54,91	0,193
Tíos	2/3	66,7	-	-	-	-	-	-	-
Abuelos	6/29	20,7	1/6	16,7	0,44 ^F	0,656	1,30	0,13-13,37	0,923
MediosHnos	1/2	50,0	1/8	12,5	0,20 ^F	0,378	7,00	0,22-22,61	0,377
Primos	1/1	100,0	-	-	-	-	-	-	-

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Medios Hnos: Medios Hermanos; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 3.22 se presenta la evaluación de susceptibilidad genética para el grupo de estudio de 18 años y más, basada en la prevalencia entre los parientes consanguíneos convivientes de los casos y la prevalencia de la enfermedad, entre parientes consanguíneos de controles que también conviven con el caso. Aunque hubo parientes de los casos convivientes para los nueve tipos de parientes analizados, y entre todos ellos hubo enfermos, solo seis tipos de parientes específicos de controles tuvieron algunos parientes que convivían con el caso y por tanto, en estos pudo evaluarse la presencia o no de enfermos con forunculosis. En todos los tipos de parientes examinados, la prevalencia de enfermos fue más elevada entre los parientes consanguíneos convivientes de los casos, que entre los parientes consanguíneos de los controles convivientes, con el caso, con OR superior a la unidad, pero ninguno resultó con una diferencia significativa.

Tabla 3.22 Susceptibilidad genética evaluada según prevalencia de la enfermedad entre parientes de casos y controles, ambos convivientes grupo de estudio de 18 años y más.

Prevalencia	Parientes de casos convivientes		Parientes de controles convivientes con el caso		X ² o Fisher		OR	Prueba T	
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95%	p
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	23/121	19,0	6/37	16,2	0,15	0,701	1,22	0,45-3,25	0,811
Hermanos	14/35	40,0	1/8	12,5	0,08 ^F	0,143	4,67	0,52-42,19	0,226
Hijos	22/51	43,1	14/42	33,3	0,93	0,334	1,52	0,65-3,54	0,395
Tíos	4/4	100,0	-	-	-	-	-	-	-
Sobrinos	3/7	42,9	2/5	40,0	0,46 ^F	0,689	1,12	0,11-11,60	0,988
Abuelos	6/30	20,0	1/6	16,7	0,45 ^F	0,670	1,25	0,12-12,80	0,954
Nieto	2/4	50,0	-	-	-	-	-	-	-
MediosHnos	1/6	16,6	1/8	12,5	0,42 ^F	0,692	1,40	0,07-28,12	0,961
Primos	3/21	14,3	-	-	-	-	-	-	-

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Medios Hnos: Medios Hermanos; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05).

Fuente: Resultados de la Investigación

3.4.4 Susceptibilidad ambiental basada en pseudoagregación familiar en la forunculosis recidivante

En la tabla 3.23 se presenta el análisis de pseudoagregación familiar en la cohorte de 3 a 17 años, para el primer criterio, al comparar la prevalencia de enfermos entre todos los parientes de los casos convivientes y la prevalencia entre todos los parientes. Para todos los parientes consanguíneos específicos examinados, la frecuencia fue mayor entre los parientes de los casos convivientes que en la totalidad de los parientes de los casos. Se encontraron diferencias significativas en el análisis, mediante la prueba de hipótesis en los tíos (p=0,042) y los primos (p=0,047), lo que coincide con los resultados del análisis de asociación; según este criterio, para estas familias puede inferirse un efecto de susceptibilidad ambiental en estos parientes.

Tabla 3.23. Seudoagregación familiar según prevalencia de enfermos entre el total de parientes de casos convivientes respecto a la prevalencia de enfermos en los parientes totales de los casos de 3 a 17 años

Prevalencia	Parientes de casos convivientes		Parientes de casos		X ² o Fisher		OR	Prueba T	
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor		IC al 95%
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	23/50	46,0	25/60	41,7	0,21	0,644	1,19	0,56-2,54	0,701
Hermanos	6/14	42,9	9/25	36,0	0,18	0,672	1,33	0,35-5,07	0,739
Tíos	2/3	66,7	14/123	11,4	0,02 ^F	0,042	15,57	132-183,0	0,042
Abuelos	6/29	20,7	13/79	16,5	0,26	0,608	1,32	0,45-3,85	0,776
MediosHnos	1/2	50,0	6/23	26,1	0,28 ^F	0,490	2,83	0,15-52,7	0,954
Primos	1/1	100,0	10/177	5,65	0,030 ^F	0,061	Indef	Indef	0,047

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Medios Hnos: Medios Hermanos; Indef: Indefinido; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).

Fuente: Resultados de la Investigación

En la tabla 3.24 se presenta el análisis de seudoagregación familiar, para la cohorte de 18 años y más, según el criterio 1, al comparar la prevalencia de enfermos entre todos los parientes de los casos convivientes respecto a la prevalencia entre todos los parientes de esos casos. Se aprecia, que excepto para los progenitores, en el resto de los parientes estudiados, el por ciento de enfermos fue mayor entre los parientes convivientes que en el total de parientes. Hubo evidencias significativas de seudoagregación familiar mostrada por el comportamiento de la enfermedad entre los hermanos, tíos, sobrinos y primos convivientes. Los abuelos mostraron un OR de 2,48 ($p = 0,089$), sin alcanzar significación.

Tabla 3.24. Seudoagregación familiar según prevalencia de parientes enfermos entre parientes de casos convivientes y en el total de parientes de los casos de 18 años y más.

Prevalencia	Parientes de casos convivientes		Parientes de casos		X ² o Fisher		OR	Prueba T	
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor		IC al 95%
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	23/121	19,0	43/204	21,1	0,20	0,653	0,88	0,49-1,55	0,672
Hermanos	14/35	40,0	26/141	18,4	7,42	0,006	2,95	1,33-6,56	0,008
Hijos	22/51	43,1	26/75	34,6	0,92	0,336	1,43	0,69-2,97	0,355
Tíos	4/4	100,0	20/237	8,44	36,7	0,000	Indef	Indef	0,000
Sobrinos	3/7	42,9	12/151	7,95	0,011 ^F	0,019	8,69	1,74-43,42	0,019
Abuelos	6/30	20,0	12/131	9,16	2,89	0,089	2,48	0,85-7,25	0,108
Nieto	2/4	50,0	2/11	18,2	0,154 ^F	0,274	4,50	0,37-54,16	0,516
MediosHnos	1/6	16,6	9/60	15,0	0,432 ^F	0,642	1,13	0,12-10,87	0,962
Primos	3/21	14,3	28/873	3,21	0,019 ^F	0,032	5,03	1,40-18,07	0,032

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Indef: Indefinido; Medios Hnos: Medios Hermanos; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).

Fuente: Resultados de la Investigación

En la tabla 3.25 se presenta el resultado de la exploración del criterio 2 de pseudoagregación familiar, para comparar la prevalencia de enfermos entre los parientes consanguíneos de controles convivientes con el caso y la prevalencia en todos los parientes consanguíneos de controles. Dado que hay una única cohorte de controles, se presenta un solo análisis. Se aprecia, que la prevalencia fue mayor entre los parientes de los controles convivientes para todos los tipos de parientes consanguíneos examinados, pero solo los sobrinos aportaron las evidencias estadísticas de pseudoagregación familiar.

Tabla 3.25. Pseudoagregación familiar según prevalencia de parientes enfermos en los parientes de controles convivientes con el caso y en los parientes totales de los controles

Prevalencia	Parientes de controles convivientes con el caso		Parientes de controles		X ² o Fisher		OR		Prueba T
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95%	p
Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N)									
Progenitores	6/37	16,2	12/86	13,9	0,114	0,744	1,19	0,41-3,47	0,783
Hermanos	1/8	12,5	4/94	4,25	0,195	0,341	3,21	0,31-32,79	0,341
Hijos	14/42	33,3	16/57	28,1	0,317	0,573	1,28	0,54-3,04	0,659
Tíos	-	-	4/223	1,79	-	-	-	-	-
Sobrinos	2/5	40,0	10/128	7,81	0,034 ^F	0,064	7,86	1,17-52,71	0,044
Abuelos	1/6	16,7	2/24	8,33	0,297 ^F	0,501	2,20	0,16-29,30	0,915
Nieto	-	-	4/18	22,2	-	-	-	-	-
MediosHnos	1/8	12,5	3/44	6,81	0,302 ^F	0,498	1,95	0,17-21,54	0,902
Primos	-	-	4/462	0,87	-	-	-	-	-

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Medios Hnos: Medios Hermanos; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05).

Fuente: Resultados de la Investigación

El anexo 11 constituye la guía de utilización de la información primaria obtenida del árbol genealógico de las cohortes de estudio, para efectuar los análisis de pseudoagregación familiar para la evaluación de susceptibilidad ambiental por el criterio 3, que tiene en cuenta, los diferentes tipos de control, al comparar la frecuencia de forunculosis entre parientes consanguíneos de los casos respecto a la prevalencia en parientes consanguíneos de controles con diferente condición respecto a la convivencia y la consanguinidad. En el anexo se muestran los resultados del comportamiento individual de todos los parientes consanguíneos de los controles de tipo 1. Se seleccionó este tipo de controles, por tener la doble condición de ser controles consanguíneos y convivientes con el caso.

Los anexos 12 y 13 resumen los resultados de la pseudoagregación familiar mediante el criterio 3 en las dos cohortes de estudio, a través de la prevalencia de forunculosis recidivante entre seis tipos de parientes consanguíneos específicos en la cohorte de casos respecto al total de parientes de ese tipo, comparado con esta misma prevalencia entre la cohorte de los controles de tipo 1.

El anexo 12 presenta los resultados en el grupo de estudio de 3 a 17 años. Puede observarse, que para todos los parientes hubo riesgo, excepto para los abuelos.

El anexo 13 presenta estos mismos resultados de los casos de 18 años y más. Puede observarse, que hubo riesgo por la prevalencia de la enfermedad cuando los parientes específicos enfermos fueron los hermanos, los tíos o los primos. Los mayores OR fueron para los tíos (OR=13,54) y los hermanos OR= 10,85 (IC 1,43-82,31).

Los anexos del 14 al 19 presentan análisis similares del criterio 3, pero, para la pseudoagregación familiar medida por la proporción de familias con presencia de un tipo determinado de pariente consanguíneo enfermo entre el total de familias de casos, respecto a esta misma proporción entre las familias de controles; se realizaron tres análisis separados con los diferentes tipos de controles.

El anexo 14 muestra los resultados para la pseudoagregación familiar medida por la proporción de familias con progenitores enfermos. En la cohorte de los casos entre 3 y 17 años, fueron significativos los riesgos, cuando se analizaron las frecuencias de progenitores enfermos entre las familias de casos y de controles para todos los tipos de control, excepto para los de tipo 2, (conviviente no consanguíneo). En la cohorte de parientes de 18 años y más, no se encontraron diferencias entre la frecuencia de familias con progenitores enfermos entre los casos y entre las familias de los diferentes tipos de control.

En el anexo 15 se observa la pseudoagregación familiar medida por la proporción de familias con hermanos enfermos. En la cohorte de casos entre 3 y 17 años los riesgos fueron diferentes respecto a los controles de tipo 1 y 2 unidos (convivientes sean o no consanguíneos). Cuando se analizaron las frecuencias de hermanos enfermos entre familiares de casos respecto a los de controles tipo 1 y 2 separados, aunque no se alcanza el contraste significativo, las diferencias entre los porcentajes de presentación son de interés. No se observaron diferencias entre los

casos y los controles de tipo 3 (no convivientes consanguíneos). En el grupo de casos de 18 años y más el comportamiento fue similar.

El anexo 16, presenta la pseudoagregación familiar por la proporción de familias con tíos enfermos de los casos respecto a los controles. En la cohorte de casos entre 3 y 17 años, se encontraron diferencias significativas cuando el análisis se hizo respecto a los controles de tipo 1 solos (OR=12,74) y tipos 1 y 2 de conjunto (OR=5,40). En el grupo de estudio de 18 años y más, los riesgos por tíos enfermos entre casos y controles, no resultaron significativos para ninguno de los tipos de control analizados.

El anexo 17 describe, la pseudoagregación familiar por la proporción de familias con abuelos enfermos de los casos respecto a los controles. En la cohorte de sujetos entre 3 y 17 años hubo diferencias significativas cuando el análisis se hizo respecto a los controles de tipo 1 solos ($p=0,010$) respecto a los controles de tipo 3 solos ($p=0,027$) y tipos 1 y 2 de conjunto ($p=0,008$). En el grupo de 18 años y más, los riesgos por familias con abuelos enfermos entre casos y controles no resultaron significativos para ninguno de los tipos de control analizados.

En el anexo 18 se presenta la proporción de familias con medios hermanos enfermos entre las familias de los casos, respecto a esta misma proporción entre las familias de los diferentes tipos de controles. No se encontró diferencia entre la proporción de medios hermanos enfermos entre la cohorte de casos y la de controles para ninguno de los tipos de controles evaluados, ni en la cohorte de estudio de 3 a 17 años, ni para la cohorte de 18 años y más.

El anexo 19 presenta los resultados de la pseudoagregación familiar, medida por la proporción de familias con antecedentes de primos enfermos. En la cohorte de individuos entre 3 y 17 años no hubo diferencias significativas cuando se analizan controles particulares, se alcanzaron diferencias con respecto a los controles tipo 1 y 2 unidos (convivientes sean o no consanguíneos) ($p=0,023$). Los casos de 18 años y más no mostraron diferencias en ninguna de las evaluaciones realizadas. En el análisis para los controles 1 y 2 de conjunto se observó un resultado de interés, pero con significado estadístico insuficiente ($p=0,055$).

En la tabla 3.26 se muestra el resultado del criterio cuatro, se observa el comportamiento de la prevalencia de forunculosis entre los parientes consanguíneos convivientes respecto a la prevalencia encontrada en los parientes

legales convivientes para ambas cohortes de estudio por separado. En la cohorte de 3 a 17 años la prevalencia entre parientes consanguíneos convivientes fue de 39,46 % y en los parientes legales convivientes de 33,3 %, sin diferencias significativas y por tanto se cumple el criterio de pseudoagregación familiar.

En la cohorte de 18 años y más, la prevalencia entre parientes consanguíneos convivientes fue de 27,96 % mientras en los parientes legales convivientes fue de 19,05 %, sin diferencias significativas, se cumple la presencia de pseudoagregación familiar según este criterio.

Tabla 3.26 Susceptibilidad ambiental en las cohortes de los grupos de estudio de 3 a 17 años y de 18 años y más según prevalencia de forunculosis entre parientes legales y consanguíneos ambos convivientes

Parientes consanguíneos Totales (A)		Parientes consanguíneos conviviente(B)		Parientes legales totales (C)		Parientes legales convivientes (D)		Prueba T	
n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	A v B	B v D
Grupo 3 a 17 años 77/487	15,81	39/99	39,46	3/12	25,0	1/3	33,3	0,000	0,924
Grupo de 18 años y más 178/1883	9,47	78/279	27,96	6/56	10,7	4/21	19,1	0,000	0,455
Controles para Adultos 59/1136	5,19	25/106	23,58	1/20	5,00	1/4	25,0	0,000	0,986
Controles para Niños 29/933	3,11	14/51	27,45	0/12	0,00	0/0	0,00	0,000	-

Los datos se presentan en totales y porcentajes; Prueba T ($p < 0,05$); Parientes enfermos (n)/Parientes totales (N), v: versus (respecto).

Fuente: Resultados de la Investigación

En el anexo 20 se muestra la frecuencia de la forunculosis recidivante entre los parientes legales de la cohorte de individuos entre 3 y 17 años. Hubo 12 parientes legales entre los casos enfermos y 20 entre los controles. No se observaron diferencias entre la frecuencia de enfermos entre los parientes legales de los casos, respecto a los controles en general ($p = 0,136$). Cuando se hizo el análisis para tipos específicos de controles, según nivel de convivencia y consanguinidad, no se mostraron diferencias estadísticas.

La tabla 3.27 presenta los resultados de la prevalencia de la forunculosis recidivante entre los individuos que son parejas de los adultos participantes de la investigación. Se comparan las parejas enfermas entre los casos y los controles en general, y para la condición de ser convivientes o no, donde no se aprecian diferencias para ninguna de las situaciones. Al comparar la prevalencia de la infección entre parejas

convivientes y no convivientes independientemente que sean casos o controles, se observa que en 46,25 % de las parejas convivientes estaba enfermo el cónyuge, mientras que la frecuencia de enfermos entre las parejas no convivientes fue de 1,59 % ($p=0,000$). El comportamiento de la frecuencia de parejas enfermas conviviente respecto a no conviviente entre parejas de casos, fue similar a la situación anterior (44,4 % vs 2,08 %); iguales comportamientos tuvieron las parejas convivientes y no convivientes entre las parejas de controles (50 % y 0 %) ($p=0,001$).

Tabla 3.27 Parejas enfermas entre casos y controles y parejas enfermas entre convivientes y no convivientes

Parejas enfermas	Caso	%	Control	%	Prueba t (p)
Pareja enferma en general entre el total de parejas en casos o controles	25/102	24,50	13/41	31,70	0,406
Pareja enferma entre parejas convivientes	24/54	44,44	13/26	50,00	0,811
Pareja enferma entre parejas no convivientes	1/48	2,08	0/15	0,00	0,987
	Convivientes	%	No convivientes	%	p
Pareja enferma en general	37/80	46,25	1/63	1,59	0,000
Pareja enferma entre casos	24/54	44,44	1/48	2,08	0,000
Pareja enferma entre control	13/26	50,00	0/15	0,00	0,001

Los datos se presentan en totales y porcentos; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$. Fuente: Resultados de la Investigación.

En el anexo 21 se muestran los resultados de un análisis de los riesgos, debido a frecuencia de enfermos relacionado a existencia de su pareja enferma, en general y según convivencia de los casos respecto a los controles. No se observaron diferencias significativas.

3.4.5 Resultados del estudio de fenotipos ABO y Rh y asociación genética al grupo sanguíneo ABO

La tabla 3.28 presenta el resultado de la comparación de las frecuencias de los fenotipos ABO y Rh entre los casos y los controles en la muestra total de conjunto.

El grupo A tuvo la mayor frecuencia entre los casos (47,86 %), aunque no alcanzó diferencias significativas, y el grupo O la mayor frecuencia entre los controles (58,53 %), con diferencias significativas ($p=0,046$)

No se encontraron diferencias entre la frecuencia de los fenotipos Rh entre casos y controles.

Tabla 3.28 Frecuencia y distribución de fenotipos en los grupos sanguíneos ABO y Rh en la muestra conjunta

Grupo Sanguíneo	Casos N=117		Controles N=41		Prueba t (p)
	n	%	n	%	
A	56	47,86	14	34,14	0,146
B	11	9,40	3	7,31	0,764
AB	3	2,56	0	0,00	0,568
O	47	40,17	24	58,53	0,046
Análisis de homogeneidad de la distribución de los grupos sanguíneos ABO.					
U de Mann Whitney			0,065		
Grupo Sanguíneo					
Rh +	102	87,17	33	80,48	0,309
Rh-	15	12,82	8	19,51	0,309

Los datos se presentan en totales y porcentos; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$
Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 3.29 se muestra el resultado del análisis de asociación del grupo ABO con la forunculosis recidivante.

En el anexo 22 se muestran los análisis realizados para encontrar las frecuencias alélicas de A, B y O, así como, las frecuencias genotípicas en casos y controles, que permitieron realizar el análisis de asociación genética para los modelos dominante y aditivo.

Puede observarse, que para el modelo dominante, los resultados indican que el OR para aquellos genotipos que según la hipótesis probada tendrían fenotipo A, es de 1,962 (IC 0,935-4,113), ($p=0,071$). Para el modelo aditivo, la asociación del alelo A, a la forunculosis mostró OR de 1,665 (IC 95% 0,911-3,041), ($p=0,094$). En ambos modelos, la asociación explorada es de interés, pero no alcanzó significación.

Tabla 3.29 Estudio de asociación genética de grupo sanguíneo ABO a la forunculosis recidivante según modelo dominante y aditivo

	Genotipo Casos		Genotipos Controles		X ² de Pearson		OR	
	n	%	n	%	Valor	p	Valor	IC al 95 %
Modelo Dominante								
(AA+AO)+AB	59	50,42	14	34,14	3,237	0,071	1,962	0,935-4,113
(BB+BO)+OO	58	49,57	27	65,85				
Total de casos	117		41					
Modelo Aditivo	Alelos Casos		Alelos controles					
A	71	30,3	17	20,7	2,791	0,094	1,665	0,911-3,041
No A	163	69,7	65	79,3				
Total de alelos	234		82					

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$). Fuente: Resultados de la Investigación.

3.5 Discusión

Las enfermedades multifactoriales tienen un componente hereditario complejo con influencia de fenómenos ambientales y no siguen los patrones clásicos de herencia. Se presentan en individuos de una misma familia en diferentes generaciones. Los individuos de una misma familia comparten una mayor proporción de sus genes entre ellos, que con individuos no emparentados de la población. Una característica primaria de enfermedades con herencia compleja es que los individuos afectados tienden a agruparse en familias, esta característica se denomina agregación familiar y suele deberse, con frecuencia, a causas hereditarias, aunque no de manera absoluta, pues individuos de la misma familia comparten hábitos y estilos de vida que implica otros factores de riesgo no genéticos.⁽¹⁹⁹⁾

En la presente investigación se encontraron los antecedentes genéticos de forunculosis, en parientes consanguíneos como factor de riesgo, al ser su presencia significativamente mayor entre las familias de las cohortes de casos que de controles. Tal es el caso, de los antecedentes de padres, hermanos, abuelos, tíos, medios hermanos y primos para el grupo de estudio de 3 a 17 años, y de hermanas y primos para el grupo de casos de 18 años y más. Las familias se consideraron con antecedente genético presente para un tipo particular, aunque

solo existiera un individuo de ese tipo de pariente enfermo. En análisis posterior se consideró el total de parientes enfermos y el total de parientes de cada tipo. Es de suponer, que estos hallazgos se sustentan en la existencia de genes que predisponen a las infecciones, en particular a la susceptibilidad a *S. aureus*.

En la literatura revisada se plantean factores de riesgo genéticos que determinan predisposición para las infecciones por *S. aureus*. Yeaman MR⁽⁶⁾ refiere la mutación en el *STAT3* que afecta la diferenciación de los linfocitos Th17 CD4. La presencia del haplotipo de antígenos de histocompatibilidad del sistema HLA-DR3 que predispone a la portación nasal de *S. aureus*, los polimorfismos genéticos en receptores de IL-4 (genotipo (C524T) propuestos por Flores R⁽⁴⁾ y la haploinsuficiencia para el gen de *OTULIN* en el cromosoma 5 reportada por Spaan AN,⁽²⁰⁰⁾ cuyas mutaciones predisponen a tener infecciones por *S. aureus*.

OTULIN codifica para una proteína que participa en el control de la inflamación y elimina marcas de ubiquitina que se unen a ciertas proteínas en respuesta a la presencia de un agente extraño. Las mutaciones detectadas en los pacientes con infección grave por estafilococos inducen la formación de agregados de ubiquitina y acumulación de otra proteína en los fibroblastos de la piel, lo que facilita el daño citotóxico de la toxina liberada por *S. aureus*.⁽²⁰⁰⁾

Ciertas mutaciones que causan alteraciones en las funciones de las células de Langerhans incrementan las infecciones cutáneas por *S. aureus* y empeoran la resolución a las mismas. El inflamasoma (NLRP3) en los macrófagos y neutrófilos es la llave de la eliminación de *S.aureus* a nivel cutáneo. Los polimorfismos encontrados en este receptor (Q705K/C10X) pueden disminuir la apoptosis de neutrófilos, lo cual lleva a disminución de la eliminación intracelular. Además, el polimorfismo (29940G>C SNPs), detectado en la sepsis, ha demostrado que deprime la respuesta de citocinas inflamatorias, lo cual protege de mala evolución clínica en la enfermedad.⁽¹⁴³⁾

A partir de resultados de estudios experimentales que demostraron asociación del cromosoma 8 murino con la susceptibilidad a las infecciones por *S.aureus*, Yan Q,⁽²⁰¹⁾ encontró 11 genes candidatos que se expresan de manera significativa en humanos infectados. Cuatro de ellos con alta frecuencia de expresión en neutrófilos retados por antígenos bacterianos (*Ier2*, *Crif1*, *Cd97*, *Lyl1*), dos de los cuales, *Cd97* y *Crif1* juegan un importante papel en las defensas contra *S. aureus*.

La presencia del antecedente genético de un pariente específico con forunculosis recurrente previa, fue analizada entre los parientes de los casos respecto a su presentación en los mismos tipos de parientes de los controles. El hecho de que aparezcan diferencias significativas entre parientes de casos y controles para diferentes parientes específicos es entonces esperado y expresión del porcentaje de genes en común en los parientes.

La agregación familiar que se estudia es referida a una base genética poligénica, en la que presumiblemente pueden intervenir muchos genes que podrían conferir susceptibilidad o resistencia a la infección por *S. aureus*. No se trata de mecanismos de segregación alélica simple.

Esos diferentes poligenes, que pueden ser polimorfismos, tienen a su vez una interrelación compleja entre ellos, donde se han planteado mecanismos aditivos o multiplicativos sobre el efecto fenotípico final.

No está claro si cada poligen o polimorfismo tiene el mismo efecto sobre el fenotipo, los efectos son diferentes, incluso pueden ser de sentido contrario. Estos mecanismos se pueden complejizar aún más en interacción con factores ambientales y el control de su expresión a la vez estar regulado por mecanismos epigenéticos. La población cubana se ha formado por un proceso de interacción y mezcla racial entre españoles y negros africanos, fuertemente matizado por los procesos migratorios internos y externos.⁽²⁰²⁾

El análisis de agregación familiar es un paso inicial importante para caracterizar los determinantes genéticos de los fenotipos en los estudios epidemiológicos. El objetivo del análisis de agregación familiar es identificar grupos de individuos relacionados que presentan los mismos síntomas o enfermedades debido a algún mecanismo compartido subyacente. Una amplia gama de enfermedades se han analizado previamente con métodos de agregación familiar incluido el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y recientemente, las enfermedades autoinmunes y el insomnio.⁽⁷⁷⁾ En relación con las infecciones y específicamente las producidas por *S. aureus*, es un análisis novedoso no realizado antes.

En el presente estudio, la agregación familiar resultó significativa para la totalidad de los parientes y para parientes de primero, segundo y tercer grado en ambas cohortes de estudio. Este es un resultado esperado porque los parientes de primer grado (padre, madre, hijos y hermanos) comparten el 50 % de la información

genética. Los de segundo grado (tíos, sobrinos, medios hermanos y abuelos) comparten el 25 % y los de tercer grado, (primos) comparten el 12,5 %.⁽²⁰³⁾ La agregación familiar se demostró para los parientes de primer, segundo y tercer grados acorde con lo que se establece por el criterio 2. Se demostró agregación familiar entre los familiares de los casos de acuerdo con el criterio 3.

Al encontrar una prevalencia superior entre los parientes consanguíneos de los casos adultos, respecto a una prevalencia menor entre los parientes consanguíneos de los controles, se sugiere la existencia de un componente genético común entre los parientes de los casos. De la misma manera, al explorar el criterio 3 y encontrar mayor prevalencia en los parientes de primer grado que en los de segundo y tercer grado de conjunto, se apunta hacia un componente de susceptibilidad genética en la infección.

En nuestro medio no existen reportes de estudios de agregación familiar para la forunculosis recidivante. En una investigación desarrollada por Jaramillo FP⁽²⁰⁴⁾ en el Instituto Nacional de Endocrinología en 2015, La Habana, Cuba, para evaluar agregación familiar en el síndrome de ovario poliquístico, el investigador observó alta frecuencia en familiares de primer grado de mujeres enfermas y demostró la existencia de agregación familiar. Este síndrome se incluye entre las alteraciones de ovario evaluadas en la presente investigación, que mostraron asociación a la forunculosis recidivante con resultados de interés en mujeres mayores de 18 años y de manera significativa, en las que se encontraban entre 12 y 17 años.

El hecho de no contar en Villa Clara, ni en el país, con datos fidedignos de la prevalencia en población, impidió estudiar la agregación familiar por el criterio 1. Este criterio establece, que existe agregación familiar cuando la prevalencia en los parientes de los casos es superior a la prevalencia en la población de la cual provienen.⁽²⁰⁵⁾ En un estudio danés, efectuado por Oestergaard LB,⁽⁸¹⁾ en 2018, se evaluó a través de registros hospitalarios, la prevalencia entre padres e hijos de individuos que habían estado hospitalizados con infección por *S aureus* y se comparó respecto a la prevalencia en población, y se demostró la existencia de agregación familiar mediante el criterio 1.

En Banes, provincia Holguín, Cuba se desarrolló un estudio de agregación familiar y factores de riesgo en el asma bronquial. Esta enfermedad es multifactorial, compleja, poligénica y con alto grado de asociación a la forunculosis recidivante.

En ese trabajo se analizó el primer criterio de agregación familiar en relación con la prevalencia de la enfermedad en la población y se demostró agregación familiar ($X^2=185,32$ OR=9,97 IC95 % (6,7; 14,84)).⁽¹⁹⁹⁾

Los análisis efectuados para demostrar si es posible plantear la existencia de susceptibilidad genética a la forunculosis recidivante, en estas familias por los resultados que sugieren los hallazgos de presencia de agregación familiar verdadera encontrados, son también sugestivos de que al menos en estas familias esa predisposición genética podría estar presente.

Los hallazgos de una prevalencia significativamente mayor entre los parientes consanguíneos de los casos respecto a la prevalencia de los parientes consanguíneos de los controles parecen indicar un componente de base genética, así la prevalencia en todos los parientes de los casos de 3 a 17 años, excepto en los abuelos fue mayor que la prevalencia de la enfermedad de estos mismos parientes de los controles. Lo mismo sucedió para la prevalencia de hermanos, tíos y primos en los casos de 18 años y más.

La susceptibilidad genética también encontró indicios de confirmación al estudiar la prevalencia entre los parientes de los casos convivientes respecto a los parientes de controles convivientes, pues dado que ambos tenían convivencia con el caso, era posible descartar la influencia ambiental, y entonces se alcanzaron mayores prevalencias de forunculosis entre los parientes de los casos convivientes en todos los tipos de parientes y en ambos grupos de estudio, aunque solo se alcanza significación para los progenitores en los casos de 3 a 17 años. No obstante, este resultado es un interesante indicio, pues la frecuencia de parientes de controles que convivieran con el caso, por razones obvias es baja y solo permitió hacer análisis en algunos tipos de parientes, aunque este tipo de estudio es poco frecuente, dada la complejidad de su diseño muestral, por lo que el autor considera, que aun con limitaciones, es un resultado de interés.⁽²⁰⁶⁾

Del mismo modo, la pseudoagregación familiar resultó ser un análisis novedoso, por el hecho de que no se ha realizado anteriormente para esta enfermedad. No se constatan evidencias del uso de diferentes criterios para evaluar la misma, como se ha realizado en esta investigación.

Los análisis que exploraron si en la forunculosis recidivante también hay pseudoagregación familiar, evaluaron como riesgo la prevalencia de ésta entre

parientes consanguíneos de los casos convivientes. La que debía ser mayor que la prevalencia en todos los parientes consanguíneos de los casos, lo cual se demostró efectivamente para tíos y primos en la cohorte de 3 a 17 años y para hermanos, tíos, sobrinos y primos en la cohorte de los parientes de los casos de 18 años y más.

Este criterio explorado para la prevalencia entre parientes consanguíneos de controles convivientes respecto a la prevalencia en parientes de controles mostró en todos los tipos de parientes, que los parientes convivientes tenían mayor prevalencia que los parientes consanguíneos de los controles, aunque alcanzó significación solo para los sobrinos. Estos dos hallazgos tributan como evidencias de pseudoagregación familiar, que era esperada en esta enfermedad de naturaleza infecciosa.

Marderstein AR,⁽²⁰⁷⁾ consideró que los genes son importantes, pero también el medio ambiente es significativo y que la interacción de los dos puede aumentar el riesgo de enfermedad. La interacción genotipo/ambiente puede evaluarse como la situación en la que algunos genotipos son mucho más sensibles a las agresiones ambientales que otros. Estos son los casos en que los cambios en la dieta u otras exposiciones pueden proporcionar una mejora en la salud, pero solo para un subconjunto de individuos.

Resulta necesario señalar, que la pseudoagregación familiar no está destinada a mostrar el efecto de factores ambientales específicos o a evidenciar de manera directa la acción de uno o varios factores ambientales de forma concreta en una familia determinada. La pseudoagregación familiar muestra, que en familias donde existe agregación, aglomeración o agrupamiento de un desorden determinado dentro de ellas, no existen evidencias para suponer que dicha agrupación se deba a la existencia de genes comunes del mismo origen ancestral. La agregación familiar no sería verdadera y por tanto, las evidencias indirectas indican, que la causa puede ser uno o varios factores ambientales compartidos en un mismo ambiente; de ahí que, la utilización de controles que conviven o no con el caso, sea de gran interés.⁽²⁰⁸⁾

Los millones de variantes genéticas o las diferencias genéticas heredadas que se encuentran entre los individuos de una población y los diferentes factores ambientales y de estilo de vida como fumar, el ejercicio y los diferentes hábitos

alimenticios pueden analizarse para determinar los efectos combinados de muchas maneras.⁽²⁰⁷⁾

Se han descrito varios polimorfismos de los genes que determinan el reconocimiento de patógenos, las proteínas solubles como la MBL, los receptores que provocan endocitosis (receptores para FcR- γ) y los receptores que provocan señales intracelulares TLRs.⁽⁵²⁾ Un polimorfismo de simple nucleótido en la enzima DNA metiltransferasa-3A (DNMT3A) que resulta en baja actividad de metilación, se correlaciona con persistencia de bacteriemia por *S.aureus* e incremento de los niveles séricos de IL-10. Un cambio de patrón de expresión genética puede provocar protección contra la persistencia bacteriana y bajos niveles del IL-10, donde los heterocigotos tienen más posibilidades que los homocigotos de resolver la bacteriemia.⁽¹⁴³⁾

Al margen de la dificultad para encontrar tipos específicos de controles en general, para enfermedades infecciosas, debido a la alta frecuencia de la forunculosis recidivante, la búsqueda de controles fue difícil. Los criterios de inclusión fueron complejos y además, el individuo que daba su consentimiento debía realizarse una batería de exámenes analíticos que no podrían conseguirse con una sola extracción de sangre, ni en un solo día.

Para los estudios de pseudoagregación familiar, se hace necesario obtener una basta información de las genealogías de casos y controles, hay que considerar no solo, el estatus de salud y enfermedad sino también, la convivencia con el caso de cada pariente de la cohorte y contemplar también, los parientes legales, su convivencia con el caso y la de sus parientes. Tal tipo de recogida de la información primaria fue una parte importante de esta investigación, sin la cual no pueden arribarse a conclusiones y tal como la presentamos en el documento escrito para los controles de tipo 1, se realizó igualmente para los casos, y para los tres tipos de controles contemplados en el diseño.

Los análisis de pseudoagregación familiar realizados entre la proporción de familias de casos con un determinado antecedente de un pariente específico, y esa misma proporción para los tres grupos de controles, son limitados, puesto que la composición de los grupos para el control no permitió hacer generalizaciones externas o extrapolar los resultados. No obstante, a criterio del autor, por el rigor del diseño, no pueden descartarse los hallazgos encontrados y aunque se

requieren más estudios con muestras más numerosas, los resultados son de interés.

Las evidencias iniciales aportadas con los resultados del estudio, destinado a deslindar la agregación familiar verdadera de la pseudoagregación producida por el ambiente, indican que la utilización de los diferentes tipos de control contemplados en el diseño, cada uno con diferente estatus para la condición genética y el ambiente, resultaron de utilidad. Así, cuando se utilizaron los controles con antecedentes genéticos comunes entre caso y control la mayoría de los análisis resultaron en riesgo para enfermar. Por su parte los estudios destinados a evaluar el efecto aislado del ambiente, sin que existiera esta condición, resultaron no significativos. Los hallazgos se evidenciaron mejor en la cohorte de los familiares de los casos de estudio entre 3 y 17 años.

Al explicar los hallazgos en los análisis aportados por la exploración del criterio 3 de pseudoagregación familiar, una aproximación pudiera ser que si la frecuencia es mayor entre controles, en la comparación de la frecuencia de enfermos entre parientes consanguíneos de los casos los que podían vivir juntos o separados respecto a la frecuencia de enfermos entre parientes de controles tipo 1 que eran conviviente consanguíneos con el caso, se interpretaría que el componente ambiental es muy importante.

Sin embargo esto no sucedió así en la mayoría de los tipos de parientes que pudieron evaluarse y en la cohorte de 3 a 17 años, la condición de caso supuso riesgo para todos los parientes excepto los abuelos y en la cohorte de 18 años y más supuso riesgo para hermanos, tíos y primos.

Si se tiene en cuenta que los parientes de los casos tomados en general son por supuesto todos consanguíneos, pero algunos son convivientes y otros no, y los controles con los cuáles se compararon compartían ambos componentes genético y ambiental, podría esperarse que la prevalencia fuera mayor en estos y no fue así. Todos los OR superaron la unidad, entonces el indicio apunta hacia la fortaleza de una predisposición genética, pero se necesitan otras demostraciones.

En los análisis de este criterio 3 con respecto a los controles de tipo 2 convivientes no consanguíneos: Si la frecuencia de la enfermedad entre parientes consanguíneos de los casos respecto a la frecuencia entre parientes de control, es mayor en los parientes de los casos, se interpretaría como probable susceptibilidad

genética y si es mayor en los parientes de los controles se interpretaría como posible susceptibilidad ambiental, aunque esto serían los resultados teóricos probables a esperar, pues tales análisis no son tan verticales y por otro lado el tamaño de estas cohortes compuestas por todos los parientes de solo ocho familias es limitado para arribar a conclusiones. Este tamaño muestral es un resultado esperado por cuanto no es frecuente que convivan en el mismo hogar personas no consanguíneas.

Otro análisis derivado de los resultados de la exploración de este tercer criterio es que si la frecuencia de forunculosis entre parientes consanguíneos de los casos respecto a la frecuencia de la forunculosis entre parientes de control tipo 3 no convivientes consanguíneos, es mayor entre los parientes de los casos la susceptibilidad tiene un componente ambiental, por cuanto entre todos los parientes de casos hay convivientes y no convivientes. Los controles no tenían convivencia, pero si eran consanguíneos, esta situación solamente alcanzó significación para los abuelos en la cohorte de casos entre 3 y 17 años.

Si la frecuencia de forunculosis entre parientes consanguíneos de los casos respecto a la frecuencia de forunculosis entre familias de parientes control tipo 1+2: convivientes sean o no consanguíneos, es mayor entre controles se interpreta como susceptibilidad ambiental y si es mayor entre casos como susceptibilidad genética. Los hallazgos mostraron que en los hermanos, los tíos, los abuelos y los primos, el riesgo estuvo asociado a la prevalencia en los casos y sugeriría componente genético, no obstante hay que tener en cuenta las particularidades de estas familias, así como la frecuencia de la infección en población que se supone elevada, aunque no es conocida con exactitud, pero podría constituir una fuente de contagio ambiental para casos y controles.

Estos resultados deben ser cuidadosamente interpretados, en el sentido de que la pseudoagregación familiar sería lo esperado en una enfermedad infecciosa como la forunculosis recidivante. Es lo que parecen sugerir los resultados de las comparaciones efectuadas entre las frecuencias de la enfermedad entre los parientes legales convivientes y parientes consanguíneos convivientes de los casos en todos los parientes en general, los que no mostraron diferencias en ningún caso. Igual interpretación hay que hacer al hecho de que las comparaciones entre las frecuencias de forunculosis entre los parientes consanguíneos de los casos

respecto a los parientes consanguíneos convivientes de los casos, todas resultaron significativas, lo cual indica la fuerte influencia ambiental para adquirir la infección.

En opinión del autor la idea general a la que puede arribarse con estos análisis es que en la forunculosis recidivante hay tanto agregación familiar verdadera como pseudoagregación familiar y que, aunque la confirmación de la pseudoagregación es una evidencia esperada en una enfermedad infecciosa, la confirmación alcanzada con los resultados de esta investigación son una contribución a los estudios que plantean que las enfermedades infecciosas, aunque sean enfermedades de causa ambiental, tienen una predisposición genética en su base etiológica.

De acuerdo con lo reportado por Ahuja S.K,⁽²⁰⁹⁾ algunas personas permanecen más saludables que otros a lo largo de la vida. Esta ventaja es atribuible en parte a un desarrollo inmune óptimo determinado por el grado de inmunoresiliencia de cada individuo, lo cual está relacionado con la capacidad de preservar la competencia inmunológica, restaurar las funciones inmunes y controlar la inflamación. Este rasgo innato puede estar influenciado por variables como la edad, el sexo y el ambiente.

Este investigador evaluó la inmunoresiliencia en 48 500 individuos. Para ello midió el balance de linfocitos CD8+ y CD4+ en sangre periférica y la expresión de firmas genéticas, en busca de inmunocompetencia asociada a longevidad y mortalidad relacionada con la inflamación.

En su estudio encontró más resiliencia inmunológica en las mujeres de todas las edades. En cambio, observó que la resiliencia inmunológica disminuye con la edad, pero no siempre: personas jóvenes, cuando se expusieron a una influencia ambiental capaz de degradar la salud y la resiliencia inmunológicas, tuvieron un riesgo mayor de morir. Por otra parte, halló firmas genéticas directamente asociadas al envejecimiento, pero observó un porcentaje de personas muy ancianas con un considerable nivel de resiliencia inmunológica que, aunque su riesgo de hospitalización por una dolencia fue elevado, resultó inferior al de personas jóvenes con un nivel de resiliencia inmunológica deficiente. En síntesis, esa degradación de la resiliencia inmunológica puede ser potencialmente reversible, sobre todo, si se detiene la exposición a los estresores inflamatorios.⁽²⁰⁹⁾

Los hallazgos de forunculosis en las parejas en los casos de 18 años y más respecto a su aparición en los mismos individuos en la cohorte de los controles, es

otro elemento para evaluar el componente ambiental de la infección y encontrar evidencias de agregación familiar verdadera o pseudoagregación debido al ambiente común.

La frecuencia de parejas enfermas entre los casos y los controles en general, y para la situación de ser convivientes o no, no mostró diferencias para ninguna de las situaciones, indicativo de que al margen de ser caso o control, la probabilidad de enfermar el cónyuge, no estaba en relación con dicha condición.

Cuando se compara la prevalencia de la infección entre parejas convivientes y no convivientes, independientemente de que sean casos o controles, mostró que la frecuencia de enfermos entre las parejas convivientes era mayor que entre las parejas no convivientes, tanto para el análisis de parejas de casos como el análisis en parejas de controles, indicativo de que el ambiente provocaba en estos casos, la agregación familiar y por tanto era pseudagregación familiar.

Este hallazgo, en opinión del autor, resulta un dato de mucho valor, por cuanto se estudió una enfermedad infecciosa de etiología ambiental y este hecho refuerza la tesis de que, cuando no existe una relación genética ancestral común entre los individuos, la presencia de la enfermedad se debe a una exposición ambiental, como es de esperar.

La aparición de la enfermedad dentro de las familias tendría entonces dos direcciones: primero, las de aquellos miembros de familia que comparten genes ancestrales comunes, donde pueden estar incluidos genes de susceptibilidad o resistencia a la infección por *S. aureus* y por tanto tener un comportamiento diferencial en base a dicha constitución genética, en un ambiente específico y segundo, el patrón seguido por los miembros legales de la familia, cuya presentación obedece en lo fundamental a contagio ambiental.

Los análisis de epidemiología genética, con diseño de estrategia familiar, tienen diversas ventajas: la prevalencia elevada entre familias informativas y la potencial homogeneidad en las bases genéticas del trastorno en estudio, entre otras. También tienen factores limitantes: la dificultad para encontrar muestras adecuadas de tamaño suficiente y la complejidad de los diseños de estudio, dado la necesidad de garantizar en lo posible, la separación de la interpretación de los resultados de los componentes genéticos y ambientales, por lo que, la interpretación de resultados y las conclusiones a las que se arriba deben ser cautelosas.⁽²¹⁰⁾

La asociación de marcadores genéticos a fenotipos humanos ha sido referenciada en la literatura, donde se muestra como un mecanismo de acción de la selección natural en el mantenimiento de sistemas genéticos polimórficos. Las enfermedades humanas candidatas para este tipo de acción son las epidemias recurrentes, infecciones crónicas, infecciones intestinales sobre todo en la infancia y las enfermedades tropicales.⁽²¹¹⁾

Un polimorfismo genético es aquel donde existen varios alelos, todos con una frecuencia relativamente alta de modo que el alelo menos probable esté presente al menos, en el uno por ciento de los individuos de la población. El mantenimiento de un polimorfismo se explica basado en cuatro grupos de teorías: las selectivas, las de estratificación étnica, de desequilibrio de ligamiento y las neutras.^(196, 212)

Entre los polimorfismos estudiados están los grupos sanguíneos, que resultan de la clasificación de acuerdo con las características presentes o no en la superficie de los glóbulos rojos y en el plasma. Las dos clasificaciones más importantes para describir grupos sanguíneos en humanos son los antígenos del sistema ABO y Rh. La dieta no es el único estímulo que perturba el ecosistema microbiano en el intestino. Por ejemplo, existen evidencias que los grupos sanguíneos del sistema ABO influyen en su composición y su retroalimentación en el organismo.⁽²¹³⁾

Por eso, es difícil separar efectos fisiológicos que ocurren por un microbioma dieta-alterado de aquellos que ocurren directamente por la dieta y de aquellos en que las alteraciones del microbioma son meramente, un efecto secundario. Se necesitan más estudios sobre este tema, pero podría ser una herramienta para el tratamiento de muchas enfermedades. Una intervención que introduzca o elimine genes funcionales específicos o clasifique selectivamente el conjunto de microorganismos, puede ser una alternativa de tratamiento.⁽²¹⁴⁾

El gen ABH se localiza en el cromosoma 9q 34.1-34.2. La región codificadora principal se encuentra en los exones 6-7. El alelo A es considerado el alelo salvaje. La diferencia entre A y B son siete nucleótidos. El alelo O resulta de una mutación por delección de una base nitrogenada que produce un corrimiento del marco de lectura. Sin embargo, ha llegado a alcanzar las frecuencias más elevadas entre los alelos del sistema ABO en todos los países del mundo, lo que sugiere que pudo conferir ventajas selectivas.⁽²¹⁵⁾ Se reportan asociaciones de interés de varias enfermedades humanas con el sistema ABO.^(216, 217)

En el presente estudio el fenotipo más frecuente en los controles fue el O (58 %), seguido del A (34 %), este es el comportamiento esperado, según la frecuencia reportada en casi todas las latitudes y también en nuestra provincia en 1998 por Hidalgo PC, en población abierta (donantes voluntarios de sangre).^(202, 218, 219) Sin embargo, en los casos con forunculosis de este estudio, el fenotipo A (48 %) fue el más frecuente, lo que constituye un resultado no esperado.

El autor considera, que dentro de las posibles explicaciones de los hallazgos podrían estar por un lado, que la muestra control fue relativamente pequeña, lo que puede producir una fluctuación al azar; además, puede restar poder estadístico a las pruebas realizadas. No se hizo el análisis por grupos étnicos, y existen algunas evidencias en la literatura de que puede haber diferencias en las frecuencias génicas según origen étnico.⁽²²⁰⁾ Finalmente, el autor opina, que las diferencias en las frecuencias fenotípicas entre enfermos con forunculosis e individuos sanos, realmente pueden existir y estar presente algún tipo de asociación.

En base a este criterio, se realizaron análisis de asociación de los grupos ABO a la forunculosis recidivante, siguiendo los modelos dominantes y los modelos aditivos o test de alelos que han sido aplicados en diversos estudios.⁽²²¹⁾

En el modelo dominante se encontró, que los fenotipos que responden a los genotipos AA, AO y AB presentaron una mayor frecuencia entre los casos que en los controles, respecto al resto de los genotipos; aunque no se llegó a demostrar un comportamiento del alelo A como alelo de riesgo, con efecto dominante, es un resultado de interés para continuar su exploración en muestras más numerosas.

En el modelo aditivo se obtuvo un resultado similar, pues cuando se determinó la proporción de alelos A entre el total de alelos del locus ABO de los casos y los controles, las diferencias encontradas sugieren evidencias iniciales para plantear

una posible asociación del alelo A en la susceptibilidad a la forunculosis recidivante; en más del 80 % de los pacientes de este estudio se produjo por infección por *S.aureus*.

La mayor frecuencia fenotípica del grupo A encontrada en la investigación, entre los casos con forunculosis, permite plantear de manera indirecta, la posibilidad de que el fenotipo A esté actuando como un fenotipo de susceptibilidad para adquirir la infección.

No obstante, señalamos, que los estudios de asociación realizados en un país como regla, no coinciden con los realizados en otras latitudes para cualquier alelo, de cualquier locus y por tanto, también para el locus ABO. Pocos estudios de asociación de genes únicos pueden considerarse universales. Más bien ello es una excepción.

Los estudios de asociación para encontrar explicaciones a mecanismos de selección natural se han centrado en las enfermedades infecciosas, ya que los cambios en la respuesta inmune del organismo, por diferente susceptibilidad a estas, pueden causar mortalidad diferencial en niños y adolescentes.⁽²²²⁾

En la provincia de Pinar del Río, Cuba, se realizó un estudio en 1989, donde evaluaron sistema sanguíneo ABO y Rh en enfermedades infecciosas. Se estudiaron bronconeumonía y neumonías, pero no encontraron diferencias entre los grupos de enfermos y los controles.⁽²²³⁾

Sobre la base de las evidencias encontradas en el análisis de asociación genética, mediante los dos modelos explorados, aunque no de manera concluyente ni extrapolable, se plantea, que existen evidencias iniciales para plantear una posible asociación del alelo A en la susceptibilidad a la forunculosis recidivante, los mecanismos de selección parecen ser multilocus, el locus ABO podría ser uno de ellos, para lo que se requieren estudios con muestras más numerosas.

3.6 Conclusiones parciales

1. La mayor frecuencia de antecedente genético de forunculosis para varios tipos de parientes consanguíneos en ambas cohortes de casos respecto a su frecuencia en la cohorte de los controles permitió evidenciar su comportamiento como factores de riesgo para la forunculosis recidivante.

2. La agregación familiar verdadera, para la totalidad de los familiares en ambas cohortes y para parientes de primero, segundo y tercer grado por separado, indica la importancia del componente genético en la forunculosis recidivante.
3. El hallazgo de evidencias de susceptibilidad genética para la forunculosis recidivante a través de la utilización de tres procedimientos diferentes que permitieron mostrar la existencia de riesgo para enfermar en determinados parientes consanguíneos específicos mediante la aplicación de una estrategia de diseño familiar para la búsqueda de agregación familiar verdadera, reafirma el interés acerca de un componente genético común en las familias estudiadas con forunculosis recidivante.
4. Los hallazgos iniciales aportados con los resultados del estudio de pseudoagregación familiar destinado a mostrar evidencias indirectas de susceptibilidad ambiental a través de los cuatro criterios explorados, muestra que en los diferentes tipos de parientes legales y en los cónyuges convivientes con el caso hay una influencia directa del componente ambiental, mientras que los resultados en parientes consanguíneos de casos y parientes consanguíneos de controles convivientes o no con los casos ponen en evidencia las complejas interacciones y la importancia de ambos componentes para el desarrollo de la enfermedad.
5. La mayor frecuencia fenotípica del grupo A entre los casos con forunculosis recidivante y las evidencias de los dos modelos de asociación genética explorados nos permite plantear de manera inicial la posibilidad de que el alelo A pudiera actuar como un alelo de susceptibilidad para adquirir la infección.

CAPÍTULO 4: SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL EN RELACIÓN CON LA RESPUESTA INMUNE ANTE LA FORUNCULOSIS RECIDIVANTE EN LA MUESTRA ESTUDIADA

4.1 Introducción

El conocimiento de las particularidades de la respuesta inmune en la forunculosis recidivante, es de vital importancia en la comprensión de la variabilidad del nivel de susceptibilidad a la infección y para el manejo adecuado de la enfermedad.

4.2 Objetivos parciales

1. Determinar el valor de los índices neutrófilo / linfocitos (INL), plaquetas/ linfocitos (IPL) y el Índice de inflamación inmune sistémica (IIS) como biomarcadores de inflamación inmune en la forunculosis recidivante en el grupo de estudio de 12 años y más.
2. Definir la relación entre las concentraciones séricas de variables inmunohematológicas e inmunoquímicas y la presencia de forunculosis recidivante en el grupo de estudio de 12 años y más.
3. Evaluar el comportamiento de los niveles séricos de anticuerpos o inmunoglobulinas en relación con la presencia de forunculosis recidivante en el grupo de estudio de 12 años y más.
- 4- Describir el comportamiento estadístico de las variables, índices inflamatorios, inmunohematológicas, inmunoquímicas e inmunoglobulinas en la muestra de niños de 3 a 11 años con forunculosis recidivante.
- 5- Establecer correlaciones entre variables inmunológicas, inmunohematológicas e inmunoquímicas entre sí y con variables epigenéticas en la caracterización de la respuesta inmune en la forunculosis recidivante.

4.3 Diseño metodológico para el análisis de variables inmunológicas en la forunculosis recidivante

4.3.1 Tipo de estudio

Como parte de la investigación observacional analítica para caracterizar diferentes aspectos de la forunculosis recidivante en individuos de cinco municipios de Villa Clara, se llevó a cabo el estudio de variables de respuesta inmune. Estas fueron analizadas en individuos con la enfermedad y un grupo control, a través de un diseño relacional y comparativo que utilizó estadística descriptiva e inferencial, según los objetivos y la naturaleza de las variables.

4.3.2 Muestra del estudio

Muestra de casos: a partir de los 30 individuos de 3 a 17 años, y los 102 de 18 años y más, con forunculosis recidivante, como sujetos de esta investigación; se tomaron las muestras para los diferentes análisis según las características de las variables y los objetivos de cada estudio.

Muestra de controles: los 43 individuos adultos sanos de esta investigación.

Muestras para los diferentes estudios:

Para la evaluación de la relación de las características de la respuesta inmune con la forunculosis recidivante, se utilizó una única muestra a partir que se efectuó un solo análisis, con un total de 120 casos de 12 años o más, que incluyeron los 102 individuos de 18 años y más y 18 casos entre 12 y 17 años, comparándolos respecto a los 43 controles adultos.

Las muestras analizadas de cuyos resultados se dispuso en cada variable aparecen en las tablas correspondientes y fueron analizadas aquellas que tenían al menos el 50 % de los individuos estudiados. Se retiró el análisis de la concentración de urea por no alcanzar estos parámetros. Las variables C3 y C4, estudiadas en el 40 % de los individuos de la muestra, se mantuvieron solo por su interés para los análisis de correlación.

En la muestra de 12 niños de 3 a 11 años del estudio, para las variables inmunológicas analíticas de las que se dispuso de los resultados, se realizó su descripción estadística, pero ninguna fue utilizada para el análisis relacional con la forunculosis recidivante, y por tanto no fueron comparadas con el grupo control.

En los análisis de correlación bivariados de las variables inmunológicas entre sí y con las variables epigenéticas empleadas, la muestra se conformó a partir de los 120 casos y los 43 controles, en los cuales se disponía de los resultados analíticos; las mismas aparecen en las tablas correspondientes y la muestra quedó definida en cada correlación por la variable que tenía el menor número de casos.

4.3.3 Obtención de muestras biológicas

Las muestras biológicas (sangre, suero y secreciones de lesiones para cultivos) fueron procesadas de acuerdo con las marchas técnicas pautadas en los manuales de organización y procedimiento del laboratorio, según la técnica empleada.

Se obtuvieron 10 mL de muestra de sangre total, por venopunción, y se distribuyó en porciones iguales para dos tubos 13x100 cm, uno contenía heparina como anticoagulante y otro no. El tubo con anticoagulante se homogenizó al adicionar la sangre, este se empleó para la determinación de los parámetros hematológicos. El otro tubo se dejó en reposo 45 minutos a 1h hasta retracción del coágulo, de donde se obtuvo el suero mediante centrifugación a 2 500 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se decantó en microtubos de 1,5 mL y se almacenó a -20 °C hasta su posterior análisis en los estudios inmunológicos y bioquímicos.

4.3.4 Obtención de la información primaria

La información primaria correspondiente a hallazgos clínicos y otros de interés para relacionar con las características de la respuesta inmune se tomaron del cuestionario aplicado a cada caso y control. (Anexo1)

Los resultados de las variables analíticas se obtuvieron de los informes de laboratorios correspondientes y fueron vaciados en el modelo de cuestionario y microhistoria clínica (anexo 1). Ulteriormente, se descargaron a una base de datos en Excel y posteriormente extrapolados a una base de datos en SPSS Inc. (del inglés, *Statistic Package for the Social Science*) versión 20.0 para Windows.

4.3.5 Variables empleadas y su operacionalización

Se analizaron cuatro grupos de variables en casos y controles que evaluaron las características de la respuesta inmune: índices inflamatorios, inmunoglobulinas, inmunoquímicas e inmunohematológicas.

- Índices inflamatorios:

El índice de neutrófilo/linfocito (INL). Variable cuantitativa continua. Recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos. Valor de referencia (INL: 10,7+/-10,9).⁽²²⁴⁾

Índice plaqueta/linfocito (IPL). Variable cuantitativa continua. Recuento de plaqueta/número absoluto de linfocitos. Valor de referencia (IPL: 290,1+/-229,2).⁽²²⁴⁾

Índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIS). Variable cuantitativa continua. Índice integrador de los dos previos. Integra los tres tipos celulares: plaquetas x neutrófilos/linfocitos. Valor de referencia (IIS: 260,0+/-340,0x10⁹).⁽²²⁴⁾

- Variables inmunohematológicas:

Grupo de variables cuantitativas continuas que para algunos análisis en esta investigación se procesaron como variables de intervalos Normal, Alto, Bajo de acuerdo con los valores normales de referencia propuesto por Schilling.⁽⁹⁰⁾

Conteo total de Leucocitos: Variable cuantitativa continua. Células de la serie blanca que morfológicamente, pueden ser granulosa y no granulosa. Como variable de intervalo se clasificó en: Normal, Alto, Bajo, con el uso del valor de referencia: 5 000 a 10 000 x mm³ de sangre.

Segmentados: Variable cuantitativa continua. Leucocito granuloso. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 55-65 %.

Neutrófilos: Variable cuantitativa continua. Leucocito granuloso. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 60-70 %.

Basófilos: Variable cuantitativa continua. Leucocito granuloso. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 0-1 %.

Linfocitos: Variable cuantitativa continua, Leucocito no granuloso: Valores normales de referencia para establecer intervalos: 25-40 %.

Eosinófilos: Variable cuantitativa continua, Leucocito no granuloso Valores normales de referencia para establecer intervalos: 1-3 %.

Monocitos: Variable cuantitativa continua. Leucocito no granuloso: Valores normales de referencia para establecer intervalos: 2-8 %.

Conteo absoluto de eosinófilos. Variable cuantitativa continua: Valores normales de referencia para establecer intervalos: 0-4 %.

Hematocrito, Variable cuantitativa continua: Valores normales de referencia para establecer intervalos: Hombres: 41-50 %. Mujeres: 36-48 %.

Velocidad de eritrosedimentación, Variable cuantitativa continua. Valores normales de referencia para establecer intervalos:

Hombres menores de 50 años: Menos de 15 mm/h.

Hombres mayores de 50 años: Menos de 20 mm/h.

Mujeres menores de 50 años: Menos de 20 mm/h.

Mujeres mayores de 50 años: Menos de 30 mm/h.

Plaquetas. Variable cuantitativa continua. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 150-400 $10^9/L$.

En los casos entre 3 y 11 años se realizó la interpretación práctica de estos valores de acuerdo con los rangos establecidos en pediatría, en Cuba y a nivel internacional.^(225, 226)

Leucocitos totales: 5-10 x $10^9/L$

Segmentados: 0.55-0.65 x $10^9/L$

Linfocitos: 0.25-0.35 x $10^9/L$

Eosinófilos: 0.02-0.04 x $10^9/L$

Conteo absoluto de eosinófilos: 0.1-0.3 x $10^9/L$

Monocitos: 0.03-0.06 x $10^9/L$

Hematocrito: Femeninas: 037-047 L/L- Masculinos: 040-050 L/L

Eritrosedimentación: Femeninos: 5-20 mm/h- Masculinos: 3-10 mm/h

Conteo de plaquetas: 150-350 x $10^9/L$

- Variables Inmunológicas

Grupo de variables cuantitativas continuas, que para algunos análisis en esta investigación, se procesaron como variables de intervalos Normal, Alto, Bajo, de acuerdo con los valores normales de referencia para los diferentes grupos estudiados.^(227, 228, 229)

IgA. Variable cuantitativa continua. Anticuerpo de respuesta inmune humoral. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 70-400 mg/dL

IgG. Variable cuantitativa continua. Anticuerpo predominante en respuesta inmune secundaria, es el de mayor concentración en el organismo. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 700-1600 mg/dL

IgM. Variable cuantitativa continua. Anticuerpo predominante en respuesta inmune primaria. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 40-230 mg/dL

IgE. Variable cuantitativa continua. Anticuerpo de respuesta principal frente a alérgenos e infecciones parasitarias. Valores normales de referencia para establecer intervalos, que fueron determinados por método diferente al resto de las inmunoglobulinas, según aparece en procedimientos: adultos 150 UI/mL

C3. Variable cuantitativa continua, fracción del complemento que activa las tres vías. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 90-180 mg/dL.

C4. Variable cuantitativa continua, fracción del complemento que participa en la vía clásica. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 10-40 mg/dL.

Los valores de referencia de la Ig G, Ig M, Ig A en los grupos de casos entre 3 y 11 años, son los siguientes:

De 3 a 5 años. IgG: 1500-1300 mg/dl, IgM: 40-180 mg/dl, IgA: 48-345 mg/dl.

De 6 a 9 años. IgG: 600-1300 mg/dl, IgM: 40-160 mg/dl, IgA: 41-297 mg/dl.

De 10 a 11 años. IgG: 700-1400 mg/dl, IgM: 40-150 mg/dl, IgA: 44-395 mg/dl.

Los valores de referencia normales de la Ig E, para los grupos de edad que se estudiaron en esta investigación fueron.

De 1 a 5 años 60 UI/mL

De 6 a 9 años 90 UI/mL

De 10 a 15 años 200 UI/mL

-Variables inmunoquímicas

Grupo de variables cuantitativas continuas. Referidas a parámetros serológicos de elementos químicos e inmunológicos. Para algunos análisis en esta investigación, se procesaron como variables de intervalos Normal, Alto, Bajo, de acuerdo con los valores normales de referencia propuesto por el compendio de información básica CD COBI de la firma ROCHE.⁽²²⁸⁾

Proteínas totales. Variable cuantitativa continua. Referida a la presencia de la cantidad total de proteínas en la sangre. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 60-80 g/L

Albumina. Variable cuantitativa continua. Referida a la principal proteína de la sangre y una de las más abundantes en el ser humano. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 38-64 g/L

Globulinas. Variable cuantitativa continua. Referida a la presencia de proteínas insolubles en agua pero solubles en disolución salina que pueden ser indicativos de

ciertas enfermedades o desequilibrios en el organismo. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 16-38 g/L.

Glucemia. Variable cuantitativa continua. Referida a los niveles de glucosa en sangre. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 4.2-6.1 mmol/L.

Ácido úrico. Variable cuantitativa continua. Referida a la presencia del producto que se genera cuando se metabolizan las purinas por el organismo. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 208-428 mmol/L.

Colesterol total. Variable cuantitativa continua. Referida a la presencia de colesterol de lipoproteína de alta y de baja densidad. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 2.9-5.2 mmol/L.

Triglicéridos. Variable cuantitativa continua. Referida a la presencia cuando provienen de alimentos (mantequilla, aceites y otras grasas consumidas). Valores normales de referencia inferior a 1.69 mmol/L. Se considera:

Elevación limitrofe de 1.69-2.25 mmol/L.

Elevación moderada de 2.26-5.64 mmol/L.

Elevación severa por encima de 5.65 mmol/L.

Creatinina, variable cuantitativa continua. Referida a la presencia como producto de desecho del metabolismo de la creatina por los músculos. Valores normales de referencia para establecer intervalos: 61,8-132,6 $\mu\text{mol/L}$.

En los casos entre 3 y 11 años se realizó la interpretación práctica de estos valores, de acuerdo con los rangos establecidos por pediatría en Cuba.⁽²²⁶⁾

Proteínas Totales: 60-80 g/L

Albúmina: 36.1-46.8 g/L

Globulinas: 16-38 g/L

Glucemia: 4.2-6.11 mmol/L

Ácido Úrico: Femeninas: 155-357 $\mu\text{mol/L}$ - Masculinos: 208-428 $\mu\text{mol/L}$

Colesterol: 3.87-6.71 mmol/L

Triglicéridos: Femeninas: 0.46-1.60 mmol/L- Masculinos: 0.68-1.88 mmol/L

Creatinina: Femeninas: 53-97 $\mu\text{mol/L}$ - Masculinos: 80-115 $\mu\text{mol/L}$

4.3.6 Procedimientos y técnicas empleadas

Hemograma con diferencial y conteo absoluto de eosinófilos: Se utilizó el proceder propuesto por Schilling (conteo que tuvo en cuenta, tanto los bordes como la parte central de la preparación). Para la realización de esta técnica, el procedimiento que

se siguió fue el examen microscópico de sangre coloreada a 4x y 100x de aumento con el objetivo de inmersión.⁽⁹⁰⁾

Dosificación de inmunoglobulinas, fracciones de complemento, proteínas totales, albúmina, globulinas, glucemia, colesterol, triglicéridos y ácido úrico: Fueron realizadas en los laboratorios clínicos de los hospitales universitarios Ginecobstétrico «Mariana Grajales» y Pediátrico «José L. Miranda», ambos en Santa Clara. Se utilizó como equipo de procesamiento automático, el espectrofotómetro Cobas Insert, según las marchas técnicas pautadas en los manuales de funcionamiento.⁽²²⁸⁾

La cuantificación de inmunoglobulinas y el complemento se realizó por método turbidimétrico. La determinación de las proteínas, urea y ácido úrico, se realizó por método colorimétrico, y por método enzimático, la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos, a partir de las muestras de suero colectadas.

La IgE se determinó por método UMELISA IgE heterogéneo tipo sandwich, en el cual se utiliza como fase sólida, tiras de ultra micro ELISA revestidas previamente con anticuerpos monoclonales anti-IgE.⁽²²⁹⁾

4.3.7 Análisis estadísticos

Las comparaciones entre grupo de casos y controles en los cuatro tipos de variables analíticas empleadas, para la muestra de individuos de 12 años y más se hicieron con el empleo de procedimientos estadísticos descriptivos e inferenciales, y fueron procesados por diferentes pruebas estadísticas, según la variable tuviera distribución normal o no. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para probar si se cumplía hipótesis de normalidad en la distribución de los datos en todas las variables cuantitativas empleadas

Las variables inmunológicas de naturaleza cuantitativa se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión (media aritmética y desviación estándar para las variables paramétricas, y mediana, y distribución percentilar para variables no paramétricas). Para explorar las diferencias entre variables cuantitativas entre casos y controles, se utilizó la prueba de hipótesis t de Student para la comparación de medias para dos muestras independientes, previa verificación de la distribución normal de los datos. Ante la ausencia de distribución normal se utilizó como alternativa la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para explorar las diferencias en el rango medio en muestras independientes.

Para todas las pruebas de hipótesis se prefijó un valor de significación alfa de 0,05 para la toma de la decisión estadística.

Las variables analíticas (índices inflamatorios, inmunoglobulinas, variables inmunohematológicas e inmunoquímicas) en el grupo de 3 a 11 años, no se analizaron respecto a los controles, solo se realizaron análisis con estadísticos descriptivos de su comportamiento.

En el análisis de correlación entre variables inmunológicas, inmunoquímicas e inmuno hematológicas entre sí o con variables epigenéticas, se emplearon los siguientes procedimientos estadísticos según la naturaleza de la variable.

- Paramétricas: se utilizó coeficiente de Pearson.
- No paramétricas: se utilizó coeficiente de Spearman.
- Ordinales se usó el coeficiente Tau de Kendall.

4.4 Resultados

4.4.1 Resultados del análisis de los índices inflamatorios en la respuesta inmune

En la tabla 4.30 aparecen los índices neutrófilo/linfocitos (INL), plaquetas/ linfocitos (IPL) e índice de inflamación inmune sistémica (IIIS) en la respuesta inmune a la forunculosis recidivante. No se observan diferencias significativas entre los valores medios de casos y controles para la variable paramétrica IIIS. No existe diferencia significativa en los rangos medios de casos y controles para los índices INL e IPL como variables no paramétricas. El análisis del IPL mostró en los casos, un valor de mediana de 647,010 respecto a 588,235 en los controles ($p=0,094$), y en el análisis del Índice IIIS, los casos mostraron una media de 257,037 respecto a 176,628 en controles ($p=0,075$)

En el anexo 23 aparecen los valores individuales de los INL, IPL e IIIS encontrados en la muestra de 12 niños de 3 a 11 años del estudio, así como los estadísticos descriptivos de los mismos para dicha muestra. Se observa, que el 58,3 % de los casos superaron el punto de corte medio fijado para cada uno de los tres índices evaluados.

Tabla 4.30 Índices neutrófilo / linfocitos (INL), plaquetas/ linfocitos (IPL) e índice de inflamación inmune sistémica (IIIS) en la respuesta inmune a la forunculosis recidivante

Índices inflamatorios que no siguen distribución normal								
Variable	Condición	N1:120 N2: 43 n	Mínimo	Máximo	Percentiles			Sig. asintót (bilateral) (p)
					25	50 (Mediana)	75	
Índice INL	Casos	105	0,42	9,20	1,152	1,578	2,285	0,562
	Control	41	0,44	3,04	1,123	1,600	2,185	
Índice IPL	Casos	80	285,71	5000,00	522,536	647,010	895,000	0,094
	Control	39	315,79	1200,00	456,521	588,235	757,575	

Índices inflamatorios que siguen distribución normal						
Variable	Condición	N1:120 N2: 43 n	Media	Desviación típ.	Prueba t	Signif. (p)
Índice IIIS	Casos	80	452,962	257,037		
	Control	39	380,477	176,628	1,798	0,075

Los datos se presentan en números absolutos y distribuciones percentilares; U de Mann Whitney para diferencias en el rango medio de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; Prueba t para medias de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; INL: Índice neutrófilos/linfocitos, IPL: Índice plaquetas/ linfocitos, IIIS: índice de inflamación inmune sistémica; N1: Muestra de casos, N2: Muestra de controles, n: muestra estudiada.

Fuente: Resultados de la Investigación.

4.4.2 Resultados del análisis de variables inmunohematológicas en individuos con forunculosis recidivante

En la tabla 4.31 aparece los valores de las variables inmunohematológicas que siguieron la distribución normal en la muestra estudiada. Se observaron diferencias significativas en los valores medios de plaquetas ($p=0,022$), a expensas de valores más elevados en los casos (250,84 vs 232,87).

En el anexo 24 aparecen los valores de las variables inmunohematológicas individuales de los niños de 3 a 11 años, cuyos resultados se describen en esta investigación. Se observa, que los valores de las variables en el 25Pc se encuentran cerca o pueden coincidir con los valores medios para el grupo, pero en el 75Pc, todos muestran cifras superiores. Las plaquetas ($270 \times 10^9/L$), la velocidad de eritrosedimentación (22 mm/h), los leucocitos ($9,40 \times 10^9/L$), los segmentados ($0,68 \times 10^9/L$), los linfocitos ($0,51 \times 10^9/L$) y el conteo absoluto de eosinófilos ($0,63 \times 10^9/L$) superan además el valor de referencia establecido para este rango de edad.

Tabla 4.31 Variables inmunohematológicas en la muestra de estudio

Variables	Condición	N1:120 N2 43 n	Media	Desviación típ.	Prueba t	Signif. (p)
Leucocitos	Casos	103	8,555	2,006	0,347	0,729
	Controles	41	8,456	1,323		
Segmentados	Casos	105	0,597	0,131	0,470	0,640
	Controles	41	0,586	0,118		
Linfocitos	Casos	105	0,384	0,119	-0,786	0,434
	Controles	41	0,400	0,111		
Plaquetas	Casos	80	250,840	42,904	2,342	0,022
	Controles	39	232,870	37,393		

Los datos se presentan en números absolutos; Prueba t para comparación de medias de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; N1: Muestra de casos, N2; Muestra de controles, n: muestra estudiada.

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 4.32 se exponen las variables inmunohematológicas que no siguieron distribución normal en la muestra de estudio. Se observa que no existen diferencias para ninguna de las variables evaluadas.

Tabla 4.32 Variables inmunohematológicas en la muestra de estudio

Variables	Condición	N1:120 N2 43 n	Mínimo	Máximo	Percentiles			Sig. asintót. (bilateral) (p)
					25	50 (Mediana)	75	
Hematocrito	Casos	102	0,330	0,500	0,39	0,40	0,42	0,082
	Controles	41	0,300	0,500	0,390	0,420	0,430	
Eosinófilos	Casos	87	0,000	0,600	0,010	0,030	0,060	0,700
	Controles	34	0,000	0,500	0,100	0,200	0,450	
Eritro sedimentación	Casos	67	2	92	10,00	15,00	25,00	0,790
	Controles	19	5	52	12,00	17,00	25,00	
C. Ab.	Casos	87	0	8	0,08	0,20	0,40	0,716
Eosinófilos	Controles	39	0	1	0,10	0,20	0,40	

Los datos se presentan en números absolutos y distribución percentilar; U de Mann Whitney para diferencias en el rango medio de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; C. Ab. Eosinofilos: Conteo absoluto de eosinofilos; N1: Muestra de casos, N2: Muestra de controles, n: Muestra estudiada.

Fuente: Resultados de la Investigación.

4.4.3 Resultados del análisis de variables inmunoquímicas en individuos con forunculosis recidivante

En la tabla 4.33 puede observarse las variables inmunoquímicas que siguieron distribución normal en la muestra estudiada. Los niveles de ácido úrico ($p=0,057$) muestran diferencias de interés, dentro del conjunto de variables inmunoquímicas evaluadas.

Tabla 4.33 Variables inmunoquímicas que siguieron distribución normal en la muestra de estudio.

Variables	Condición	N1:120 N2 43 n	Media	Desviación típica.	Prueba t	Signif. (p)
Prot. totales	Casos	102	74,479	8,533	0,890	0,376
	Controles	40	73,250	6,911		
Albúmina	Casos	104	43,397	4,677	0,988	0,327
	Controles	40	42,535	4,694		
Globulinas	Casos	99	28,490	6,425	0,633	0,528
	Controles	40	27,850	4,917		
Ácido Úrico	Casos	85	261,399	87,459	1,930	0,057
	Controles	39	233,051	70,030		

Los datos se presentan en números absolutos; Prueba t para comparación de medias de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; Prot. totales: Proteínas totales; N1: Muestra de casos, N2; Muestra de controles, n: muestra estudiada.

Fuente: Resultados de la Investigación.

En la tabla 4.34 aparece la distribución de valores de las variables inmunoquímicas no paramétricas evaluadas en la muestra. Se aprecia significación estadística entre los casos y los controles para los niveles de triglicéridos ($p=0,022$).

En el anexo 24 aparecen los valores de las variables inmunoquímicas que se encontraron en la muestra de 12 niños de 3 a 11 años del estudio, así como los estadísticos descriptivos de los mismos para dicha muestra. Aunque no superan el rango normal establecido para la edad, en el 75Pc, todos muestran cifras superiores a los valores medios del grupo. Se destacan el ácido úrico (240 $\mu\text{m/L}$), el colesterol (4,2 mmol/L) y los triglicéridos (1.10 mmol/L).

Tabla 4.34 Valores de las variables inmunoquímicas que no siguieron distribución normal en la muestra de estudio

Variables inmuno- químicas	Condición	N1:120 N2 43 n	Mínimo	Máximo	Percentiles			Sig. asintót. (bilateral) (p)
					25	50 (Mediana)	75	
Fracción C3	Casos	46	10	243	125,75	139,00	155,25	0,707
	Controles	14	128	173	130,00	132,50	145,25	
Fracción C4	Casos	48	10	80	20,25	24,00	30,00	0,057
	Controles	13	20	70	24,00	28,00	36,00	
Glucemia	Casos	103	3,00	20,00	4,300	4,800	5,400	0,676
	Controles	38	3,00	9,50	4,275	4,650	5,300	
Colesterol	Casos	95	2,0	9,9	3,500	3,900	4,700	0,154
	Controles	36	2,4	6,0	3,200	3,800	4,475	
Triglicéridos	Casos	87	0,40	4,60	0,970	1,300	1,800	0,022
	Controles	36	0,70	4,40	0,925	1,300	1,375	
Creatinina	Casos	87	36,0	150,00	63,000	72,000	84,000	0,240
	Controles	31	52,0	110,0	70,000	76,900	84,000	

Los datos se presentan en números absolutos y distribución percentilar; U de Mann Whitney para diferencias en el rango medio de muestras independientes, Significación: $p < 0,05$; C₃: Proteína del sistema de complemento, C₄: Proteína del sistema de complemento. N1: Muestra de casos, N2; Muestra de controles, n: muestra estudiada. Fuente: Resultados de la Investigación.

4.4.4 Resultados del análisis de las inmunoglobulinas en individuos con forunculosis recidivante

En la tabla 4.35 se analizan los valores séricos de las inmunoglobulinas en el estudio. Se aprecia variación con diferencias significativa para la IgG con ($p=0,041$) y la IgE ($p=0,001$) con respecto a los controles.

En el anexo 25 aparecen los valores de las inmunoglobulinas encontradas en la muestra de 12 niños de 3 a 11 años del estudio, así como los estadísticos descriptivos de los mismos para dicha muestra. Se aprecia, que los valores medios de la concentración sérica de IgE (164,35 UI/ml) fueron superiores al rango normal para la edad entre los cinco niños de 3 a 5 años y 157,18 UI/ml entre los tres niños que se encuentran entre los 6 y 9 años. Igual comportamiento se observó en la concentración de IgG (1586,67 mg/dl) en los tres casos de 6 a 9 años y (1462,50 mg/dl) en los cuatro de 10 a 11 años.

Tabla 4.35 Valores de las inmunoglobulinas evaluadas en el estudio

Valor inmunoglobulinas	Condición	N1:120 N2 43 n	Mínimo	Máximo	Percentiles			Sig. asintót. (bilateral) (p)
					25	50 (Mediana)	75	
IgG	Casos	103	81	3590	1148,00	1313,00	1512,00	0,041
	Controles	40	1040	1902	1127,00	1222,00	1319,00	
IgM	Casos	102	10	940	122,75	156,50	212,75	0,359
	Controles	41	62	350	140,00	170,00	224,50	
IgA	Casos	98	10	594	110,75	170,50	282,00	0,574
	Controles	36	78	406	120,00	150,00	199,50	
IgE	Casos	88	0,00	201,00	55,680	201,00	201,00	0,001
	Controles	38	2,83	201,00	10,012	71,380	201,00	

Los datos se presentan en números absolutos y distribución percentilar; U de Mann Whitney para diferencias en el rango medio de muestras independientes, Significación: $p<0,05$; IgG: Inmunoglobulina G, IgM: Inmunoglobulina M, IgA: Inmunoglobulina A, IgE: Inmunoglobulina E; N1: Muestra de casos, N2: Muestra de controles, n: Muestra estudiada.

Fuente: Resultados de la Investigación.

4.4.5 Resultados del análisis de las correlaciones de variables significativas en individuos con forunculosis recidivante

En el anexo 26 se presentan las correlaciones bivariadas entre diferentes grupos de variables. Todas las correlaciones fueron bajas, aunque significativas.

La correlación entre variables paramétricas más significativa fue entre los segmentados y las globulinas con coeficiente negativo de Pearson de -0,233 y ($p=0,021$). Entre las variables no paramétricas, las correlaciones más importantes,

según coeficiente de Spearman, resultaron ser INL-C3: 0,399 ($p=0,007$); Creatinina-IgG: -0,248 ($p=0,023$); Hematocrito e IgG: -0,277 ($p=0,005$); IgG y C3: -0,486 ($p=0,001$) y conteo absoluto de eosinófilos-triglicéridos: 0,321 ($p=0,006$).

Las variables ordinales que presentaron correlaciones más importantes, según Tau de Kendall, fueron colesterol-C4: 0,425 ($p=0,003$); triglicéridos-C4: 0,391 ($p=0,010$); calcio-C3: 0,379 ($p=0,020$); glucemia-IgA: 0,203 ($p=0,037$) y colesterol-IgM: 0,282 ($p=0,006$).

4.5 Discusión

El INL es un parámetro simple que se utiliza para conocer de manera sencilla, el estatus inflamatorio de un paciente y se obtiene al determinar el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Esta relación es considerada un marcador de respuesta inflamatoria sistémica, muy utilizado en distintas enfermedades inflamatorias e infecciosas fundamentalmente en pediatría como son las apendicitis y las complicaciones postoperatorias. Por sí solo, no ha demostrado ser de gran utilidad, aunado a que ha sido difícil obtener un punto de corte preciso. Se han establecido diferentes puntos de cortes para evaluarlo, pero hasta el momento, no existe un valor universal disponible.^(224, 230)

Se consideró fijar 1,60 como punto de corte entre los controles, fue coincidente con el valor obtenido y publicado por Forget P, de 1.65 [± 1.96 SD: 0.78–3.53] en una cohorte de controles sanos. Este autor utilizó controles con edades entre 21 y 66 años.⁽²³⁰⁾ En esta investigación, los valores medios de los casos, en relación con el valor de corte fijado entre los controles, fueron inferiores, no llegaron a alcanzar significación para definir diferencia.

En otra investigación desarrollada en México con paciente portadores de COVID-19 en el 2022, los valores medios de INL fueron de 12.1 (rango de 1.9 a 56). En los pacientes que fallecieron, la media fue 13.9, valor que se empleó para establecer el riesgo de ventilación mecánica, $INL > 13$ ($p = 0.001$). Otro índice evaluado en ese trabajo, fue el índice plaqueta linfocito IPL, que no mostró relación con la mortalidad ($p = 0.432$) ni la ventilación mecánica ($p = 0.160$); los valores medios fueron de 373.07 (rango de 0 a 2136).⁽²³¹⁾

El IPL ha sido empleado principalmente, en sepsis y en enfermedades que cursan con inflamación crónica, como las neoplasias y en la mayoría de los casos, como un índice predictor de mortalidad.⁽²³⁰⁾ No se encontraron referencias de su empleo para

evaluar pronóstico o severidad para una entidad similar a la que se estudió. El valor medio que se obtuvo fue 647.01; este valor se encuentra elevado respecto del valor de corte fijado (588,23) para el grupo de controles negativos, aunque no alcanzó significación.

Shen Y, en un trabajo retrospectivo en el que empleó modelo de regresión logística, refirió el uso del marcador como predictor de mortalidad en las sepsis graves; utilizó un rango normal entre 200 y 250. La asociación con mortalidad alcanzó significación con valores superiores a 250 y no fueron significativos para los valores inferiores a 200. En el modelo extendido de regresión que utilizó, ambos valores se asociaron significativamente con mortalidad hospitalaria.⁽²³²⁾

Entre las variables inmunohematológicas evaluadas en la presente investigación, las cifras del conteo global de plaquetas entre los adultos y los controles presentaron diferencias significativas. En concordancia con lo referido por Ali RR,⁽²³³⁾ las plaquetas participan de manera activa en la infección por *S. aureus*, por tanto el resultado es el esperado, ya que desempeñan acciones directas ante la infección, al activar los macrófagos y provocar la muerte intracelular de la bacteria.

Un reciente estudio experimental ejecutado por Waller AK,⁽²³⁴⁾ demostró la habilidad de *S. aureus* para activar las plaquetas en los estadios iniciales de la infección. Las plaquetas en su función hemostática contribuyen al inicio y coordinación de la respuesta inmune a la sepsis.

Otro estudio experimental ejecutado por Wolff M,⁽²³⁵⁾ evidenció que el efecto de la lisis plaquetaria sobre *S. aureus* ocurrió de manera eficiente a pesar de haber bloqueado con anticuerpos monoclonales el receptor FcγRIIIa en las plaquetas. Este es otro argumento de valor para considerar la importancia de las plaquetas en la respuesta inmune a *S.aureus*. Cuando se experimentó con agentes gramnegativos no fue posible lograr este efecto.

El IIS es un índice integrador que nunca se había utilizado en situaciones distintas de cáncer, obesidad o tabaquismo en donde generalmente, resulta elevado, además, la mayoría de los estudios que se han realizado para evaluar dicho índice, han demostrado inconsistencia. Lagunas-Alvarado M,⁽⁷⁶⁾ obtuvo una media del IIS en pacientes con sepsis de $4\,444,06 \times 10^9$ y en pacientes sin sepsis de $3\,013,94 \times 10^9$. Demostró que existe correlación estadísticamente significativa entre el IIS y la

sepsis ($r_{bp}= 0.150253625$, $p=0.05$), y que la media del IIS fue significativamente más elevada en pacientes con sepsis ($W=5,097$, $p=0.000$).

En el análisis descriptivo realizado en la muestra de niños de 3 a 11 años, el 58,3 % de los casos superaron el punto de corte medio fijado para cada uno de los tres índices evaluados. Por otro lado, los valores individuales de las variables inmunohematológicas que conforman dichos índices, en el 25Pc coinciden con los valores medios para el grupo, pero en el 75Pc todos muestran cifras superiores. Los linfocitos y el conteo absoluto de eosinófilos superaron el valor de referencia establecido para la edad, indicativo de incremento de respuesta inflamatoria, aunque en bajo grado.

En conclusión, el INL o índice de Zahorec es el indicador de inflamación más estudiado en diversos escenarios clínicos, de igual forma, el IPL es un índice de inflamación que intenta predecir el pronóstico y severidad de los cuadros agudos. Ha sido empleado principalmente en sepsis y en enfermedades que cursan con inflamación crónica. El IIS es un reflejo de la conjugación de los dos primeros. Surgió por la necesidad de evaluar la homeostasis entre el proceso inflamatorio del hospedero y su sistema inmunológico.⁽²²⁴⁾

El *S.aureus* es un patógeno metabólicamente flexible, durante la infección compite por nutrientes con las células del hospedero y remodela su metabolismo para la supervivencia. Dicha interacción metabólica determina la progresión de la infección. La reprogramación de las vías metabólicas en las células inmunocompetentes del hospedero no solo genera trifosfato de adenosina, para obtener los requerimientos de energía durante el proceso infeccioso, también activa mecanismos de aclaramiento y muerte celular. Esta presión selectiva hace que se produzcan mutaciones y cambios sustanciales en la expresión de los genes metabólicos bacterianos y en genes implicados en la formación de biopelículas que adaptan su subsistencia a condiciones de cronicidad.⁽²³⁶⁾

Al evaluar las variables inmunoquímicas en los adultos, resultó de interés, el comportamiento del ácido úrico, lo cual concuerda con los resultados encontrados por Awad DA,⁽²³⁷⁾ donde señala, que los niveles séricos elevados de ácido úrico pueden modular los mecanismos de autofagia como mecanismo protector de respuesta inflamatoria exagerada en los macrófagos infectados por bacterias. En

ese estudio, los resultados más evidentes se lograron en presencia de cepas de *S. aureus*.

El ácido úrico y otros cristales como los de urato mono sódico, asbestos, la sílica y el colesterol, son potentes activadores de los mecanismos inflamatorios en la respuesta inmune innata, específicamente del inflamasoma NLRP3. Seong-Kyu Kim describe este proceso en la inmunopatogenia de la gota, pero resalta además el papel protagónico de los agentes biológicos externos entre los que se destaca en primer lugar *S.aureus*. A criterio de este autor, el resultado de interés obtenido puede ser el esperado en los enfermos de forunculosis recidivante.⁽²³⁸⁾

El papel de los triglicéridos en los mecanismos de respuesta inmune a las infecciones por *S. aureus* se aborda en un estudio experimental que demuestra la virulencia de la bacteria asociada a la producción de modulina fenol soluble, la cual puede atraer y activar lisis de neutrófilos; esta sustancia es inhibida *in vitro* por lipoproteínas con un núcleo neutral que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol, lo cual puede explicar el resultado de la presente investigación, donde los niveles séricos de triglicéridos mostraron diferencias significativas entre casos y controles.⁽²³⁹⁾

Por otra parte, Nguyen MT,⁽²⁴⁰⁾ refiere que ácidos grasos antimicrobianos incorporados en el contexto de las lipoproteínas protegen la epidermis de la invasión bacteriana y garantizan una adecuada respuesta inmune innata, dependiente de TLR2; en este caso, se estudió la cepa USA 300JE2, alimentada con ácidos grasos insaturados y se observó incremento de activación de mecanismos innatos en periferia, esta activación fue mayor en presencia de ácido linoléico (18:2).

En los niños de 3 a 11 años, no es posible hacer consideraciones concluyentes dado el pequeño tamaño muestral y el hecho de haber realizado solo un estudio descriptivo de su comportamiento, al no disponer de controles pediátricos, lo cual constituye una limitación para este estudio. No obstante, llama la atención, que algunos valores como los de ácido úrico, colesterol y triglicéridos, aunque no superan el rango normal establecido para la edad, según el rango normal de referencia en población pediátrica cubana, en el 75Pc todos muestran cifras superiores a los valores medios del grupo.⁽²²⁶⁾

A pesar de la escasa significación que se puede atribuir a estos resultados, su realización se justifica por el interés de estudiar la muestra en niños y hacer una

descripción estadística mediante una observación cuantitativa, que permitiera conocer qué estaba sucediendo en ese grupo, de manera tal, que aportara ideas para estudios futuros. El autor considera que algunos de estos hallazgos inducen a profundizar en la forunculosis recidivante en estas edades. En la literatura revisada se han asociado mecanismos que vinculan obesidad, atopia, síndrome metabólico y las infecciones de la piel por *S.aureus*, lo que se ha atribuido a dietas poco saludables, pero no está claro cómo se afecta nuestro sistema inmunológico para enfrentar la infección de manera adecuada.⁽¹⁵⁹⁾

Diferentes estudios han sugerido la relevancia que tiene la inmunidad humoral y el papel de los anticuerpos en la protección contra infecciones cutáneas y de partes blandas producidas por *S. aureus*. Es conocido, que la mayoría de los adultos ya han desarrollado anticuerpos anti-*S.aureus* debido a la colonización o a infecciones anteriores.^(30, 54, 92) En esta investigación se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores séricos analizados de dos inmunoglobulinas (IgG e IgE) en los enfermos y en controles sanos. El resultado obtenido para la IgG coincide con un estudio realizado en 2019 por Rigat F,⁽²⁴¹⁾ donde pudo observar diferencias significativas, en una muestra de 60 casos y 142 controles negativos, lo cual le hizo suponer, la existencia de baja respuesta a la infección natural. Su investigación sugirió que la generación de anticuerpos del tipo IgG contra antígenos de superficie o secretados como resultado a exposición natural a la bacteria es universal en la población. De modo alternativo, es posible que los niveles de anticuerpos <<generalmente>> sean muy altos en esta población y una infección activa no puede gestar la producción del anticuerpo adicional.

En un estudio descriptivo de 41 niños enfermos de forunculosis desarrollado en Villa Clara, Cuba en 2003, se observó que los niveles séricos de las inmunoglobulinas fueron normales o altos en la mayoría de los casos, mientras que más del 70 % presentó niveles disminuidos en subpoblaciones de linfocitos T (CD4).⁽¹¹⁾ Otro estudio realizado en 2021, para evaluar el proteinograma sérico de los enfermos de forunculosis recidivante, evidenció niveles normales de proteínas totales y fracción gammaglobulina, así como valores bajos de albúmina, fracción alfa 1, alfa 2 y beta globulinas. Los valores séricos de todas las inmunoglobulinas resultaron normales o altos. Los anticuerpos no mostraron variaciones significativas en sus correlaciones.⁽¹²⁾

En 2022, se estudiaron las subclases de IgG y su papel en esta enfermedad, se obtuvo respuesta IgG1 e IgG4 en pacientes y controles y respuesta IgE anti *S. aureus* en pacientes. En los controles que ya habían estado en contacto con el patógeno se observó respuesta T_h1 (IgG1) y anticuerpos bloqueadores (IgG4). Contrariamente, los enfermos desarrollaron respuesta T_h2 (IgE) y la infección.⁽¹³⁾

En el contexto de la muestra del presente estudio familiar, resulta de interés, que los valores medios de la concentración sérica de IgG fueron superiores al rango normal para la edad entre los casos de 6 a 9 años, y en los niños de 10 a 11 años. Aunque estos hallazgos pueden estar influidos por el tamaño muestral, no fueron comparados respecto a un control, tienen solo evidencia descriptiva y no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

Un estudio reciente en modelos animales demostró que las subclases de IgG confieren protección contra la diseminación de *S. aureus* en el torrente sanguíneo. Se observó que la eficacia de la protección de los anticuerpos se establece en un orden jerárquico IgG2a > IgG1 ≥ IgG2b >> IgG3. Esta variabilidad es resultado de polimorfismos genéticos que se pueden encontrar en los mamíferos incluidos los humanos.⁽²⁴²⁾

Existe una relación estrecha entre los niveles de IgE y la presencia de forunculosis e infecciones por *S. aureus*. El síndrome de hiper IgE (síndrome de Job o de Buckley) es una inmunodeficiencia primaria, rara y compleja, caracterizada por la presencia de altos niveles séricos de IgE (superiores a 2 000 UI/mL.) y una triada clásica definida por infecciones cutáneas recurrentes (abscesos fríos), infecciones pulmonares recurrentes con tendencia a la formación de neumatoceles predominantemente de etiología estafilocócica. Su origen está relacionado con mutaciones en diferentes vías de señalización. La mutación en el STAT3 afecta la diferenciación de los linfocitos T_h17 CD4, cuya deficiencia incrementa la susceptibilidad a infecciones por bacterias extracelulares, como es *S. aureus*.^(243,244)

La colonización por *S. aureus* y su presencia en lesiones es mayor en individuos con dermatitis atópica de tipo moderada y severa, además la capacidad de formación de biopelículas como potencial mecanismo de virulencia determinante en la dermatitis atópica es superior y más eficiente en los casos severos y moderados. En estos casos la presencia de los genes de adhesión intercelular, del inglés (*ica*) A y C se asocian con una mayor eficiencia en la capacidad de formación de biopelículas. Los

niveles de IL1- β y de IFN- γ pueden promover selectivamente crecimiento y desarrollo de biopelículas que sostienen la capacidad de colonización crónica y severidad de la infección bacteriana.⁽²⁴⁵⁾

La IgE secretada ante la presencia de *S.aureus* y sus toxinas, fundamentalmente las que funcionan como superantígenos como Spls y SpA, del inglés (*serin-protease-like* y *serin-protease A*), se asocia con severidad en varios procesos alérgicos como el asma, la dermatitis atópica y la rinosinusitis crónica. Ella induce la producción de IL-33 por linfocitos de respuesta innata en el epitelio respiratorio, lo cual provoca degranulación de mastocitos, activación masiva de linfocitos B, atracción de eosinófilos y formación de trampas extracelulares que contribuyen a la persistencia del cuadro y la formación de los cristales de Charcot-Leyden.⁽²⁴⁶⁾

A pesar de las limitaciones ya expuestas, respecto al tamaño de la muestra en los niños, los valores de las concentraciones séricas de IgE, a criterio de este autor, también resultaron de interés en esta investigación. Fueron superiores al rango normal para la edad entre los niños de 3 a 5 años, y entre los de 6 a 9 años. Además, en este grupo de estudio, el conteo absoluto de eosinófilos superó el valor de referencia establecido para el rango de edad, lo cual indica actividad del sistema inmune y presencia de respuesta inflamatoria a este nivel.

En la presente investigación, los eosinófilos correlacionaron de manera positiva con los triglicéridos, con coeficiente de Spearman positivo. Esto concuerda con postulados de un estudio reciente que explica otras acciones de los eosinófilos en la resolución de los procesos inflamatorios y la recuperación tisular. Estados proinflamatorios incipientes como los provocados por el exceso de ácidos grasos, producirían una mayor actividad de eosinófilos.⁽²⁴⁷⁾

Variables estrechamente ligadas a la inflamación como las fracciones de complemento C3 y C4, los anticuerpos IgA e IgM y el calcio, correlacionaron con variables hemoquímicas como colesterol, triglicéridos y glucemia, aunque los coeficientes de correlación mostraron poca fortaleza en la interacción.

Las proteínas de complemento C3 y C4 pertenecen al grupo de reactantes de fase aguda y su presentación es proporcional a la gravedad de la respuesta inflamatoria. La concentración sérica de C4 entre los adultos estudiados en esta investigación resultó de interés. Marín-Palma D, describe que las HDL inhiben la formación del complejo de ataque a membrana y estudios de proteómica mostraron que, en

individuos con enfermedad arterial coronaria, las HDL se unen a las proteínas del complemento C3 y C4, en mayor medida que en los controles sanos. Los efectos de la activación del sistema de complemento se asocian con la aterogénesis. En consecuencia, la alteración de estas funciones afecta el curso de diferentes enfermedades con un alto componente inflamatorio.⁽²⁴⁸⁾

Otro elemento a tener en cuenta es que la IgM forma un complejo inmune con la ApoB100m, también presente en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales transportan triglicéridos endógenos con características aterogénicas directas e indirectas. Los niveles elevados de IgM-ApoB100m correlacionan con menor riesgo cardiovascular y es un elemento protector en la inflamación de bajo grado. En poblaciones con sobrepeso, los resultados revelaron diferencias significativas en los niveles medios de IgM-ApoB100m, al ser más elevados en los grupos con menor riesgo cardiovascular relacionado con la dislipemia.⁽²⁴⁹⁾

Jaramillo FP, observó asociación con la dislipemia en el 17,5 % de las mujeres portadoras de síndrome de ovario poliquístico estudiadas en la universidad de Cuenca, Ecuador, en 2019. Además, encontró asociación estadísticamente significativa con los antecedentes familiares OR 3.50 IC 95%: 1.32-9.28; p=0.008 y con la obesidad OR 5.03 IC95%: 2.06-12.29, p=0.000.⁽²⁰⁴⁾ Aproximadamente, entre el 31 % y 63 % de las mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico llegan a presentar sobrepeso y obesidad.⁽²⁵⁰⁾ Zarnowski GA,⁽²⁵¹⁾ encontró en estos enfermos una evidente relación con la resistencia a la insulina, por lo tanto, un aumento en ellos del riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular. La correlación positiva y significativa que se observó entre la glucemia y la IgA en la presente investigación, remarca el rol de la diabetes mellitus como factor predisponente a las infecciones por *S. aureus*. La glicosilación es el ataque directo de la glucosa sobre las proteínas, por lo tanto, la glicosilación de las proteínas del sistema inmune, fundamentalmente las inmunoglobulinas, desempeñan un papel importante en la susceptibilidad incrementada que tienen los diabéticos a la infección por *S.aureus*.⁽²⁵²⁾

En resumen, estas correlaciones, aunque débiles, evidencian la complejidad de las interacciones que ocurren en la respuesta inmune individual. Estudios recientes han demostrado, asociaciones significativas entre los fenotipos de obesidad y variantes genéticas, factores epigenéticos (metilación del ADN y ARN no codificante), especies microbianas y el medio ambiente (factores sociodemográficos y actividad

física). Dichos estudios han evidenciado que las interacciones entre variantes genéticas, metabolitos microbianos y factores epigenéticos afectan el equilibrio energético y la adiposidad. Estos incluyen variantes en los genes *FTO*, *MC4R*, *PPAR*, *APOA* y *FADS*, metilación del ADN en regiones insulares CpG y miARN específicos y especies microbianas como firmicutes, bacteriodes y clostridiales. De manera similar, los estudios han corroborado que los metabolitos microbianos, el folato, las vitaminas del complejo B y los ácidos grasos de cadena corta interactúan con los miARN para influir en los fenotipos de obesidad.⁽²⁵³⁾

4.6 Conclusiones parciales

1. En los casos de 12 años y más, los índices inflamatorios superaron los valores considerados como normales entre los controles sin diferencias significativas; por tanto podría valorarse su uso como biomarcadores de inflamación inmune en la forunculosis recidivante con fines de validar su efectividad.
2. Las diferencias entre los valores medios de casos y controles encontrados en las plaquetas y los triglicéridos, así como el resultado de interés del ácido úrico sugieren activación de los mecanismos inflamatorios en la respuesta inmune.
3. Las diferencias significativas entre los valores séricos de IgG e IgE en los casos de 12 años y más respecto a los controles evidencian, la existencia de cierto nivel de tolerancia como resultado a exposición natural a la bacteria y el desarrollo de respuesta IgE a la infección.
- 4- En el grupo de 3 a 11 años, los valores de los tres índices superaron el punto de corte fijado en más de la mitad de los casos, indicativo de incremento de respuesta inflamatoria, aunque en bajo grado; por su parte, las plaquetas, triglicéridos y ácido úrico aumentan a partir del 75P, y los valores medios de Ig G e IgE fueron superiores al rango normal para la edad en los subgrupos estudiados. Aunque resultan hallazgos de interés, por tratarse de un estudio descriptivo con tamaño muestral reducido, solo permite plantear la necesidad de seguir investigando las características de la respuesta inmune en niños con forunculosis recidivante.
5. Se observaron correlaciones significativas entre variables de diferentes categorías, aunque la fortaleza de las correlaciones fue débil, evidencian la complejidad de las interacciones que ocurren en la respuesta inmune individual, tanto por correlaciones de dichas variables entre sí como con variables epigenéticas, sobre todo las concentraciones de oligoelementos que mostraron hallazgos indirectos de su posible relación con la forunculosis recidivante.

CONCLUSIONES

1. La alta frecuencia de localización múltiple y el marcado predominio de aislamiento de *Staphylococcus aureus*, acompañado de la coincidencia de un grupo de variables epigenéticas generales que incluyen algunas enfermedades crónicas y la presencia de estrés, así como variables nutricionales como factores de riesgo o probables mecanismos de regulación epigenéticos para la forunculosis recidivante, indica la consistencia y complejidad de su asociación dadas las múltiples interacciones y correlaciones entre variables y son una alerta sobre su posible influencia en el proceso de la enfermedad.

2. La agregación familiar verdadera en la forunculosis recidivante, tanto para la totalidad de los parientes como para grados de parentesco específicos, así como el antecedente familiar de forunculosis como factor de riesgo, muestra el lugar de la herencia en la susceptibilidad a esta infección en individuos con parentesco por consanguinidad sean o no convivientes; mientras se evidencia pseudoagregación familiar en los parientes legales y los cónyuges convivientes, como evidencia indirecta de susceptibilidad ambiental en la aparición de la infección.

3. Los valores de los índices inflamatorios y las diferencias significativas en los análisis de plaquetas y triglicéridos, son elementos indicativos del papel de los mecanismos inflamatorios en la respuesta al patógeno, lo que también se corrobora por las variaciones resultantes de los niveles séricos de anticuerpos como expresión de tolerancia y respuesta inflamatoria de bajo grado, en el caso de la IgG y activación de mecanismos inflamatorios relacionados con la atopia, por la IgE.

RECOMENDACIONES

- 1- Llevar a cabo estudios de factores epigenéticos relacionados con la nutrición en individuos con forunculosis recidivante que incluyan, además de la dieta referida en las encuestas, la dosificación de parámetros dietéticos derivados del metabolismo de ciertos alimentos esenciales para la integridad de la respuesta inmune, concentración de vitaminas y otros oligoelementos.
- 2- Realizar estudios de epidemiología genética relativos a la evaluación de la susceptibilidad genética, mediante análisis de agregación familiar y heredabilidad con mayor número de casos y controles.
- 3- Diseñar estudios de asociación de marcadores genéticos a la forunculosis recidivante que incluyan el sistema HLA y otros marcadores de ADN.
- 4- Realizar estudios encaminados a una caracterización más integral de la respuesta inmune: estudios funcionales de neutrófilos, subpoblaciones de linfocitos, determinación de citoquinas y subclases específicas de IgG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Matthew L, Mattappallil A, Finkel D, Parker D. Clinical impact of Staphylococcus aureus Skin and Soft Tissue Infections. Antibiotic (Basel) [Internet]. 2023 [citado 25 May 2023];12(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10044708/pdf/antibiotics-12-00557.pdf>
- 2.- González-Domínguez M, Benito Pascual D, Sevil Puras M, Aspiroz Sancho C. Forunculosis recurrente familiar producida por un clon comunitario de Staphylococcus aureus resistente a meticillin (SARM) multirresistente productor leucocidina de Panton Valentine (LPV). Enferm Infecc Microb Cli [Internet]. 2015 [citado 25 May 2023]; 33(7):496-498. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X14004157>
- 3.- Bustamante Odriozola J, Álvaro Pérez M, San Miguel Martín N, Martínez Revuelta, Villar Ramos DJ, Maamar El Asrie M, et al. Ántrax o forunculosis por Staphylococcus aureus: abordaje de las infecciones de partes blandas desde atención primaria. Med Gen Fam [Internet]. 2019 [citado 25 May 2023];8(4):[aprox. 8]. Disponible en: <https://mgyf.org/antrax-o-forunculosis-por-staphylococcus-aureus-abordaje-infecciones-partes-blandas/>
- 4.- Flores R, Villarroel JL, Valenzuela F. Enfrentamiento de las infecciones de piel en el adulto. Rev Med Clin [Internet]. 2021 [citado 25 May 2023];32(4):429-441. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/181961/Managing-adult-skin-infections.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 5.- Sánchez–Saldaña L, Sáenz-Anduaga E. Infecciones Cutáneas Bacterianas. Dermatol Peruana [Internet]. 2006 [citado 25 May 2023];16(1):1-25. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v16_n1/pdf/a02.pdf
- 6.- Yeaman MR, Filler SG, Schmidt CS, Ibrahim AS, Edwards JE, Hennessey JP. Applying convergent immunity to innovative vaccines targeting Staphylococcus

aureus. Front Immunol [Internet]. 2014 [citado 25 May 2023];5:[aprox7 p.].

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176462/pdf/fimmu-05-00463.pdf>

7.- Cella E, Sutcliffe GC, Tso C, Paul E, Colelay J, Denny E, Weatherholth CR, et al. Carriage prevalence and genomic epidemiology of *Staphylococcus aureus* among Native American children and adults in the Southwestern USA. Microbiol Genom [Internet] 2022 [citado 25 may 2023];8(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/35551692/>

8.- González GM, Rodríguez RA, Villalobos SM, Arocha CR. Comportamiento de la Forunculosis en el Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón. Folia Dermat Cubana [Internet]. 2016 [citado 25 May 2023];10(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/35/22>

9.- Peláez LY, Pérez, Viera MV, Guerra EL, Prieto DM. Abordaje terapéutico en las forunculosis recidivantes. Rev Cienc Med Pinar del Río [Internet]. 2011 [citado 25 May 2023];15(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/817>

10.- Ricardo-Mora E, Álvarez-Yabor VJ, Ramírez-Hidalgo Y. Características clínicas y epidemiológicas atendidos en un hospital general en pacientes con piodermatitis. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];44(39):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1748/pdf_592

11.- Hernández Moreno V, Rodríguez Vera C, García Díaz P. Forunculosis recidivante múltiple. Estudio de 41 pacientes. Medicentro [Internet] 2003 [citado 25 May 2023];7(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/918/927>

12.- Hernández VH, Suárez AD, Hernández TG, Mendoza LB, Rodríguez CM, Herrera MM. Proteinograma e inmunoglobulinas séricas en las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*. Medic Electr [Internet]. 2021 [citado 25 May 2023];25(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v25n4/1029-3043-mdc-25-04-590.pdf>

13.- Hernández VH, Rodríguez JR, Rodríguez CM, Herrera MM, Pérez MO. Comportamiento de la IgE y las subclases de IgG en las infecciones por

Staphylococcus aureus. Medic Electr [Internet]. 2022 [citado 23 May 2023];26(3):[aprox. 8 p.]. Disponible:

<http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v26n3/1029-3043-mdc-26-03-583.pdf>

14.- Benito Pascual D. Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* en diferentes orígenes. Análisis de marcadores de adaptación al huésped y comportamiento en *Caenorhabditis elegans* [tesis].

España: Universidad de la Rioja; 2015 [citado 23 May 2023]. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=46745>

15.- Wunderink RG, Waterer GW, Cantor RM, Quasney ME. Tumor necrosis factor gene polymorphism and the variable presentation and outcome of community-acquired pneumonia. Chest [Internet]. 2002 [citado 23 May 2023];121(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012-3692\(15\)35491-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012-3692(15)35491-X)

16.- Monecke S, Müller E, Braun SD, Armengol-Porta M. Characterisation of *S. aureus*/ MRSA CC1153 and review of mobile genetic elements carrying the fusidic acid resistance gene *fusC*. Sci Rep Internet]. 2021 [citado 19 Ene 2024];11(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/journal/Scientific-Reports-2045-2322/publication/350856085_Characterisation_of_S_aureus_MRSA_CC1153_and_review_of_mobile_genetic_elements_carrying_the_fusidic_acid_resistance_gene_fusC/links/6077cee3881fa114b402bfa2/Characterisation-of-S-aureus-MRSA-CC1153-and-review-of-mobile-genetic-elements-carrying-the-fusidic-acid-resistance-gene-fusC.pdf

17.- Benler S, Koonin EV. Recruitment of Mobile Genetic Elements for Diverse Cellular Functions in Prokaryotes. Front Mol Biosci [Internet]. 2022 [citado 19 Ene 2024];9[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2022.821197/full>

18.- Aguayo Reyes AI. Caracterización del cassette cromosómico estafilocócico SCCmec en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina con fenotipo comunitario [tesis]. Chile: Universidad de Concepción; 2020 [citado 23 May 2023]. Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/1879/1432>

- 19.- Bermúdez GA, Serrano GN, Teruel GR. Mecanismos básicos de la epigenética. *Correo Cient Méd* [Internet]. 2020 citado 15 Jun 2023];24(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3448/1516>
- 20.- Kjetil Soreide. Impact of Microbial Infection on the Human Epigenome and Carcinogenesis. En: *Handbook of Epigenetics The New Molecular and Medical Genetics* [Internet]. Alabama at Birmingham: Science Direct; 2011 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123757098/handbook-of-epigenetics#book-info>
- 21.- Casavilca Zambrano S, Cancino Maldonado K, Jaramillo Valverde L, Guio H. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2019 [citado 23 May 2023];82(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3648/4048>
- 22.- Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2022 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2023/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2022.pdf>
- 23.- Mansilla AM. Etapas del desarrollo humano. *Rev Investig Psicol* [Internet] 2000 [citado 15 Jun 2023];3(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319474635_Etapas_del_desarrollo_humano/fulltext/59ae07d4458515d09ce19eca/Etapas-del-desarrollo-humano.pdf?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19
- 24.- Herrero Solano Y, Arias Molina Y, Cabrera Hernández Y. Vulnerabilidad y nivel de estrés en pacientes con bruxismo. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2019 [citado 23 May 2023];56(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v56n3/1561-297X-est-56-03-e1996.pdf>
- 25.- López LM, Cabrera G, Pretter M, Luaces Y, Miranda A. Regueira B. Compendio de instrumentos de evaluación psicológica [Internet]. La Habana: ECIMED; 2010. [citado 15 Jun 2023]. Disponible en:

https://s19440d96e8c5c779.ijmcontent.com/download/version/1545692335/module/13611288627/name/Compendio%20de%20instrumentos%20de%20evaluacion%20psicologica_booksmedicos.org.pdf

26.- Crespo Borges T. Respuestas a 16 preguntas sobre el empleo de expertos en la investigación pedagógica [Internet]. Perú: Editorial San Marcos; 2018. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Tomas-Crespo-Borges/publication/324823013_RESPUESTAS_A_16_PREGUNTAS SOBRE EL EMPLEO DE EXPERTOS EN LA INVESTIGACION PEDAGOGICA/links/5ae46cafaca272ba507efe80/RESPUESTAS-A-16-PREGUNTAS-SOBRE-EL-EMPLEO-DE-EXPERTOS-EN-LA-INVESTIGACION-PEDAGOGICA.pdf

27.- Kirkilas G. Índice de masa corporal (IMC) en niños. Phoenix: American Academy of Pediatrics; © 2022. [citado 23 May 2023]. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/obesity/Paginas/body-mass-index-formula.aspx>

28.- Carballo OG, Sardiñas DI, Monteagudo PG, Martínez CA, Roberto FR. Agregación familiar de causa genética en familiares de primer grado de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2015 [citado 9 Ene 2024];26(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2015/rce151c.pdf>

29.- Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5ª Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S. Álvaro Quezada S. Editores. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Serie Publicaciones; 2003: 21-34. [citado 23 may 2023]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/abioeth/v6n2/art10.pdf>

30.- Li Z, Pérez AG, Damian AC, Madrenas J. Immunomodulation and Disease Tolerance to Staphylococcus aureus. Pathogen [Internet]. 2015 Dic. [citado 23 Jul 2023];4(4):[aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693165/pdf/pathogens-04-00793.pdf>

31.- Tsang S. TJ, McHugh MP, Guerendiain D, Gwynne PJ, Boyd J, Simpson A. HRW, Templeton KE, et al. Underestimation of Staphylococcus aureus (MRSA and

- MSSA) carriage associated with standard culturing techniques: One third of carriers missed. *Bone & Joint Res* [Internet]. 2018 [citado 23 May 2023];7(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29330346/>
- 32.- Nowicka D, Grywalska E. Staphylococcus aureus and Host Immunity in Recurrent Furunculosis. *Dermatology* [Internet]. 2019 [citado 23 May 2023];235:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://karger.com/drm/article-pdf/235/4/295/2663752/000499184.pdf>
- 33.- Zimakoff J, Rosdahl VT, Petersen W, Scheibel J. Recurrent staphylococcal furunculosis in families. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1988 [citado 23 May 2023];20(4):403-405. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/00365548809032475>
- 34.- Fernández Plaza T, Madrenas J, Dekaban GA. Role of IL-10 in the Immune Response to Staphylococcus aureus Nasal Carriage [tesis]. Canadá: The University of Western Ontario; 2012. Disponible en: <https://ir.lib.uwo.ca/cgi/viewcontent.cgi?article=1778&context=etd>
- 35.- Collado Hernández CM, Blanco Machado AA, Pérez Núñez V. Microbiological profile in patients hospitalized for burns. *Rev Bras Cir Plást* [Internet]. 2022 [citado 19 Ene 2024];37(03):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/364484125_Microbiological_profile_in_patients_hospitalized_for_burns/fulltext/636e0ead54eb5f547cc38350/Microbiological-profile-in-patients-hospitalized-for-burns.pdf
- 36.- Guaca González YM, Moncayo Ortiz JI, Santacruz Ibarra JJ, Álvarez Aldana A. Comparación de métodos fenotípico y genotípico en la detección de Staphylococcus aureus meticilino resistente en centros hospitalarios de Pereira. *Rev Méd Risaralda* [Internet]. 2018 [citado 23 May 2023];24(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v24n2/0122-0667-rmri-24-02-85.pdf>
- 37.- Nienke WMJ, Kok PMG, Strijp JA. Immune Evasion by Staphylococcus aureus. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2019 Mar. [citado 23 May 2023];7(2):[aprox. 18 p.]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0061-2019?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

- 38.- Espejo JL, Rodríguez KL, Rodríguez MF, Gómez Ramírez AP. Identificación genotípica de Staphylococcus con fenotipo metilino resistente aislados de muestras de humanos, animales y ambiente. Rev Investig Vet Perú [Internet]. 2019 [citado 23 May 2023];30(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v30n1/a37v30n1.pdf>
- 39.- Felowus R, Vargas-Weist P. Chromatin dynamics and histone modifications in intestinal microbiota-host crosstalk. Molecular Metabolism [Internet]. 2020 [citado 23 May 2023];38:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819309561>
- 40.- Calder FC. Nutrición e inmunidad: Covid-19: La pandemia del siglo xxi. [tesis]. Lima: Universidad San Ignacio de Loyola; 2020 [citado 18 Jul. 2022]. Disponible en: <https://repositorio.usil.edu.pe/server/api/core/bitstreams/3dde2848-2b71-4e5d-ad2d-6e5ebf936711/content>
- 41.- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients [Internet]. 2020 [citado 23 May 2023];12(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019735/pdf/nutrients-12-00236.pdf>
- 42.- Balsalobre C. El zinc es capaz de modular la virulencia de la bacteria Escherichia coli. España: Universidad de Barcelona. [Internet]. 2018 [citado 23 May 2023]. Disponible en: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/13907/el-zinc-es-capaz-de-modular-la-virulencia-de-la-bacteria-escherichia-c.html>
- 43.- Bae YS, Shin EC, Bae YS, Van Eden WV. Stress and Immunity. Frontiers Immunol [Internet]. 2019 [citado 23 May 2023];10:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00245/full>
- 44.- Ortega R. El cuerpo como un todo y no como una suma de partes: la propuesta holista de Walter B. CRÍTICA [Internet] 2022 [citado 23 May 2023];54(162):29-55. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rhfi/v54n162/0011-1503-rhfi-54-162-29.pdf>
- 45.- Parrado AC. Modulación dopaminérgica del sistema inmune cutáneo: Efectos de sustancias disruptoras endocrinas [tesis]. Argentina: CONICET; 2018. Disponible en: <https://notablesdelaciencia.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/83699/CONICET>

[_Digital_Nro.07447fee-5031-422e-942f-](#)

[c4d72c8413e4_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y](#)

46.- Ortega Navas MC. La Psiconeuroinmunología y la promoción de la salud. XII Congreso Internacional de Teoría de la Educación. España: Universidad de Barcelona; 2011 [citado 23 May 2023]. Disponible en:

https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/57739020/Psiconeuroinmunologia-libre.pdf?1541936701=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DLA_PSICONEUROINMUNOLOGIA_Y_LA_PROMOCION.pdf&Expires=1707763443&Signature=hNFVRe21xGA3dKSULN9Q0GPqMNMyhqxMkShMv15y5af4MubAZcQrozKHgWP4akXexE1ccc2OkIkJfHCinaHHinqji5f1dRI7n3kikdMN5dEWFIZlgbVQBY0yQhVpX~nI86gneVp4unDBkCwnmS~rALIViy a43lSdVhD4kankjDKUX1JFdju5U1NO77EIRFT4xa3ikz2TqeMI7ao0G1x-t70rQF9W30nPr-2fiKDd~pia6pWavTEUYg9QkmyBvXssex-hKtXF9uH2njCu-aJIRGyhElngM1~OodfUoKv6~Ircrj7VbmlZ9X4tGTkk2G8mFxAm1RxdsQ36QzHHoYxQ_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

47.- Espinosa Brito AD, Espinosa Roca AA. La susceptibilidad individual como determinante de la salud de las personas. Rev Cubana Med [Internet]. 2018 [citado 1 Sep 2022];57(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/45/10>

48.- Sorensen TIA, Nielsen GG, Anderson PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med [Internet]. 1988 [citado 23 May 2023];318:[aprox 7 p.]. Disponible en:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198803243181202?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

49.- Ramírez CD. Bases genéticas de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas humanas. Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel [Internet]. 2007 [citado 23 May 2023];38(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772007000200006

50.- Sirgo G, Rello Bodí JM, Díaz E, Pérez Vela JL, Hernández G, Waterer G. Polimorfismo genético en el paciente crítico (I). Aspectos generales, inflamación y sepsis. Med Intensiva [Internet]. 2003 [citado 7 Jun 2023];27(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://www.medintensiva.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=13043090>

- 51.- Medzhitov RM, Janeway CA. Innate immunity. N Engl J Med [Internet]. 2000 [citado 7 Jun 2023];343(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200008033430506?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- 52.- Todd D, Nauder F. Do gene variants really explain the heterogeneous outcomes in sepsis?. Crit Care Med [Internet] 2001 [citado 7 Jun 2023];29(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00048>
- 53.- Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. Immunol Today [Internet]. 1996 [citado 7 Jun 2023];17(11):532-540. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5699\(96\)80908-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5699(96)80908-X)
- 54.- Rascu A, Repp R, Westerdall NA. Clinical relevance of Fcγ receptor polymorphism. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1997 [citado 7 Jun 2023];815:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1749-6632.1997.tb52070.x>
- 55.- Abad González P. Inmunómica, genética y proteómica de la malaria humana: descubrimiento de biomarcadores de diagnóstico y tolerancia en zonas endémicas de África [tesis]. Madrid: Universidad de Complutense; 2022. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/d0306431-937d-4e77-b130-7f05573f07d6/content>
- 56.- Lorenz E, Mira JP, FreesKL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock. Arch Intern Med [Internet]. 2002 [citado 7 Jun 2023];162(9):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/211411>
- 57.- Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the Toll-Like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. Infect Immun [Internet]. 2000 [citado 7 Jun 2023];68(11):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC97725/pdf/ii006398.pdf>
- 58.- Jiménez Sousa MA, Liu P, Medrano LM, Fernandez Rodriguez A, Almansa R, Gomez Sanchez E, et al. Association of *CD14* rs2569190 polymorphism with mortality in shock septic patients who underwent major cardiac or abdominal

- surgery: A retrospective study. Sci Rep [Internet]. 2018 [citado 7 Jun 2023];8(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807421/pdf/41598_2018_Article_20766.pdf
- 59.- Arnalich F, López Maderuelo D, Codoceo R, López J, Solís Garrido LM, Capiscol C. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. Clin Exp Immun [Internet]. 2002 [citado 7 Jun 2023];127(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1906336/pdf/cei0127-0331.pdf>
- 60.- Ma P, Chen D, Pan J, Du B. Genomic polymorphism with interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. Crit Care Med [Internet]. 2002 [citado 7 Jun 2023];30(5):1046-1050. Disponible en:
<https://doi.org/10.1097/00003246-200205000-00015>
- 61.- Hu P, Chen Y, Pang J, Chen X. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis. Innate Immun [Internet]. 2019 [citado 7 Jun 2023];25(8):465-472. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900662/pdf/10.1177_1753425919872818.pdf
- 62.- Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunol [Internet]. 1997 [citado 7 Jun 2023];24(1):1-8. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x>
- 63.- Mesters RM, Florke N, Ostermann H, Kiemast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. Thromb Haemost [Internet] 1996 [citado 7 Jun 2023];75(6):902-907. Disponible en:
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1650392.pdf>
- 64.- LabMedica [Internet]. Lugar: Globetech Media; ©2000-2023 [actualizado 1 Oct 2019; citado 15 Jun 2023]. Encuentran mutación que determina la naturaleza de la respuesta del huésped a la infección por SARM; [aprox. 1 p.]. Disponible en:
<https://www.labmedica.es/microbiologia/articulos/294779515/encuentran-mutacion-que-determina-la-naturaleza-de-la-respuesta-del-huesped-a-la-infeccion-por-sarm.html>

- 65.- Mba Medie F, Sharma-Kuinkel BK, Ruffin F, Chan LC, Rossetti M, et al. Genetic variation of DNA methyltransferase-3A contributes to protection against persistent MRSA bacteremia in patients. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2019 [citado 7 Jun 2023];116(40):20087-20096. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778225/pdf/pnas.201909849.pdf>
- 66.- Franchini M, Bonfanti C. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 [citado 7 Jun 2023];444:66-71. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-8981\(15\)00079-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-8981(15)00079-0)
- 67.- Sapha Shibeeb, Aisha Khan. Asociación de grupos sanguíneos ABO y COVID-19. Susceptibilidad y gravedad de COVID-19: una revisión. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021 [citado 7 Jun 2023];44(1):70-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437766/pdf/main.pdf>
- 68.- Dazza Tapia SS. Discrepancia de grupo sanguíneo y su asociación a politransfusiones en pacientes adultos. *FIPCAEC* [Internet]. 2022 [citado 7 Jun 2023];7(4):2013-2041. Disponible en: <https://fipcaec.com/index.php/fipcaec/article/download/718/1287/>
- 69.- Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW, editores. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics* [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2020 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://booksdo.com/wp-content/uploads/XPreview/Genetics/4/emery-and-rimoin's-principles-and-practice-7th-ed-by-pyeritz.pdf>
- 70.- Ellinghaus D, Degenhardt F, Valenti F, Karslen TH. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 7 Jun 2023];383(16):1522-1534. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315890/pdf/NEJMoa2020283.pdf>
- 71.- Saioa Zalba M, Antelo ML, Galbete A, Etayo M, Ongay E, Garcia-Erce JA. Infección y trombosis asociada a la COVID-19: posible papel del grupo sanguíneo ABO. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 [citado 7 Jun 2023];155(8):340-343. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346773/pdf/main.pdf>
- 72.- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Inmunología* [Internet]. Barcelona: Wiley-Blackwell; 2017 [citado 13 Dic 2022]. Disponible en: <https://bibcatalogo.uca.es/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=913176>

- 73.- Scott Taylor TH, Axinia SC, Amin S, Pettengell R. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 2018. [citado 10 Ene 2022];6(1):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164823/>
- 74.- Miller LS, Fowler VG, Jr, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *Microbiol Rev* [Internet]. 2020 [citado 10 Ene 2022];44(1):[aprox.30 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/44/1/123/5679032>
- 75.- Cervera R, Espinosa G, Ramos Casals M, Hernández Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol Frigolé G, et al. Respuesta inmunoinflamatoria en la Covid -19 [Internet]. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2021 [citado 16 Jun 2022] Disponible en: https://seciss.facmed.unam.mx/wpcontent/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf
- 76.- Lagunas Alvarado M, Mijangos Huesca FJ, Terán González JO, Lagunas Alvarado MG, Martínez Zabala N, Reyes Franco I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Méx* [Internet]. 2017 [citado 7 Jun 2023];33(3):[aprox.9 p.]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300303
- 77.- Tollefsbol TO. Handbook of epigenetics: the new molecular and medical genetics [Internet]. 3 ed. Oxford: Elsevier; 2013. [citado 15 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323919098/handbook-of-epigenetics>
- 78.- Haslberger A, Greßler S. Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects [Internet]. Viena: John Wiley & Sons, 2011 [citado 7 Jun 2023]. Disponible en: https://books.google.com/cu/books/about/Epigenetics_and_Human_Health.html?id=jkAx8wJ0tbMC&source=kp_cover&redir_esc=y
- 79.- Weichenberger CX, Rainer J, Pattaro C, Pramstaller PP, Domingues F. Comparative assessment of different familial aggregation methods in the context of large and unstructured pedigrees. *Bioinformát* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun

2023];35(1):69-76. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6298062/pdf/bty541.pdf>

80.- Espinosa Brito AD, Espinosa Roca AA. La susceptibilidad individual como determinante de la salud de las personas. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2023];57(2):[aprox 9 p.]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/med/v57n2/med09218.pdf>

81.- Oestergaard LB, Christiansen MN, Schmiegelow MD, Skov RL, Anderson PS. Familial Clustering of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in First-Degree Relatives: A Danish Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016 [citado 26 Ago 2023];165(6):390-398. Disponible en:

<https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/M15-2762>

82.- Engoren M, Jewell ES, Douville N, Moser S, Maile MD, Bauer ME. Genetic variants associated with sepsis. *PLoS ONE* [Internet]. 2022 [citado 15 Jun 2023];17(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0265052&type=printable>

83.- Sutherland AM, Walley KR. Bench to bedside review: association of genetic variation with sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2009 [citado 15 Jun 2023];13(2):210. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689454/pdf/cc7702.pdf>

84.- Guenther F, Brandl C, Winkler TW, Wanner V, Stark K, Kuechenhoff H. Chances and challenges of machine learning-based disease classification in genetic association studies illustrated on age-related macular degeneration. *Gene Epid* [Internet]. 2020 [citado 4 Ene 2024];44(7):759–777. Disponible en:

<https://doi.org/10.1002/gepi.22336>

85.- Hendriks ACA, Reubsaet FAG, Mirjam Kooistra-Smid AMD, Rossen JWA, Dutilh BE, Zomer AL, et al. Genome-wide association studies of *Shigella* spp. and Enteroinvasive *Escherichia coli* isolates demonstrate an absence of genetic markers for prediction of disease severity. *BMC Genomics* [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];21(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011524/pdf/12864_2020Article6555.pdf

- 86.- Rong M, Zheng X, Ye M, Bai J, Xie X, Jin Y, et al. Plasticidad fenotípica de *Staphylococcus aureus* en medio líquido que contiene vancomicina. *Front Microbiol.* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];10:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477096/pdf/fmicb-10-00809.pdf>
- 87.- Martínez RM, Montalvo FD, Magaña M, Terán Y, Pérez JT. Prevalencia y caracterización genotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina aisladas en un hospital regional mexicano. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2023];1(1):37-44. Disponible en: <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/download/186/318>
- 88.- Mellado D, María O. Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. *NPunto* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2023];3(30):88-111. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a919884e7Art5.pdf>
- 89.- Cyr DD, Allen AS, Du GJ, Ruffin F, Adams C, Thaden JT, et al. Evaluating genetic susceptibility to *Staphylococcus aureus* bacteremia in African Americans using admixture mapping. *Genes Immun* [Internet]. 2017 [citado 13 May 2022];18(2):95-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435963/pdf/gene20176a.pdf>
- 90.- Lequerre T, Vittecoc O. Pruebas de laboratorio en patología articular: exploración práctica de la inmunidad innata y adaptativa (humoral y celular). *EMC Aparato Locomotor* [Internet]. 2023 [citado 15 Feb 2023];48(2):1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286935X15711123>
- 91.- Vélez DA, Sosa L, Zambrano J, Howland I. Electroforesis de proteínas séricas asociadas a disproteinemias en pacientes ecuatorianos. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2021 [citado 15 Feb 2023];5(1):8-20. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/download/2941/3042/10155>
- 92.- Radke EE, Brow SM, Pelzek AJ, Fulmer Y, Hernandez DN, Torres VJ. Hierarchy of human IgG recognition within the *Staphylococcus aureus* immunome. *Sci Rep* [Internet] 2018 [citado 15 Jun 2023];8(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-31424-3.pdf>
- 93.- Ferri FF. *Ferri's clinical advisor 2019*. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- 94.- Wingfield ER [Internet]. Rahway: Merck & Co; c 2024 [actualizado Jun 2023; citado 9 Ene 2024]. *Forúnculos y ántrax*; [aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/abordaje-del-paciente-dermatol%C3%B3gico/descripci%C3%B3n-de-las-lesiones-cut%C3%A1neas>

95.- Burbano LD, González AC, Araujo LM, Cruz RE. Microorganismos más frecuentes en infecciones cutáneas en el Hospital Provincial General Ambato. Rev Eugenio Espejo [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];14(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5728/572863748004/572863748004.pdf>

96.- Sandoval Osses M. Manual Interno de medicina. Dermatología. [Internet]. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2019. [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2020/01/Manual-Dermatologia-2019.pdf>

97.- Wingfield ER [Internet]. Rahway: Merck & Co; c2024 [actualizado Jun 2023; citado 9 Ene 2024]. Descripciones de las lesiones cutáneas; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/abordaje-del-paciente-dermatol%C3%B3gico/pruebas-diagn%C3%B3sticas-para-trastornos-cut%C3%A1neas>

98.- Vaca XK, Estévez JW, Cabezas GR. Tratamiento Antibiótico en Forunculosis Cutánea. RECIMUNDO [Internet]. 2019 [citado 9 Ene 2024];3(3):182-196. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/607/810>

99.- Zabala Arguelles MC. Los estudios de las desigualdades por color de la piel en Cuba: 2008-2018. Estudio Des Soc [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];9(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/reds/v9n1/2308-0132-reds-9-01-e15.pdf>

100.- Verywell Health's [Internet]. New York: Dotdash Media; c 2024 Dotdash Media [actualizado 28 Mar 2022; citado 9 Ene 2024]. Causes and Risk Factors of Carbuncles; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/carbuncle-information-1069430>

101.- Canal UGR [Internet]. España: Universidad de Granada; [actualizado 19 Jun 2020; citado 9 Ene 2024]. Desde la UGR se invita a reflexionar sobre los riesgos de la exposición masiva al sol; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://canal.ugr.es/>

102.- Cid JL [Internet]. Barcelona: GESEME; c 2024 [citado 9 Ene 2024]. Prevención de Riesgos Laborales Temperaturas Extremas: Novedades; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://geseme.com/prevencion-de-riesgos-laborales-temperaturas-extremas-novedades/>

- 103.- Wingfield ER [Internet]. Rahway: Merck & Co; c 2024 [actualizado Jun 2023; citado 9 Ene 2024]. Celulitis; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-do/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/infecciones-bacterianas-de-la-piel/absceso-cut%C3%A1neo>
- 104.- DRIOSEC [Internet]. Barcelona: MartiDerm; c2024 [actualizado 10 Feb 2021; citado 9 Ene2024]. Disponible en: <https://www.driosec.com/tejidos-sinteticos-sudoracion-excesiva/>
- 105.- Pruthi S [Internet]. Mayo Clinic: Arizona; c1998-2024 [citado 9 Ene 2024]. Folliculitis; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/folliculitis/symptoms-causes/syc-20361634>
- 106.- Mejía Ramos Ch, Chacon JI, Enamorado Leiva OM, Garnica LR, Chacón Pedraza SA, García Espinosa YA. Factores asociados al estrés laboral en trabajadores de seis países de Latinoamérica. Rev Asoc Esp Espec Med Trab [Internet]. 2019 [citado 9 Ene 2024];28(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/medtra/v28n3/1132-6255-medtra-28-03-204.pdf>
- 107.- Fernández J [Internet]. Rahway: Merck & Co; c 2024 [actualizado Oct 2022; citado 9 Ene 2024]. Angioedema; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/enfermedades-al%C3%A9rgicas,-autoinmunitarias-y-otros-trastornos-por-hipersensibilidad/angioedema>
- 108.- Farrugia ME, Kavanagh GM. Hyperhidrosis. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Coulson IH, Murrell DF, eds. Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. Philadelphia: Elsevier; 2022.
- 109.- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Primary and acquired immunodeficiencies. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: Elsevier; 2022.
- 110.- Martínez M. Simposio 16: Enfermedades autoinmunes endocrinas asociadas. Rev Soc Argentina Diab [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];56(3Sup):95-95. Disponible en: <https://revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/594/523>
- 111.- Mariana Barrera V, Rojas García W. Endocrinopatía múltiple autoinmune. Repe Med Ciru [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];29(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1025/1285>

- 112.- Sedano R, Gompertz M. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];30(4):256-330. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/335163128_Manifestaciones_clinicas_y_endoscopicas_en_enfermedad_inflamatoria_intestinal/fulltext/5e6c0706299bf12e23c34326/Manifestaciones-clinicas-y-endoscopicas-en-enfermedad-inflamatoria-intestinal.pdf
- 113.- Organización Panamericana de la Salud. Atlas de salud mental de las Américas 2020 [Internet]. Washington: OPS; 2023. Disponible en:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/58886/9789275327197_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 114.- Sánchez IM. Los trastornos psicosomáticos en el niño y el adolescente. MEDISAN [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];24(5):943-961. Disponible en:
<https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3125/pdf>
- 115.- Rufin LA, Martínez AM, Méndez JM, Vega MN. El consumo de café: su asociación con el riesgo de padecer cáncer. Rev Medica Electrón [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];43(6):1649-1659 . Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v43n6/1684-1824-rme-43-06-1649.pdf>
- 116.- Londoño-Pérez C, Velasco-Salamanca RM, Pardo-Adames C A. Sistema de clasificación de consumidores de cigarrillo/ tabaco. [Internet]. Bogotá: Universidad Católica de Colombia; 2020. Disponible en:
<https://repository.ucatolica.edu.co/bitstreams/12455009-b0ea-4a36-94b8-32835b40232e/download>
- 117.- U.S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 [Internet]. Washington, D.C.: USDA; 2020 [citado 9 ene 2024]. Disponible en:
https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf
- 118.- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [Internet]. Lisboa: EMCDDA; [citado 9 Ene 2024]. Enfermedades infecciosas relacionadas con las drogas: respuestas sanitarias y sociales; [aprox. 7 p.]. Disponible en:
https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/drug-related-infectious-diseases-health-and-social-responses_es

- 119.- Porrata C, Monterrey P, Castro D, Rodríguez L, Martín I, Sánchez R, et al. Guías alimentarias para la población cubana mayor de dos años de edad [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2016. [citado 12 Ene 2024]. Disponible en: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/CUB_B14_Gu%C3%ADas%20alimentarias%20Orectificadas%202016.pdf
- 120.- MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) [actualizado 30 Jul 2019; citado 9 Ene 2024]. Conteo de carbohidratos; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000321.htm>
- 121.- Fuentes C, Morales G, Valenzuela R. Consumo de lácteos y prevención de sobrepeso u obesidad: Una revisión de la evidencia actual. Rev Chil Nutr [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];48(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v48n6/0717-7518-rchnut-48-06-0942.pdf>
- 122.- Montano PM. Cuestionamiento sobre las recomendaciones dietéticas de eliminación del consumo de grasas saturadas. Rev Cubana Invest Biomed [Internet]. 2021 [citado 13 Jul 2023];40(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/733/1020>
- 123.- Sugano M, Matsuoka R. Nutritional Viewpoints on Eggs and Cholesterol. Foods [Internet]. 2021 Mar [citado 9 Ene 2024];10(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7996514/pdf/foods-10-00494.pdf>
- 124.- Giromini C, Givens DI. Benefits and Risks Associated with Meat Consumption during Key Life Processes and in Relation to the Risk of Chronic Diseases. Foods [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];11(14):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9318327/pdf/foods-11-02063.pdf>
- 125.- Berthet CG, Denegri CM, Schnettler BM. Factores protectores y de riesgos en conductas alimentarias de madres e hijos. Rev Psicol [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];29(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/revpsicol/v29n2/0719-0581-revpsicol-29-2-00061.pdf>
- 126.- Amariles P. Consumo diario mínimo de 400 gramos de frutas y verduras - principio y meta de alimentación saludable y salud cardiovascular. ArsPharm [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];63(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v63n1/2340-9894-ars-63-01-6.pdf>

- 127.- Aparicio A, Salas González MD, Lorenzo Mora AM , Bermej LM. Beneficios nutricionales y sanitarios de los cereales de grano completo. Nutr Hosp [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];39(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v39nspe3/0212-1611-nh-39-nspe3-3.pdf>
- 128.- Portalatin BG. De la chía al lino: ésta es la cantidad de semillas que puedes añadir a tu dieta diaria. El Español. 8 Oct 2019. Disponible en: https://www.elespanol.com/ciencia/nutricion/20191008/chia-cantidad-semillas-puedes-anadir-dieta-diaria/434956709_0.html
- 129.- Jayedy A, Shab-Bidar S. Fish consumption and the risk of chronic disease: an umbrella. Review of meta-analyses of prospective cohort studies. Adv Nutr [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];11(5):1123-1133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490170/pdf/nmaa029.pdf>
- 130.- Campillo JE. ¿Sabías que debemos consumir casquería dos veces a la semana?. El Diario Montañés. 27 Ene 2020. Disponible en: <https://www.eldiariomontanes.es/cantabria-mesa/sabias-debemos-consumir-20200127195952-nt.html>
- 131.- Hrelia S, Di Renzo L, Bavaresco L, Bernardi E, Marco Malaguti M, Giacosa A. Moderate Wine Consumption and Health: A Narrative Review. Nutrients [Internet]. 2023 [citado 9 Ene 2024];15(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9824172/pdf/nutrients-15-00175.pdf>
- 132.- Centro Nacional para el control y la prevención de enfermedades [Internet]. Estados Unidos: CDC [actualización 15 Sept 2021; citado 15 Jun 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/childrens_bmi/acerca_index_masa_corporal_ninos_adolescentes.html
- 133.- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [Internet]. EEUU: NHLBI; 2002. [citado 15 Jun 2023]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
- 134.- Cannas D, Loi E, Serra M, Firinu D, Valera P, Zavattari P. Relevance of Essential Trace Elements in Nutrition and Drinking Water for Human Health and Autoimmune Disease Risk. Nutrients [Internet] 2020 [citado 9 Ene

2024];12(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400883/pdf/nutrients-12-02074.pdf>

135.- Taboada LN, Mollineda TA, Herrera MM. Serum copper, zinc, and calcium and magnesium levels in mothers with offspring affected by neonatal tube defects: a case control study. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];38(5):1-9. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v38n1/1561-3011-ibi-38-01-e146.pdf>

136.- Acosta García E, Páez MC, Barón MA, Velásquez E, Solano L. Valores de referencia de calcio, magnesio y cobre en niños en edad escolar de Valencia, Venezuela. Acta Bioq Clín Latinoam [Internet]. 2009 [citado 15 Jun 2023];43(4):619-623. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v43n4/v43n4a07.pdf>

137.- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body composition screening indexes for the assesment of body fatness in childrens and adolescents. Am J Clinic Nutr [Internet]. 2002 [citado 15 Jun 2023];75(6):7579-985. Disponible en:

<https://academic.oup.com/ajcn/article-pdf/75/6/978/23657936/978.pdf>

138.- McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods [Internet]. 24 ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. [citado 15 Jun 2023]. Disponible en:

<https://shop.elsevier.com/books/henrys-clinical-diagnosis-and-management-by-laboratory-methods/mcpherson/978-0-323-67320-4>

139.- Soto Guzmán FG. Caracterización genómica de *Staphylococcus aureus* susceptibles a metilicina con efecto inóculo en Colombia [tesis]. Bogota: Universidad Nacional de Colombia; 2022. Disponible en:

<https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/84491/80007928.2022.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

140.- Comos Carrión MA. Mecanismos de adaptación al hospedador de *Staphylococcus aureus*: Una aproximación desde la secuenciación de genomas [tesis]. Valencia: Universidad CEU Cardenal Herrera; 2015. Disponible en:

https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/7600/4/Mecanismos_Comos_UCHCEU_Tesis_2015.pdf

141.- Horn CM, Kielian T. Crosstalk Between Staphylococcus aureus and Innate Immunity: Focus on Immunometabolism. Front Immunol [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];11[aprox. 8 p.]. Disponible:

https://www.researchgate.net/publication/348350136_Crosstalk_Between_StaphylococcusaureusandInnateImmunityFocusonImmunometabolism/fulltext/60352d90a6fdcc37a8494ee9/Crosstalk-Between-Staphylococcus-aureus-and-Innate-Immunity-FocusonImmunometabolism.pdf?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19

142.- Salazar MK. Situación epidemiológica de la forunculosis en las poblaciones de Iroquois, Mercedes, La Argentina, Milano y Tierra Grande Del Cantón de Guácimo y Siquirres de Limón, Costa Rica. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2013 [citado 15 Jun 2023];57(6):438-445. Disponible en:

<http://obturcaribe.ucr.ac.cr/documentos-publicaciones/articulos-cientificos/salud-1/294-situacion-epidemiologica-de-la-forunculosis-en-las-poblaciones-de-guacimo-y-siquirres-de-limon-costa-rica/file.html>

143.-Wong Fok Lung T, Chan LC, Prince A, Yeaman MR, Archer NK, Aman MJ, Proctor RA, et al. Staphylococcus aureus adaptive evolution: Recent insights on how immune evasion, immunometabolic subversion and host genetics impact vaccine development. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];12:(aprox. 7 p.). Disponible:

<https://fjfsdata01prod.blob.core.windows.net/articles/files/1060810/pubmed-zip/.versions/3/.package-entries/fcimb-12-1060810.pdf?sv=2018-03-28&sr=b&sig=IL3Dw1Y%2FOWTaNu3tzH1bLNsBTKe%2F8ylqr2vxX4%2FWTIk%3D&se=2024-02-19T15%3A07%3A17Z&sp=r&rscd=attachment%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27fcimb-12-1060810.pdf>

144.- DeLorenze GN, Nelson ChL, Scott W, Andrew S, Allen AS, Ray GT, et al. Polymorphisms in HLA Class II Genes Are Associated With Susceptibility to Staphylococcus aureus Infection in a White Population. J Infect Dis [Internet]. 2016 Mar [citado 4 Sept 2023];213:816-23. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747615/pdf/jiv483.pdf>

145.- ToranzoYL, Alvarez YV, Lavernia ML, Ricardo ME, Ramirez HY. Factores de riesgo para las piodermitis en pacientes de una institución del nivel secundario de

salud. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];44(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/download/1801/pdf_597

146.- Starkl P, Watzenboeck M L, Popov L M, Zahalka S, Hladik A, Lakovits K, et al. IgE Effector Mechanisms, in Concert with Mast Cells, Contribute to Acquired Host Defense against Staphylococcus aureus. Immun [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2023];53(4):793–804. Disponible en: [https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(20\)30335-6.pdf](https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(20)30335-6.pdf)

147.- Luciañez Sánchez G, Sole-Llusa A, Valls Bautista C. La obesidad. Un enfoque multidisciplinar como paradigma para enseñar en el aula. Retos [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];42:353-364. Disponible en:

<https://repositori.udl.cat/bitstreams/51e9383a-42ce-4fcc-8c2d-42319f70233b/download>

148.- Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: A case-control study of 387 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2009 [citado 15 Jun 2023];61(2):242-246. Disponible en:

[https://www.sweathelp.org/pdf/Walling%20study%20\(%E2%80%A6s%20infection.p](https://www.sweathelp.org/pdf/Walling%20study%20(%E2%80%A6s%20infection.pdf)
[df](https://www.sweathelp.org/pdf/Walling%20study%20(%E2%80%A6s%20infection.pdf)

149.- Swaney MH, Nelsen A, Sandstrom S, Kalan LR. Sweat and Sebum Preferences of the Human Skin Microbiota. Microbiol Spectr. [Internet] 2023 [citado 13 May 2022];11(1):[aprox. 5 p.]. Disponible:

https://www.researchgate.net/journal/Microbiology-Spectrum-2165-0497/publication/366903437_Sweat_and_Sebum_Preferences_of_the_Human_Skin_Microbiota/links/64354e4920f25554da255c93/Sweat-and-Sebum-Preferences-of-the-Human-Skin-Microbiota.pdf

150.- Evers AW, Beugen S. How stress affects the skin: from designs to mechanisms. Br J Dermatol [Internet]. 2021 [citado 24 Ago 2023];185(1):3-18.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8361690/pdf/BJD-185-12.pdf>

151.- Latham MC. Nutrición humana en el mundo en desarrollo [Internet]. Roma: Colección FAO; 2002 [citado 4 Sept 2023]. Disponible en:

https://archive.org/stream/nutricionhumanaenelmundoendesarrollolathammichael.romafao2002.1vol508pp24cmsfaoa/NUTRICION_HUMANA_EN_EL_MUNDO_EN

[DESARROLLO - LATHAM%2C Michael .- Roma FAO 2002 .- 1vol 508 pp 24cms - \(FAO Alimentación y nutrición 29\) .- ISBN 92-5-303818-7 .- djvu.txt](#)

152.- Oliver A, Xue Z, Villanueva YT, Durbin Johnson B, Alkan Z, Taft DH, et al . Association of Diet and Antimicrobial Resistance in Healthy U.S. Adults. MBio [Internet]. 2022 [citado 4 Sept 2023];13(3):101-122. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9239165/pdf/mbio.00101-22.pdf>

153.- Zhang Y, Liu Y, Huan M, Sum M, Wang X, Jin S, et al. Insufficient or excessive dietary carbohydrates affect gut health through change in gut microbiota and regulation of gene expression of gut epithelial cells in grass carp

(*Ctenopharyngodon idella*). Fish Shellfish Immunol [Internet]. 2023 [citado 9 Ene 2024];132:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410648/>

154.- Deramaud T, Ali M, Vinit S, Bonay M. Sulforaphane reduces intracellular survival of *Staphylococcus aureus* in macrophages through inhibition of JNK and p38 MAPK-induced inflammation. Int J Mol Med [Internet]. 2020 [citado 24 Ago 2023];45(6):1927-1941. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169961/pdf/ijmm-45-06-1927.pdf>

155.- González LF. Estudio Rorschach sobre control y tolerancia al estrés asociado a hiperhidrosis primaria en jóvenes hiperhidróticos. Rev Hum Med [Internet] 2019 [citado 9 Ene 2024];18(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v18n2/1727-8120-hmc-18-02-291.pdf>

156.- Kobiela A, Hovhannisyann L, Jurkowska P, Serna JB, Bogucka A, Deptuła M, et al. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by *Staphylococcus aureus* in a TLR2-dependent fashion. J Extracell Vesicles [Internet]. 2023 [citado 9 Ene 2024];12(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10281372/pdf/JEV2-12-12335.pdf>

157.- Araujo H. Comparación de los modelos de regresión ordinal según su capacidad predictiva de la percepción de los padres de familia acerca de la calidad educativa escolar. [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020. Disponible en:

https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16835/Araujo_rh.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- 158.- López SF, Margüello R, Bravo M, Soriano LT, Iriso I, Pozo AH. Prevención y tratamiento de la enfermedad infecciosa en personas con diabetes. *Med Fam Semerge* [Internet]. 2019 [citado 9 Ene 2024];45(2):117-127. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-prevencion-tratamiento-enfermedad-infecciosa-personas-S1138359318304192>
- 159.- Zhang LJ, Guerrero Juarez CF, Chen SX, Zhang XS, Gallo RL. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors. *Sci Transl Med* [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2023];13(577):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8164450/pdf/nihms-1698953.pdf>
- 160.- Qadir RM, Assafi MS. Oral carriage of *Staphylococcus aureus* in people with different body mass index. *J Oral Res* [Internet]. 2021 [citado 21 Jul 2023];10(5):1-11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8332398.pdf>
- 161.- Stensen DB, Nozal RC, Småbrekke L, Simonsen GS, Bongo LA, Furberg AS. Social network analysis of *Staphylococcus aureus* carriage in a general youth population. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado 24 Ago 2023];123:200-209. Disponible en: <https://arxiv.org/pdf/2202.08794.pdf>
- 162.- Aguilera GC. Obesidad, inflamación e inmunidad ¿qué relación hay? 2021 [citado 15 Jun 2023]. En: *Blog Un Vaso de Ciencia* [Internet]. Granada: Instituto Puleva de Nutrición. [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://blog.institutopulevanutricion.es/2021/01/26/relacion-obesidad-inflamacion-inmunidad/>
- 163.- Tehrani FR, Amiri M. Polycystic ovary syndrome in adolescents: Challenges in diagnosis and treatment. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];17(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679603/pdf/ijem-17-03-91554.pdf>
- 164.- Thomsen Silveira T, Oberoffer Stefenon D, Lopes Júnior E, Konstantyner T, Pons Leite H, Franco Moreno YM. Assessment of trace elements in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2023 Jul [citado 9 Ene 2024];78:[aprox. 8 p.]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946-672X\(23\)00031-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946-672X(23)00031-7)
- 165.- Ríos Gallardo PT, Perea-Martínez A, Macías-Parra M, Bravo-Lindoro AG, Pecero-Hidalgo MJ, Santiago-Lagunes LM, et al. Deficiencia demicronutrientos.

Circunstancia actual en la vida temprana y su repercusión en la salud y la economía. *Acta Pediátr Méx* [Internet]. 2023 [citado 13 Jul 2023];44(6):474-483.

Disponible en:

<https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/download/2697/1529>

166.- Staropoli A, Cuomo P, Salvatore MM, Detomaso G, Andolfi A, Tenore GC, et al. Harzianic acid activity against *Staphylococcus aureus* and its role in calcium regulation. *Toxins* [Internet]. 2023 [citado 15 Jun 2023];15(4):[aprox. 12 p.].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10146698/pdf/toxins-15-00237.pdf>

167.- Sauer AK, Grabrucker AM. Zinc deficiency during pregnancy leads to altered microbiome and elevated inflammatory markers in mice. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 [citado 9 Ene 2024];13[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895961/pdf/fnins-13-01295.pdf>

168.- Skalny AV, Aschner M, Lei XG, Gritsenko VA, Santamaria A, Alekseenko SI, et al. Gut microbiota as a mediator of essential and toxic effects of zinc in the intestines and other tissues. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];22(23):[aprox. 13 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658153/pdf/ijms-22-13074.pdf>

169.- QS Medeiros PH, Ledwaba SE, Bolick DT, Giallourou N, Yum LK, VS Costa D, et al. A murine model of diarrhea, growth impairment and metabolic disturbances with *Shigella flexneri* infection and the role of zinc deficiency. *Gut Microbes* [Internet]. 2019 [citado 9 Ene 2024];10(5):615-630. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Solanka-Ledwaba/publication/330850482_A_murine_model_of_diarrhea_growth_impairment_and_metabolic_disturbances_with_Shigella_flexneri_infection_and_the_role_of_zinc_deficiency/links/5cbde17f299bf1209778bdf6/A-murine-model-of-diarrhea-growth-impairment-and-metabolic-disturbances-with-Shigella-flexneri-infection-and-the-role-of-zinc-deficiency.pdf

170.- Kociova S, Dolezelikova K, Horky P, Skalickova S, Baholet D, Bozdechova L, et al. Zinc phosphate-based nanoparticles as alternatives to zinc oxide in diet of weaned piglets. *J Anim Sci Biotechnol* [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];11(59):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282173/pdf/40104_2020Article_458.pdf

171.- Pajarillo EAB, Lee E, Kang DK. Trace metals and animal health: Interplay of the gut microbiota with iron, manganese, zinc, and copper. *Anim Nutr* [Internet] 2021 [citado 9 Ene 2024];7:750-761. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8379138/pdf/main.pdf>

172.- Pieper R, Dadi TH, Pieper L, Vahjen W, Franke, A, Reinert K, et al. Concentration and chemical form of dietary zinc shape the porcine colon microbiome, its functional capacity and antibiotic resistance gene repertoire. *ISME J* [Internet]. 2020 [citado 9 Ene 2024];14:2783–2793. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7784847/pdf/41396_2020_Article_730.pdf

173.- Chen L, Wang Z, Wang P, Yu X, Ding H, Wang Z. Effect of Long-Term and Short-Term Imbalanced Zn Manipulation on Gut Microbiota and Screening for Microbial Markers Sensitive to Zinc Status. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];9(3):483-521. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567254/pdf/spectrum.00483-21.pdf>

174.- Santos S, Vinderola G, Santos L, Arauj E. Biodisponibilidad de minerales quelados y no quelados: una revisión sistemática. *Rev Chil Nutr* [Internet] 2018 [citado 9 Ene 2024];45(4):381-392. Disponible en:

<https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v45n4/0717-7518-rchnut-45-04-381.pdf>

175.- Clímaco-Cruz KJ, Soares de Oliveira AR, Silva-Morais JB, Rodrigues de Sousa Melo S, Rocha dos Santos L, Fontenelle LC, et al. Association between calcium/magnesium ratio and insulin resistance in women with obesity and normal-weight women. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2021 [citado 9 Ene 2024];48(5):758-767. Disponible en:

<https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v48n5/0717-7518-rchnut-48-05-0758.pdf>

176.- Bernhard ED, Landgraf N, Hoffmann AK, Schottenhaml L, Dirscherl J, Weber N, et al. Inhibitory effects of calcium or magnesium ions on PDI. *J Photochem Photobiol* [Internet]. 2022 [citado 15 Jun 2023];11:[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://epub.uni-regensburg.de/52250/1/1-s2.0-S266646902200015X-main.pdf>

- 177.- Juttukonda LJ, Beavers WN, Unsihuay D, Kim K, Pishchany G, Horning KJ, et al. A small-molecule modulator of metal homeostasis in Grampositive pathogens. *mBio* [Internet]. 2020 [citado 4 sept 2023];11(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7593973/pdf/mBio.02555-20.pdf>
- 178.- Chart L. Cómo hacer un arbol genealógico [Internet]. Utah: Suite de Colaboración Visual de Lucid Software. 2024 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.lucidchart.com/blog/es/como-hacer-un-arbol-genealogico>
- 179.- Family Search [Internet]. España: La Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días; c2024 [actualizado 23 Ene 2023; citado 17 Jun 2023]. Parentesco; Consanguinidad y afinidad; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://www.familysearch.org/es/wiki/Parentesco;_Consanguinidad_y_afinidad
- 180.- Legálita [Internet]. España: Legálitas Fundación; c2024 [actualizado 22 Mar 2023; citado 8 Abr 2023]. ¿Qué son los grados de consanguinidad?; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.legalitas.com/actualidad/grados-de-consanguinidad>
- 181.- CSIF [Internet]. España: Central Sindical Independiente y de Funcionarios; c2015 [actualizado 22 Nov 2021; citado 20 May 2022]. Grados de Consanguinidad y de Afinidad. ¿Sabes diferenciarlos? ¿para qué sirven? [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.csif.es/contenido/nacional/general/329076>
- 182.- Sánchez JA, Sánchez NE. Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados. *Finlay* [Internet]. 2020 [citado 6 Feb 2023];10(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/770/1868>
- 183.- Sánchez JA, Sánchez NE. Agregación familiar en individuos con hipertensión arterial esencial y factores de riesgo. *Finlay* [Internet]. 2024 [citado 27 Ene 2024];10(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/853/1926>
- 184.- Ramírez Aranda JM, Martínez CM, Fuentes MM, Escobedo MR, Delgado FR. Agregación familiar en el síndrome de colon irritable en pacientes mexicanos. Un estudio de casos y controles. *Aten Prim* [Internet]. 2024 [citado 27 Ene 2024];56(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10682529/pdf/main.pdf>

- 185.- Porras LR, Raventós VH. Identificación de genes causales y de susceptibilidad para enfermedades de herencia Mendeliana y compleja. Acta Méd Costarric [Internet]. 2009 [citado 23 Mar 2023];51(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v51n1/3940.pdf>
- 186.- Dastgiri S, Davtalab Esmaeili E. Familial Aggregation Studies for Finding Risk Factors of Diseases: A Systematic Review. J Prev Med [Internet]. 2023 [citado 9 Ene 2024];9(4):308-319. Disponible en: <https://jpm.hums.ac.ir/article-1-551-en.pdf>
- 187.- Berry DS, Hernández N, Clark LN, Louis ED. Lack of Familial Aggregation of the “Essential Tremor-Plus” Phenotype in Familial Essential Tremor. Neuroepidemiology [Internet]. 2022 [citado 5 Mar 2023];56(5):373-79. Disponible en: <https://karger.com/ned/article-pdf/56/5/373/3752556/000526278.pdf>
- 188.- Ramírez-Bello J. Papel de la variabilidad genética en las enfermedades mendelianas y multifactoriales. Gac Méd México [Internet]. 2019 [citado 9 Ene 2024];155(5):499-507. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm195h.pdf>
- 189.- Vásquez Rodas LT. Frecuencia de fenotipos sanguíneos del factor Rh negativo en donantes de banco del sangre de Solca-Cuenca en el periodo de 2017-2019 [tesis]. Ecuador: Universidad Católica de Cuenca; 2021. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/36842/1/Proyecto%20de%20investigaci%C3%B3n.pdf>
- 190.- Lardoeyt Ferrer R. Fundamentos de genética médica poblacional [Internet]. La Habana: ECIMED; 2016 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2016/11/17/fundamentos-de-genetica-medica-poblacional/>
- 191.- Naranjo CA, Arrubla E, Cardona D, Posada LJ, Campo O, Bedoya G, et al. Análisis de asociación genética en pacientes con insuficiencia venosa crónica y enfermedad arterial oclusiva crónica de una población de Antioquia, Colombia. Mem Forenses [Internet]. 2019 [citado 18 Sep 2023];(2):71-82. Disponible en: <https://ojs.tdea.edu.co/index.php/mforenses/article/view/567/730>
- 192.- Acero Baena JP. Métodos para identificar asociaciones entre genotipos y múltiples fenotipos [tesis]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2023. Disponible en: https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/84474/TRABAJO_DE_GRADO_VERSION_FINAL_ENTREGA.pdf?sequence=4&isAllowed=y

- 193.- Mesa TD, Lantigua AC. Impacto de la consanguinidad en la descendencia de matrimonios consanguíneos. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2019 [citado 25 Oct 2023];35(2):e842. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v35n2/1561-3038-mgi-35-02-e842.pdf>
- 194.- Lara O´Farrill LC, Martínez de Santelices AC, Lardoeyt FR, Lemus MV. Interacción genoma-ambiente en la diabetes mellitus tipo 2. Acta Méd Cent [Internet]. 2018 [citado 7 Mar 2023];12(4):429-39. Disponible en:
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/867/1099>
- 195.- Sourav Pan [Internet]. India: Microbiologynote.com; c2023 [actualizado 24 Ago 2023; citado 12 Nov 2023]. Múltiples alelos: definición, características, ejemplos, importancia; [aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://microbiologynote.com/es/multiple-alleles/>
- 196.- Martínez HM, Caraballo FD, Almodovar VM, Herrera GI, Iglesias IE, Perez MI, et al. Alelos específicos de antígenos eritrocitarios ABO con posible asociación al fenotipo longevos según grupos étnicos. Medicentro [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2023];21(4): 323-334. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2017/cmc174f.pdf>
- 197.- Sharma A . Multiple Alleles: Meaning, Characteristics and Examples. Genes [Internet].Biology Discussion.2020 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en:
<https://www.biologydiscussion.com/genetics/multiple-alleles/multiple-alleles-meaning-characteristics-and-examples-genes/35452>
- 198.- Sagaró del Campo NM, Zamora L. Técnicas estadísticas para identificar posibles relaciones bivariadas. Rev Cubana Anestesiol Reanim [Internet]. 2020 [citado 12 Nov 2023];19(2):1-23. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubanerea/rca-2020/rca202h.pdf>
- 199.- Sánchez DJ, Sánchez LN. Agregación familiar y factores de riesgo de asma bronquial en individuos afectados. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2023];20(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v20n6/1729-519X-rhcm-20-06-e4139.pdf>
- 200.- Spaan AN, Neehus AL, Laplantine E, Staels F, Ogishi M, Seeleuthner Y, et al. Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal α -toxin. Science [Internet]. 2022 [citado 15 Jul 2023];376(6599):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abm6380>

- 201.-Yan Q, Ahn SH, Medie FM, Sharma Kuinkel BK, Park LP, Scott WK, et al. Candidate genes on murine chromosome 8 are associated with susceptibility to Staphylococcus aureus infection in mice and are involved with Staphylococcus aureus septicemia in humans. PLoS ONE [Internet]. 2017 [citado 4 Sept 2023];12(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179033>
- 202.- Hidalgo PC. Consideraciones sobre la constitución genética de la población cubana. Rev Española Antrop Biol [Internet] 1999 [citado 15 Jun 2023];19:5-20. Disponible en: https://www.academia.edu/download/50829449/Consideraciones_sobre_la_constitucion_gen20161211-21741-ojqcfz.pdf
- 203.- 23andMe [Internet]. Sunnyvale; c 2024 23andMe [citado 10 Ene 2024]. DNA Relatives: Detecting Relatives and Predicting Relationships; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://customercare.23andme.com/hc/en-us/articles/212170958-DNA-Relatives-Detecting-Relatives-and-Predicting-Relationships>
- 204.- Jaramillo Rodríguez FP. Prevalencia y factores asociados al síndrome de ovarios poliquísticos en adolescentes en el Hospital José Carrasco Arteaga en el área de ginecología en la ciudad de Cuenca durante el periodo enero 2017 – enero 2018 [tesis]. Ecuador: Universidad Católica de Cuenca; 2020. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/ucacue/8335/1/9BT2020-MTI009.pdf>
- 205.- Maestre SJ, Santos García D. Recomendaciones para el abordaje de estudios genéticos en trastornos del movimiento, ataxias y paraparesias [Internet]. España: Sociedad Española de Neurología; 2023 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/2023/Manual_Genetica_TM.pdf
- 206.- Torres Parejo U. Manual de Diseño Muestral: Curso “Generación y Análisis de información de seguridad alimentaria y nutricional” [Internet]. Granada: Programa de Preparación ante Desastres de la Comisión Europea (DIPECHO); 2020 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/66234/Manual%20Dise%C3%B1o%20Muestral%20definitivo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 207.- Marderstein AR, Davenport ER, Kulm S, Van Hout CV, Elemento O, Clark AG. Aprovechamiento de la variabilidad fenotípica para identificar interacciones genéticas en fenotipos humanos. AJHG [Internet]. 2021 [citado 15 Jun

2023];108(1):49-67. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8456164/>

208.- Robinson N, Bergen SE. Environmental Risk Factors for Schizophrenia and Bipolar Disorder and Their Relationship to Genetic Risk: Current Knowledge and Future Directions. *Front Genet* [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2023];12:[aprox. 7 p.].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8273311/pdf/fgene-12-686666.pdf>

209.- Ahuja SK, Manoharan MS, Lee GC, McKinnon LR, Meunier JA, Steri M, et al. Immune resilience despite inflammatory stress promotes longevity and favorable health outcomes including resistance to infection. *Nat Commun* [Internet]. 2023 [citado 15 Jun 2023];144:3286 Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41467-023-38238-6.pdf>

210.- Regalado AA. Estudios familiares en epidemiología genética: diseño y análisis. [tesis]. México: Universidad Autónoma Metropolitana; 2021. Disponible en:

<https://bindani.izt.uam.mx/concern/tesiuams/fj2362360>

211.- Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, De Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2023];1(1):59. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9.pdf>

212.- Zavaleta-Espejo G, Saldaña-Jiménez J, Blas-Cerdán W, Lora-Cahuas C. Frecuencia fenotípica de grupos sanguíneos ABO y Factor Rh (D) en estudiantes del centro de educación superior técnico de la Universidad Nacional de Trujillo (CESTUNT). *Rev Med Trujillo* [Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2023];15(2):[aprox. 8 p.].

Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/2905/3078>

213.- Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [citado 5 Jun

2023];16(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262901/>

214.- Wang J, Wang J. Blood group-gut microbiome-health axis gains further support from landmark multi-omics study in swines. *Sci China Life Sci* [Internet].

2022 [citado 5 Jun 2023];65(11):[aprox. 3 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9362522/pdf/11427_2022_Article_2145.pdf

- 215.- Yamamoto F. A historical overview of advances in molecular genetic/genomic studies of the ABO blood group system. *Glycoconj J* [Internet]. 2022 [citado 15 de Jun 2023];39:207-18. Disponible en:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10719-021-10028-6.pdf>
- 216.- Abegaz SB. Human ABO blood groups and their associations with different diseases. *BioMed Res Int* [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2023];2021:1-9. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2021/6629060.pdf>
- 217.- Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 [citado 15 Nov 2023];509:[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832938/pdf/main.pdf>
- 218.- Ramírez JA, Trujillo SM, Donado JH, Barco GE, Jaramillo S. Frecuencia de grupos sanguíneos ABO y Rh en donantes del banco de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre 2000 y 2009, 50 años después del primer trabajo realizado en Medellín. *Med Lab* [Internet]. 2014 [citado 15 Dic 2023];20(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2014/myl141-2f.pdf>
- 219.- Rivera AB, Yparraguirre KG, Velásquez MA, Chambilla VF. Frecuencia de grupos sanguíneos ABO y Factor Rh en estudiantes ingresantes a la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann Perú. *Invest Innov* [Internet]. 2022 [citado 3 Jun 2023];2(1):113-22. Disponible en:
<https://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/iirce/article/view/1376/1638>
- 220- Núñez Cifuentes IS. Prevalencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh en la ciudad de Quito-Ecuador. *Rev San Gregorio* [Internet]. 2022 [citado 9 Ene 2024];1(52):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://revista.sangregorio.edu.ec/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/2226/2226-ART-rsan52-2212.pdf>
- 221.- Nava DJ, Alonso MC, Sanz A, Vega L, Gordillo JJ, Toledo M, et al. Asociación entre los polimorfismos genéticos de nucleótido único en genes transportadores ABC con la epilepsia farmacorresistente en la población española. *Rev Neurol* [Internet]. 2022 [citado 3 Jun 2023];75(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10280709/pdf/RN-75-251.pdf>

- 222.- Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2023];10(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045238/pdf/bmjopen-2019-034114.pdf>
- 223.- Díaz Narváez VP, Méndez Ruiz F, Echevarría Cabañas G, Hernández Echevarría ML, Zayas Lara M. Sistemas sanguíneos y enfermedades infecciosas II. Edad y distribución fenotípica de los sistemas ABO y Rh(D). Rev Cubana Pediatr [Internet] 1998 [citado 15 Jun 2023];60(3): 354--67. Disponible en:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-61430>
- 224.- Orantes LC, Mendez SG, Hernandez SH. Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19. Gac Méd Méx [Internet] 2020 [citado 15 Jun 2023];156(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v156n6/0016-3813-gmm-156-6-537.pdf>
- 225.- Torrent Español M, Badell Serra I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 203-16. Disponible en:
https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/_9o.pdf
- 226.- Escobar Carmona E. Valores de referencia del Laboratorio Clínico más empleados en Cuba. Gace Med Espirituana [Internet]. 2011 [citado 4 Sept 2023];13(2):[aprox. 8 p.].Disponible en:
<https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/download/257/228>
- 227.- Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. Protoc Diagn Ter Pediatr [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];2:415-35. Disponible en:
<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28inmunodeficienciasprimarias.pdf>
- 228.- Roche Diagnostics. Compendio de información básica CD COBI [Internet]. Alemania: Roche Diagnostics; 2011. [citado 15 Jun 2023]. Disponible en:
http://www.laboratorioscepco.com/cobas_e411.pdf

- 229.- Jin Peng Mining. Fundamentos del ensayo [Internet]. La Habana: Centro de Inmunoensayo; 2003 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en:
<https://docplayer.es/34816405-Fundamento-del-ensayo.html>
- 230.- Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil to lymphocyte ratio? BMC Res Notes [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2023];10(1):1-4. Disponible en:
<https://bmresnotes.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13104-016-2335-5.pdf>
- 231.- Ramos PC, Santos BG, Flores EL, Galván FF, Hernández LV, Santoyo AS, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. Gac Med Mex [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2023];156(5):413-419. Disponible en
<https://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v156n5/0016-3813-gmm-156-5-413.pdf>
- 232.- Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-aretrospective study. BMJ Open [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2023];9(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352809/pdf/bmjopen-2018-022896.pdf>
- 233.- Ali RR, Wuescher LM, Dona KR, Worth RG. Platelets mediate host-defense against *S. aureus* through direct bactericidal activity and by enhancing macrophage activities. J Immunol [Internet]. 2016 [citado 5 Jun 2023]; 196(Suppl 1):344–351. Disponible en:
https://journals.aai.org/jimmunol/article/196/1_Supplement/200.12/76837
- 234.- Waller AK, Birch K, Gibbins JM, Clarke SR. Activation of Human Platelets by Staphylococcus aureus Secreted Protease Staphopain A . Pathogens [Internet]. 2022 [citado 6 Jun 2023];11(11):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/2076-0817/11/11/1237>
- 235.- Wolff M, Handtke S, Palankar R, Wesche J, Kohler T, Kohler C, et al. Activated platelets kill Staphylococcus aureus, but not Streptococcus pneumoniae-The role of FcγRIIa and platelet factor 4/heparinantibodies. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2023];18(6):1459-1468. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622014398>

- 236.- Wong Fok Lung T, Prince A. Consequences of Metabolic Interactions during Staphylococcus aureus Infection. Toxins [Internet]. 2020 [citado 4 Sept 2023];12(58);[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6651/12/9/581/pdf>
- 237.- Awad DA, Emadi NA, Madi MA, Thani AA, Zughair SM. The Role of Soluble Uric Acid in Modulating Autophagy Flux and Inflammasome Activation during Bacterial Infection in Macrophages. Biomedicines [Internet]. 2020 [citado 5 Jun 2023];8(12):[aprox 7 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/12/598>
- 238.- Kim SK. The Mechanism of the NLRP3 Inflammasome Activation and Pathogenic Implication in the Pathogenesis of Gout. J Rheum Dis [Internet]. 2022 [citado 15 Jun 2023];29(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1516078716>
- 239.- Hommes JW, Kratofil RM, Wahlen S, Haas CJ, Hildebrand RB. High density lipoproteins mediate in vivo protection against staphylococcal phenol-soluble modulins. Sci Rep [Internet]. 2021 [citado 5 Jun 2023];11(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94651-1.pdf>
- 240.- Nguyen M T, Hanzelmann D, Hartner T, Peschel A, Gotz F. Skin-Specific Unsaturated Fatty Acids Boost the Staphylococcus aureus Innate Immune Response. Infect Immun [Internet]. 2016 Jan [citado 15 Jun 2023];84(1):205-215. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693987/>
- 241.- Rigat F, Bartolini E, Dalsass M, Kumar N, Marchi S, Speziale, et al. Retrospective identification of a broad IgG repertoire differentiating patients with S. Aureus skin and soft tissue infections from controls. Front Immunol [Internet]. 2019 [citado 5 Jun 2023];10[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00114/full>
- 242.- Chena X, Gulaa H, Piusa T, Ouc C, Gomozkovic M, Wangc LX, et al. Immunoglobulin G subclasses confer protection against Staphylococcus aureus bloodstream dissemination through distinct mechanisms in mouse models. Proc Natl Acad Sci [Internet] 2023 [citado 8 Sept 2023];120(14):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.2220765120>
- 243.- Izquierdo AJ, Sánchez TL, Jiménez GS, Monge LL A. Síndrome de Job. Características y manejo en atención primaria. Rev Atalaya Méd [Internet]. 2020

[citado 15 Jun 2023];(17):[aprox. 8 p]. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7889112.pdf>

244.- Perez Rios W, Yon Carpio AF, Renny R. Tratamientos para el eczema, neumonías recurrentes, abscesos cutáneos, y candidiasis mucocutánea en pacientes con Síndrome de Job con variantes de STAT3: un estudio bibliométrico [tesis]. Perú: Universidad Científica; 2022. Disponible en:

<https://repositorio.cientifica.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12805/2341/TL-Perez%20A-Yon%20R.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

245.- Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, Prignano G, Sperduti I.

Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [citado 24 Ago 2023];8(9573):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-27421-1.pdf>

246.- Bachert C, Humbert M, Hanania NA. *Staphylococcus aureus* and its IgE-inducing enterotoxins in asthma: current knowledge. *Eur Respir J* [Internet] 2020 [citado 4 Sept 2023];55(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/4/1901592.full.pdf>

247.- Guevara Tirado A. Correlación del recuento de eosinófilos con las proteínas totales y la fosfatasa alcalina en pacientes asintomáticos con niveles normales y elevados de aspartato aminotransferasa de un policlínico de Villa El Salvador en Lima-Perú. *Horiz Med* [Internet]. 2022 [citado 5 Jun 2023];22(4):[aprox 9 p.].

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n4.01>

248.- Marín Palma D, Taborda NA, Urcuqui Inchima S, Hernández JC. Inflamación y respuesta inmune innata: participación de las lipoproteínas de alta densidad.

Latreia [Internet]. 2017 [citado 5 Jun 2023];30(4):424-436. Disponible en:

<http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v30n4/0121-0793-iat-30-04-00423.pdf>

249.- Barbero JG, Nicolás JC. Complejos inmunes IgM-ApoB100 modificadas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2017 [citado 5 Jun 2023];51(1):[aprox. 7 p.].

Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572017000100011&script=sci_arttext

- 250.- Guallo Paca MJ. Alimentación en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico. Pol Con [Internet]. 2020 [citado 23 May 2023];47(5):[aprox 9 p.]. Disponible en:<https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/7518062.pdf>
- 251.- Zarnowski GA, Salazar SA. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Méd Sinergia [Internet]. 2022 [citado 15 Jun 2023];7(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2022/rms221a.pdf>
- 252.- Álvarez Hidalgo RJ, Escalante Padrón O, Álvarez Escalante G. Caracterización del estado inmunometabólico de los pacientes con diagnóstico de pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet] 2020 [citado 9 Ene 2024];21(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v21n2/1682-0037-ang-21-02-e126.pdf>
- 253.- Saroja Voruganti V. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity Physiol [Internet]. 2023 [citado 9 Ene 2024];38(1):42–50. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physiol.00014.2022>

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA

- 1.-Hernández MV, Herrera MM. Agregación familiar verdadera de la forunculosis recidivante en familias procedentes de la Provincia de Villa Clara. Acta Médica del Centro [Internet] 2024 [citado 20 Feb 2024];18 (2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/issue/view/53>
- 2.-Hernández MV, Herrera MM, Sáez KE. Respuesta inmunoinflamatoria en la forunculosis por *Staphylococcus aureus*. Acta Médica del Centro [Internet] 2024 [citado 23 Ene 2024]; 18 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1965/1724>
- 3.-Hernández MV, Herrera MM, Sáez KE. Respuesta inmune y susceptibilidad genética en las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Rev Cub Hematol Inmunol Hemot [Internet] 2023 [citado 15 Jun 2023];39:e 1879 Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1879/1432>
- 4.-Hernández MV, Rodríguez JR, Rodríguez CM, Herrera MM, Pérez MO. Comportamiento de la IgE y las subclases de IgG en las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Medic Electr [Internet]. 2022 Jul-Sept [citado 23 May 2023];26(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000300583
- 5.-Hernández MV, Suárez AD, Hernández TG, Mendoza LB, Rodríguez CM, Herrera MM. Proteinograma e inmunoglobulinas séricas en las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*. Medic Electr [Internet]. 2021 Oct-Dic [citado 25 May 2023];25(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432021000400008
- 6.- Hernández MV, Herrera MM, Carvajal CE. Síndrome de Job o enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE: a propósito de un paciente. Medic Electr [Internet] 2016 [citado 15 Jun 2023];20(2):[aprox. 8 p.]. Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000200008
- 7.-Hernández MV, Rodríguez Vera C, Mildestein Farréz S, García Díaz P, Cabrera Llano J. Mecanismos inmunológicos y de escape en la infección por bacterias grampositivas: el estafilococo dorado: papel de las vitaminas y los minerales . Rev Cub Hematol Inmunol Hemot [Internet]. 2004 [citado 15 Jun 2023];20(1):[aprox.8 p.]. Disponible: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-394342>
- 8.-Hernández MV, Rodríguez Vera C, García Díaz P. Furunculosis recidivante múltiple. Estudio de 41 pacientes. Medicentro [Internet] 2003 [citado 25 May 2023];7(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/918/927>

ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario y microhistoria clínica individual para cada caso y control estudiado.

Área. Variables de Epidemiología General

Nombre y apellidos: _____ Fecha: _____.
 No Suero _____ No Cepa _____ Edad _____ Sexo _____ Raza _____.
 Residencia: Urbana _____ Rural _____ Ocupación _____.
 Dirección _____.
 Riesgo por exposición laboral _____ Exposición al sol _____
 Exposición a fuentes de calor _____
 Exposición a agua salada _____ Exposición a estrés laboral _____
 Vestuario oclusivo _____
 Impresión Diagnóstica: _____
 Fecha de aparición: Mes _____.
 Año _____ Peso _____ Talla _____ Telefonos _____.
 Grupo Sanguíneo: _____ Factor Rh: _____.

Área. Variables de susceptibilidad individual a la infección por estafilococo aureus

# Infección cutánea por <i>S.aureus</i>	Edad	Localización Cutánea	Otra localización	Otro Patógeno	Localización de otro Patógeno	Factor de Riesgo	Enfermedad concomitante
1		1 2 3					
2		1 2 3					
3		1 2 3					
4		1 2 3					

Antecedentes Patológicos Personales.

Rinitis alérgica _____

Dermatitis atópica _____

Gastroenteropatía alérgica _____

Enfermedad endocrina/autoinmune _____

Diabetes _____

Hipertiriodismo _____

Hipotiroidismo _____

Cardiopatía _____

Inflamación digestiva: Úlcera péptica_____ Duodenitis_____ Ileitis_____

Desnutrición_____

Inmunodeficiencia_____

Tipo_____

Uso de inmunosupresores_____Cuál_____

Alteración psíquica: Nerviosismo_____ Ansiedad_____ Depresión_____

Tratamiento psiquiátrico_____ Diagnóstico_____

Alcoholismo_____ Tabaquismo _____Otros hábitos tóxicos _____

Asma _____

Alergia a medicamentos_____

Otras alergias_____

Ileostomía_____

Gastrostomía_____

Colonostomía_____

Neoplasia_____

Alteraciones en la menstruación _____

Quiste de ovario_____

Endometriosis_____

Hiperhidrosis_____

Infección de transmisión sexual_____

VPH___ Herpes___ VIH___ Condiloma___ Otras_____.

Área. Variables nutricionales

Alimentación	Nunca	Algunas veces	Frecuentemente	Demasiado
Azúcar y dulces				
Grasa animal				
Alimentos fritos				
Leche				
Queso				
Mantequilla				
Otros lácteos				
Huevo				
Carne roja				
Verduras naturales				
Vegetales naturales				
Pescado				
Frutas naturales				
Vísceras				
Cereales				
Semillas				
Vino de mesa				

Anexo 2: Modelo de consentimiento informado.

Título de la investigación: Factores epigenéticos, susceptibilidad genética y respuesta inmune en la forunculosis recidivante. Villa Clara 2019-2022.

La forunculosis recidivante suele presentarse en forma epidémica en nuestra provincia. Resulta impostergable el estudio de la susceptibilidad genética y la respuesta inmune a la forunculosis, para conocer el patrón de respuesta de la población ante gérmenes específicos, lo cual propiciará un análisis integral de la situación de salud, ahorro de recursos en tratamientos mal enfocados y mejoría en el estado general de satisfacción de la población.

Por estas consideraciones hemos decidido emprender nuestra investigación, cuyos resultados ofrecerán herramientas novedosas para la solución y el control de esta molesta y peligrosa enfermedad. Los pacientes que participen como muestras de la misma serán beneficiados con un diagnóstico más completo y un tratamiento más adecuado que tiene como principio la profilaxis para evitar nuevas recaídas, además las molestias que les ocasionaremos son mínimas pues solamente les pedimos que cooperen en el completamiento de los datos clínicos y les solicitaremos muestras biológicas de las lesiones y de sangre (10ml) para obtener el suero aproximadamente 6ml, al que se le realizarán los exámenes de laboratorio.

La extracción y tomas de muestras se realizará en laboratorios acreditados por el sistema nacional de salud, con la garantía del cumplimiento de todas las regulaciones éticas y bioéticas establecidas, sin hacer ningún daño.

Los resultados del estudio no son determinantes para imponer el tratamiento convencional, por lo que el resultado del estudio de laboratorio puede informarse al paciente al concluir la investigación.

Después de valorar estas consideraciones, el paciente puede o no dar su consentimiento para ser partícipe de la misma: En el caso de los menores de edad, los padres o tutores legales pueden o no dar su autorización para que el menor sea incluido en la investigación.

Nombre y Apellidos: _____.

Disposición a participar: _____.

Firma: _____

Anexo 3. Escala de valores para evaluación nivel de estrés.

Instrucciones. Lea detenidamente esta prueba y responda **Sí** o **No** de la forma más sincera posible a cada una de las frases que aparecen a continuación.

_____ Tiene dificultad para conciliar el sueño.

_____ Durante la noche se le interrumpe el sueño con frecuencia, con frecuencia tiene periodos de desvelos.

_____ Sufre de indigestión _____ Dolores de cabeza _____ Palpitaciones

_____ Dolores musculares _____ Diarreas _____ Mareos _____ Salpullido.

_____ Se irrita fácilmente.

_____ Encuentra dificultad para desconectarse, relajarse, leer un libro.

_____ Le molesta las personas que trabajan o hablan despacio.

_____ Se sirve del tabaco, alcohol o tranquilizantes para relajarse.

_____ Siempre anda con prisa para terminar las cosas.

_____ Se siente contrariado cuando se retrasa o lo hacen esperar.

_____ Se siente indebidamente cansado al finalizar la jornada laboral.

_____ Siente desasosiego cuando no tiene algo concreto que hacer.

_____ Su médico, su familia lo consideran a usted que es demasiado nervioso.

_____ A veces se siente tan cansado que no puede concretarse a pensar con claridad.

Importante: En la tercera frase subraye los síntomas que padece.

Nombre y Apellidos: _____.

Disposición a participar: _____.

Firma: _____

Anexo 4. Encuesta de evaluación de expertos

Encuesta a expertos en el tema de susceptibilidad genética y características de la respuesta inmune en la forunculosis recidivante.

Usted ha sido seleccionado, por su experiencia en la temática para que pueda responder algunas preguntas sobre los factores de riesgo que considere tienen mayor peso para incrementar la susceptibilidad de un individuo a la infección cutánea por estafilococo aureus y al desarrollo de forunculosis recidivante.

Sus respuestas se tendrán en cuenta a fin de decidir las variables que se mantendrían y las que se retirarían de un cuestionario que pretende aplicarse a personas con esta infección en un proyecto de investigación que conducirá a un tema de doctorado.

Si usted consiente en brindarnos sus respuestas, le agradecemos su colaboración y le facilitamos la encuesta que debe responder.

Encuesta.

1-Organice por la importancia que les concede a los distintos tópicos para la producción de la forunculosis recidivante, los siguientes aspectos. Debe otorgar 1 al más importante y descender en importancia para otorgar 15 al menos importante según su criterio especializado.

a) Tópicos que hemos incluido en el cuestionario de factores de riesgo de forunculosis recidivante.

Marque todos los tópicos sin dejar ninguno vacío, debe otorgar 1 al más importante hasta 15 al menos importante. Esto nos será de utilidad para saber si debemos modificar el cuestionario.

___ Dieta inadecuada y deficiente de vitaminas.

___ Alcoholismo.

___ Antecedentes genéticos

___ Consumo excesivo de dulces y pastas.

___ Estrés.

___ Diabetes y glucemia alterada.

___ Alteraciones ováricas.

___ Contacto con personas enfermas.

___ Cardiopatías.

___ Rasurado corporal.

___ Bañarse en piscinas con aguas estancadas.

___ Utilizar ropas y artículos de uso personal ajenos.

___ Enfermedades alérgicas.

___ Obesidad.

___ Inmunodeficiencias.

b) Señale cinco factores que usted considere que también son importantes y no aparecen en los relacionados arriba.

1 _____

4 _____

2 _____

5 _____

3 _____

Anexo 4. (Continuación) Tabla 36: Orden de importancia otorgado por grupos de expertos y prueba de homogeneidad entre expertos.

Variables que los expertos otorgaron mayor importancia (valores entre 1 y 5)

Variables colocadas más de una vez entre lugares 1 al 5				Total de veces en que las variables se colocaron al menos una vez entre los lugares 1 al 5		
Lugar otorgado	Número y nombre de la variable	n	%	Variables	n	%
1	8. Rasurado corporal	2	22,2	1. Dieta inadecuada y deficit en vitaminas	0	-
	11. Enfermedad alérgica	2	22,2	2. Alcoholismo	1	2,22
	13. Inmunodeficiencias	2	22,2	3. Consumo excesivo dulces y pastas	0	-
2	4. Diabetes y Glucemia alterada.	2	22,2	4. Diabetes y glucemia alterada	6	13,3
	10. Estrés	2	22,2	5. Alteraciones ováricas	4	8,88
3	11. Enfermedad alérgica	3	33,3	6. Contacto con personas enfermas	2	4,44
	12. Obesidad	2	22,2	7. Cardipatias	5	11,1
	13. Inmunodeficiencias	2	22,2	8. Rasurado corporal	2	4,44
4	4. Diabetes y Glucemia alterada	3	33,3	9. Bañarse piscinas agua estancada	1	2,22
	14. Antecedentes genéticos	2	22,2	10. Estrés	4	8,88
5	5. Alteraciones ováricas	2	22,2	11. Enfermedad alérgica	7	15,5
	6. Contacto con personas enfermas.	2	22,2	12. Obesidad	5	11,1
	12. Obesidad	2	22,2	13. Inmunodeficiencias	5	11,1
				14. Anteced genéticos	2	4,44
				15. Usar prendas personales ajenas	0	-
		n=9			n=45	

Variables que los expertos otorgaron menor importancia (valores entre 11 y 15)

Variables colocadas más de una vez entre lugares 11 al 15				Total de veces en que las variables se colocaron al menos una vez entre los lugares 11 al 15		
Lugar otorgado	Número y nombre de la variable	n	%	Variables	n	%
11	3. Consumo excesivo dulces y pastas	2	22,2	1. Dieta inadecuada y deficit de vitaminas	5	11,1
	8. Rasurado corporal	2	22,2	2. Alcoholismo	2	4,44
	9. Bañarse piscinas agua estancada	2	22,2	3. Consumo excesivo dulces y pastas	6	13,3
12	1. Dieta inadecuada y deficit de vitaminas	2	22,2	4. Diabetes y glicemia alterada	1	2,22
	2. Alcoholismo	2	22,2	5. Alteraciones ováricas	1	2,22
	8. Rasurado corporal	2	22,2	6. Contacto con personas enfermas	4	8,88
13	1. Dieta inadecuada y deficit de vitaminas	2	22,2	7. Cardipatias	0	-
	15. Usar prendas personales ajenas	2	22,2	8. Rasurado corporal	4	8,88
14.	3. Consumo excesivo dulces y pastas	2	22,2	9. Bañarse piscinas agua estancada	6	13,3
	9. Bañarse piscinas agua	3	33,3	10. Estrés	4	8,88

	estancada					
	10. Estrés	2	22,2	11. Enfermedad alérgica	1	2,22
	15. Usar prendas personales ajenas	2	22,2	12. Obesidad	1	2,22
15	6. Contacto con personas enfermas.	2	22,2	13. Inmunodeficiencias	0	-
	15. Usar prendas personales ajenas	6	66,6	14. Antecedentes genéticos	0	-
				15. Usar prendas personales ajenas	10	22,2
		n=9			n=45	

Prueba de homogeneidad entre expertos

Test no paramétrico de Kruskal Wallis aplicado para valorar criterio de los expertos, antes de la aplicación del cuestionario a casos y controles.

Interpretación de la prueba estadística aplicada: No hay diferencias entre las respuestas de los expertos ($p=0,433$), se considera que fueron homogéneas, por lo que las preguntas formuladas se consideraron pertinentes y comprensibles.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Dieta inadecuada y deficiente en vitaminas es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Alcoholismo es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Consumo excesivo de dulces y pastas es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de Diabetes y glicemia alterada es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de Alteraciones ováricas es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Contacto con personas enfermas es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de Cardiopatías es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
8	La distribución de Rasurado corporal es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
9	La distribución de Bañarse en piscinas con agua estancada es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
10	La distribución de Estrés es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
11	La distribución de Enfermedades alérgicas es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
12	La distribución de Obesidad es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
13	La distribución de Inmunodeficiencias es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
14	La distribución de Antecedentes genéticos de forunculosis es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.
15	La distribución de Uso de artículos personales ajenos es la misma entre las categorías de Grupo de experto.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.433	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Anexo 5. Tabla 37: Las 15 variables epigenéticas que tienen mayor fuerza de asociación en los casos con edad entre 3 y 17 años y en los casos de 18 años y más.

No de Orden	VARIABLES EN LOS CASOS DE 3-17 AÑOS	V de Cramer	Significación	p
1	Inmunodeficiencias	0,392	**	0,001
2	No consumo de verdura	0,356	**	0,002
3	Atopias	0,337	**	0,004
4	Hiperhidrosis	0,333	**	0,004
5	Consumo de carbohidratos	0,315	**	0,007
6	No consumo de vísceras	0,295	*	0,012
7	Consumo de carne roja	0,280	*	0,017
8	No consumo de frutas	0,272	*	0,020
9	Consumo de huevo	0,272	*	0,020
10	No consumo de pescado	0,185	n/s	
11	Consumo de lácteos	0,167	n/s	
12	Exposición a fuentes de calor	0,149	n/s	
13	Enfermedad endocrina o autoinmune	0,144	n/s	
14	Inflamación digestiva	0,115	n/s	
15	Diabetes	0,108	n/s	
No de Orden	VARIABLES EN LOS CASOS DE 18 AÑOS Y MÁS	V de Cramer	Significación	p
1	Alteraciones síquicas	0,322	**	0,000
2	Hiperhidrosis	0,267	**	0,001
3	Diabetes	0,190	*	0,022
4	Estrés	0,176	*	0,034
5	Atopia	0,150	p/s	0,071
6	Alcoholismo	0,146	p/s	0,078
7	Alteración en ovarios	0,136	n/s	0,168
8	Consumo de huevo	0,134	n/s	
9	Consumo de lácteos	0,129	n/s	
10	No consumo de cereales	0,128	n/s	
11	Inmunodeficiencia	0,127	n/s	
12	ITS previa	0,118	n/s	
13	Asma	0,117	n/s	
14	No consumo de frutas	0,107	n/s	
15	No consumo de vísceras	0,103	n/s	

Anexo 6. Tabla 38: Índice de Masa Corporal (IMC) en casos (de 3-11 años y 12-17 años) para ambos sexos, en 102 casos (de 18 años y más) y en 43 controles y prueba de Kolmogorov-Smirnov para probar normalidad

IMC en masculinos de 3 a 11 años				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	11,84	1	14,3	14,3
	14,42	1	14,3	28,6
	15,20	1	14,3	42,9
	17,22	1	14,3	57,1
	23,44	1	14,3	71,4
	25,20	1	14,3	85,7
	25,44	1*	14,3	100,0
Total	7	100,0		

IMC en femeninas de 3 a 11 años				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	16,80	1	20,0	20,0
	18,50	1	20,0	40,0
	19,53	1	20,0	60,0
	20,72	1	20,0	80,0
	23,71	1*	20,0	100,0
	Total	5	100,0	

IMC en masculinos de 12 a 17 años				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	13,06	1	12,5	12,5
	17,72	1	12,5	25,0
	19,63	1	12,5	37,5
	21,97	1	12,5	50,0
	24,31	1	12,5	62,5
	25,50	1	12,5	75,0
	26,64	1	12,5	87,5
	30,77	1*	12,5	100,0
	Total	8	100,0	

IMC en femeninas de 12 a 17 años				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	17,12	1	10,0	10,0
	17,99	1	10,0	20,0
	19,33	1	10,0	30,0
	19,53	1	10,0	40,0
	20,70	1	10,0	50,0
	21,55	1	10,0	60,0
	22,49	1	10,0	70,0
	22,94	1	10,0	80,0
	24,69	1	10,0	90,0
	31,60	1	10,0	100,0
	Total	10	100,0	

IMC en casos de 18 años y más					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	13,51	1	1,0	1,0	1,0
	14,53	1	1,0	1,0	2,0
	15,24	1	1,0	1,0	2,9
	15,79	1	1,0	1,0	3,9
	18,83	1	1,0	1,0	4,9
	19,29	1	1,0	1,0	5,9
	19,38	1	1,0	1,0	6,9
	19,53	1	1,0	1,0	7,8
	19,57	1	1,0	1,0	8,8
	19,61	1	1,0	1,0	9,8
	19,68	1	1,0	1,0	10,8
	20,20	1	1,0	1,0	11,8
	20,20	1	1,0	1,0	12,7
	20,55	1	1,0	1,0	13,7
	20,70	1	1,0	1,0	14,7
	20,82	1	1,0	1,0	15,7
	20,99	1	1,0	1,0	16,7
	21,08	1	1,0	1,0	17,6
	21,48	1	1,0	1,0	18,6
	21,55	1	1,0	1,0	19,6
	21,64	1	1,0	1,0	20,6
	21,72	1	1,0	1,0	21,6
	21,83	1	1,0	1,0	22,5
	22,06	1	1,0	1,0	23,5
	22,06	1	1,0	1,0	24,5
	22,10	2	2,0	2,0	26,5
	22,22	1	1,0	1,0	27,5
	22,27	1	1,0	1,0	28,4
	22,38	1	1,0	1,0	29,4
	22,49	2	2,0	2,0	31,4
	22,58	2	2,0	2,0	33,3
	22,59	1	1,0	1,0	34,3
	22,66	1	1,0	1,0	35,3
	22,77	1	1,0	1,0	36,3
	22,81	1	1,0	1,0	37,3
	22,84	1	1,0	1,0	38,2
	22,86	2	2,0	2,0	40,2
	22,95	1	1,0	1,0	41,2
	23,03	1	1,0	1,0	42,2
	23,42	2	2,0	2,0	44,1
23,66	1	1,0	1,0	45,1	
23,71	1	1,0	1,0	46,1	
23,99	1	1,0	1,0	47,1	
24,07	1	1,0	1,0	48,0	
24,61	1	1,0	1,0	49,0	
25,26	2	2,0	2,0	51,0	
25,28	1	1,0	1,0	52,0	
25,47	1	1,0	1,0	52,9	
25,51	1	1,0	1,0	53,9	
25,69	1	1,0	1,0	54,9	
25,78	1	1,0	1,0	55,9	
26,18	1	1,0	1,0	56,9	
26,30	1	1,0	1,0	57,8	
26,67	1	1,0	1,0	58,8	
26,73	1	1,0	1,0	59,8	
26,89	1	1,0	1,0	60,8	
26,91	1	1,0	1,0	61,8	
26,96	1	1,0	1,0	62,7	
27,18	1	1,0	1,0	63,7	
27,39	1	1,0	1,0	64,7	

27,55	2	2,0	2,0	66,7
27,64	1	1,0	1,0	67,6
27,72	1	1,0	1,0	68,6
28,29	1	1,0	1,0	69,6
28,37	1	1,0	1,0	70,6
28,38	1	1,0	1,0	71,6
28,58	1	1,0	1,0	72,5
28,62	1	1,0	1,0	73,5
29,02	1	1,0	1,0	74,5
29,05	1	1,0	1,0	75,5
29,34	1	1,0	1,0	76,5
29,41	1	1,0	1,0	77,5
29,61	1	1,0	1,0	78,4
29,69	1	1,0	1,0	79,4
30,08	1	1,0	1,0	80,4
30,30	1	1,0	1,0	81,4
30,45	1	1,0	1,0	82,4
30,86	1	1,0	1,0	83,3
31,22	1	1,0	1,0	84,3
31,62	1	1,0	1,0	85,3
31,64	1	1,0	1,0	86,3
32,03	1	1,0	1,0	87,3
32,65	1	1,0	1,0	88,2
33,50	1	1,0	1,0	89,2
33,64	1	1,0	1,0	90,2
33,90	1	1,0	1,0	91,2
34,45	1	1,0	1,0	92,2
34,58	1	1,0	1,0	93,1
34,96	1	1,0	1,0	94,1
35,20	1	1,0	1,0	95,1
40,27	1	1,0	1,0	96,1
41,18	1	1,0	1,0	97,1
42,24	1	1,0	1,0	98,0
51,42	1	1,0	1,0	99,0
56,02	1	1,0	1,0	100,0
Total	102	100,0	100,0	

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra de casos de 18 años y mas		IMC
N		102
Parámetros normales ^{a,b}	Media	25,967
	Desviación típica	6,749
Diferencias más extremas	Absoluta	0,111
	Positiva	0,111
	Negativa	-0,093
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,118
Sig. asintót. (bilateral)		0,164
a. La distribución de contraste es la Normal.		
b. Se han calculado a partir de los datos.		

IMC en controles					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	18,08	1	2,3	2,3	2,3
	18,37	1	2,3	2,3	4,7
	19,53	1	2,3	2,3	7,0
	19,88	1	2,3	2,3	9,3
	20,05	1	2,3	2,3	11,6
	20,70	1	2,3	2,3	14,0
	20,83	1	2,3	2,3	16,3
	21,67	1	2,3	2,3	18,6
	22,04	1	2,3	2,3	20,9
	23,51	1	2,3	2,3	23,3
	23,72	2	4,7	4,7	27,9
	24,09	1	2,3	2,3	30,2
	24,97	1	2,3	2,3	32,6
	25,26	1	2,3	2,3	34,9
	25,32	1	2,3	2,3	37,2
	25,35	1	2,3	2,3	39,5
	25,39	1	2,3	2,3	41,9
	25,40	1	2,3	2,3	44,2
	25,71	2	4,7	4,7	48,8
	25,83	1	2,3	2,3	51,2
	26,23	1	2,3	2,3	53,5
	26,45	1	2,3	2,3	55,8
	26,72	1	2,3	2,3	58,1
	26,95	1	2,3	2,3	60,5
	27,18	1	2,3	2,3	62,8
	27,34	1	2,3	2,3	65,1
	27,55	1	2,3	2,3	67,4
	28,13	1	2,3	2,3	69,8
	28,35	1	2,3	2,3	72,1
	28,98	1	2,3	2,3	74,4
	29,14	2	4,7	4,7	79,1
	29,39	1	2,3	2,3	81,4
	29,52	1	2,3	2,3	83,7
30,04	1	2,3	2,3	86,0	
31,11	1	2,3	2,3	88,4	
31,23	1	2,3	2,3	90,7	
33,06	1	2,3	2,3	93,0	
33,79	1	2,3	2,3	95,3	
34,08	1	2,3	2,3	97,7	
39,52	1	2,3	2,3	100,0	
Total	43	100,0	100,0		

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestra control		
		IMC
N	43	
Parámetros normales ^{a,b}	Media	26,217
	Desviación típica	4,496
Diferencias más extremas	Absoluta	0,076
	Positiva	0,076
	Negativa	-0,068
Z de Kolmogorov-Smirnov	0,497	
Sig. asintót. (bilateral)	0,966	
a. La distribución de contraste es la Normal.		
b. Se han calculado a partir de los datos.		

Anexo 7. Tabla 39: Concentraciones de oligoelementos en casos de 3 a 11 años y estadísticos descriptivos de las variables

Caso	Número de caso	Zn umol/L	Cu umol/L	Ca mmol/L	Mg μ mol/L
1	8	11,21	16,27	2,35	0,730
2	9	12,39	19,81	2,09	0,610
3	15	13,87	17,06	2,65	0,690
4	17	11,33	15,57	1,87	0,740
5	30	12,72	16,52	2,85	0,690
6	81	11,31	24,33	2,67	0,560
7	92	11,37	14,64	2,44	0,520
8	109	9,45	13,85	2,46	0,610
9	116	11,28	17,46	2,77	0,720
10	125	12,43	20,80	2,35	0,620
11	137	8,30	21,37	2,35	0,550
12	160	18,84	19,08	2,42	0,510
Total	N	12	12	12	12

Estadísticos descriptivos						
Concentraciones de Oligoelementos en niños de 3 a 11 años		Estadístico	Bootstrap			
			Sesgo	Error típico	Intervalo de confianza al 70%	
					Inferior	Superior
Zn umol/L	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	8,30				
	Máximo	18,84				
	Media	12,041	-0,069	0,427	11,438	12,399
	Desv. típ.	2,589	0,002	0,635	1,816	3,291
Cu umol/L	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	13,85				
	Máximo	24,33				
	Media	18,063	0,102	0,789	17,256	19,174
	Desv. típ.	3,081	0,111	0,460	2,762	3,812
Ca mmol/L	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	1,87				
	Máximo	2,85				
	Media	2,439	-0,041	0,093	2,279	2,527
	Desv. típ.	0,277	0,000	0,057	0,208	0,328
Mg mmol/L	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	0,510				
	Máximo	0,740				
	Media	0,629	-0,008	0,019	0,599	0,650
	Desv. típ.	0,083	-0,001	0,011	0,070	0,093

a. A no ser que se indique lo contrario, los resultados autodocimantes se basan en 12 bootstrap samples. Desv tip: Desviación típica

Anexo 8. Tabla 40: Análisis multivariado de variables epigenéticas en sujetos con edad entre 3 y 17 años y de 18 años y más

Análisis multivariado de variables epigenéticas en sujetos con edad entre 3 y 17 años

Variables en la ecuación en sujetos con edad entre 3 y 17 años							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Huevo	1,742	0,723	2,653	1	0,016	5,707
	Hiperhidrosis	1,856	0,690	3,152	1	0,007	6,397
	Inmunodefíc.	2,249	0,730	4,389	1	0,002	9,474
	Carbohidrato	1,910	0,735	4,019	1	0,009	6,752
	Constante	-11,374	2,779	8,435	1	0,000	0,000

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Exceso de huevo, Hiperhidrosis, Inmunodeficiencia, Exceso carbohidratos.

Clasificación de casos y controles según regresión logística binaria usando factores de riesgo epigenéticos en el grupo de estudio entre 3 y 17 años.

	Observado		Pronosticado		
			Condición		Porcentaje correcto
			Caso	Control	
Casos con edad entre 3 y 17 años	Condición	Caso	18	12	60,0
		Control	4	39	90,70
	Porcentaje global				

Los datos se presentan en números totales y porcentos.

Fuente: Resultados de la Investigación.

Análisis multivariado de variables epigenéticas en sujetos con edad de 18 años y más

Variables en la ecuación en sujetos con edad de 18 años o más							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Huevo	0,763	0,459	2,145	1	0,097	2,145
	Hiperhidrosis	1,411	0,497	5,976	1	0,005	4,100
	Inmunodefíc	1,180	0,584	2,510	1	0,043	3,256
	Estrés	0,271	0,471	0,304	1	0,565	1,311
	Diabetes	2,584	1,096	4,142	1	0,018	13,253
	Noverdura	0,675	0,477	1,914	1	0,158	1,963
	Nofruta	0,671	0,496	2,455	1	0,176	1,957
	Noviscera	0,535	0,556	2,175	1	0,336	1,707
	Altsíquicas	1,350	0,466	6,332	1	0,004	3,855
	Lácteos	0,812	0,479	2,045	1	0,090	2,251
	Constante	-15,975	3,266	0,000	1	0,000	0,000

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Exceso de huevo, Hiperhidrosis, Inmunodeficiencia, Estrés, Diabetes, No verdura, No fruta, No víscera, Alteraciones psíquicas, Exceso lácteos.

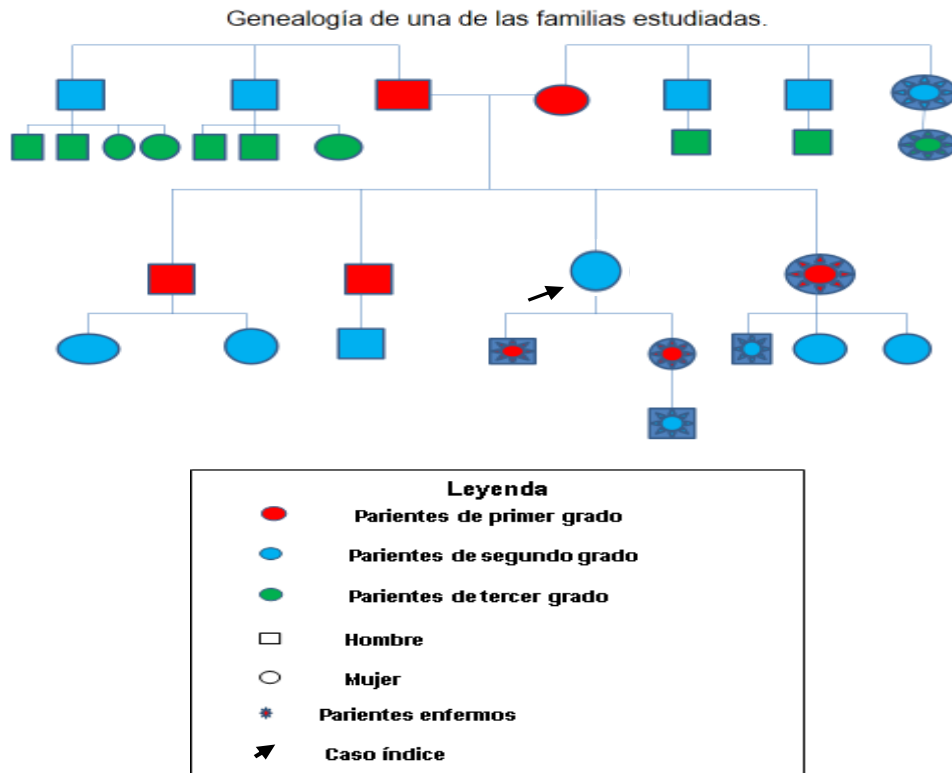
Clasificación de casos y controles según regresión logística binaria usando factores de riesgo epigenéticos en el grupo de estudio de 18 años y más.

	Observado		Pronosticado		
			Condición		Porcentaje correcto
			Caso	Control	
Casos con edad 18 años o más	Condición	Caso	91	11	89,22
		Control	22	21	48,83
	Porcentaje global				

Los datos se presentan en números totales y porcentos.

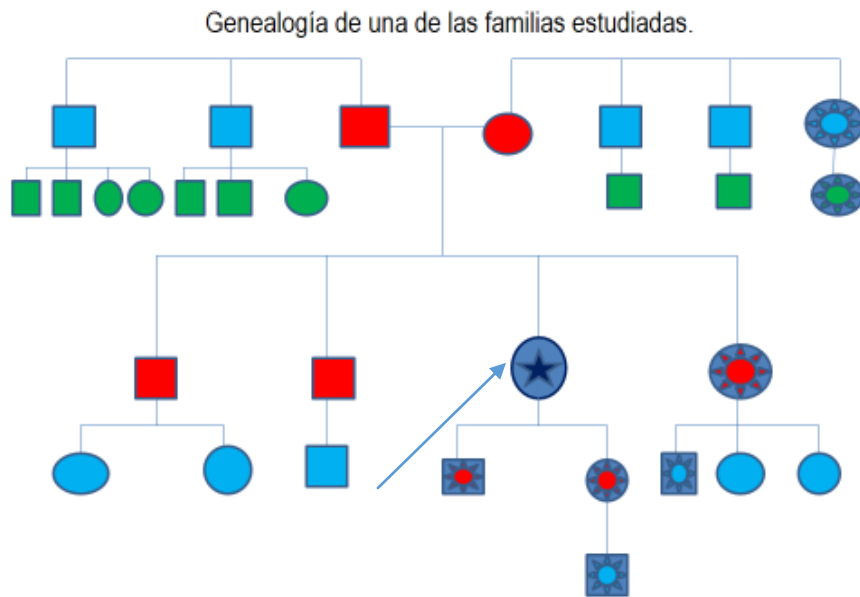
Fuente: Resultados de la Investigación.

Figura 2. Genealogía de una de las familias estudiadas.



Fuente: Chart L. Cómo hacer un árbol genealógico [Internet]. Utah: Suite de Colaboración Visual de Lucid Software. 2024 [citado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.lucidchart.com/blog/es/como-hacer-un-arbol-genealogico>

Anexo 9. Genealogía y procedimiento seguido para el análisis de agregación familiar en parientes de casos según grado de parentesco por consanguinidad en un árbol genealógico.



Leyenda	
●	Parientes de primer grado - 7
	Enfermos - 3
	Frecuencia - 42,8 %
●	Parientes de segundo grado - 12
	Enfermos - 3
	Frecuencia - 25 %
●	Parientes de tercer grado - 10
	Enfermos - 1
	Frecuencia - 10 %
★	Parientes enfermos
➔	Caso índice

Fuente: Resultado de la investigación

Anexo 10. Tabla 41: Agregación familiar verdadera por analisis de familias con antecedentes de parientes específicos con forunculosis en las cohortes de estudio de 3 a 17 años y de 18 años y más, respecto a controles

Edad 3 a 17 años	Familias de Casos N=30		Familias de Controles N=43		Prueba T (p)	X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC)
	n	n/N %	n	n/N %		Valor	p	
Parientes afectados (n)/ Familias(N)								
Progenitores	25	83,33	12	27,91	0,000	21,72	0,000	12,41 (4,01-41,6)
Hermanos	9	30,00	4	9,30	0,031	5,17	0,022	4,18 (1,14-15,21)
Tíos	14	46,67	4	9,30	0,000	13,28	0,000	8,53 (2,43-29,91)
Abuelos	13	43,33	2	4,65	0,000	16,19	0,000	15,67 (3,19-77,06)
Medios Hnos	6	20,00	3	6,98	0,147	0,05 ^t	0,095	3,33 (0,762-14,576)
Primos	10	33,33	4	9,30	0,153	6,58	0,010	4,87 (1,36-17,52)
Edad 18 años y más	Casos N=102		Controles N=43		Prueba T (p)	X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC)
Parientes	n	%	n	%		Valor	p	
Progenitores	43	42,16	12	27,91	0,134	2,61	0,106	1,88 (0,86-4,08)
Hermanos	26	25,49	4	9,30	0,041	4,83	0,027	3,33 (1,09-10,24)
Hijos	26	25,49	16	37,21	0,165	2,02	0,156	0,58 (0,269-1,24)
Tíos	20	19,61	4	9,30	0,148	2,33	0,127	2,37 (0,76-7,43)
Sobrinos	12	11,76	10	23,26	0,125	3,10	0,078	0,44 (0,17-1,11)
Abuelos	12	11,76	2	4,65	0,231	0,098 ^t	0,154	2,73 (0,58-12,77)
Nieto	2	1,96	4	9,30	0,063	0,036 ^t	0,063	0,20 (0,034-1,10)
Medios Hnos	9	8,82	3	6,98	0,760	0,375 ^F	0,500	1,29 (0,33-5,02)
Primos	28	27,45	4	9,30	0,026	5,73	0,016	3,69 (1,21-11,27)

Los datos se presentan en totales y porcentos; Hno: Hermano, Hna: Hermana, Medios Hnos: Medios Hermanos; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).

Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 11. Tabla 42: Guía para la metodología seguida en el procesamiento de las genealogías de los controles tipo 1 (Convivientes consanguíneos) para la evaluación de susceptibilidad ambiental mediante análisis de pseudo agregación familiar

Estadísticos									
		Total padre	Padre Enf	Padre Conv	Padre Enf Conv	Total Madre	Madre Enf	Madre Conv	Madre Enf Conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		23	3	7	1	23	3	9	2

Estadísticos									
		Total Hnas	Hnas Conv	Hnas enf	HaEnf conv	Total Hnos	Hnos Conv	Hnos enf	HnoEnf conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		29	1	1	1	20	2	0	0

Estadísticos									
		T Med Hna	Med Hna Conv	Med Hna Enf	1/2 HaEnf Conv	T Med Hno	Med Hno Conv	Med Hno Enf	1/2 HoEnf Conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		19	0	2	0	15	0	0	0

Estadísticos									
		Tot sobo	Sobo Conv	Sobo enf	SoboEn f conv	Tot soba	Soba Conv	Soba enf	SobaEnf conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		30	2	2	0	39	0	3	0

Estadísticos									
		Total hijos	Hijo Conv	Hijos Enf	HijoEnf Convi	Total Hijas	Hija Conv	Hijas Enf	Hija Enf Conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		14	13	10	9	19	15	16	15

Estadísticos									
		Total Abla	Abla Conv	Abla Enf	Abla Enf Conv.	Total Ablo	Ablo Conv	Ablo Enf	AbloEnf Conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		6	2	0	0	5	1	1	0

Estadísticos									
		Tot Primo	Primo Conv	Primo Enf	Primo Enf. Conv	Total Prima	Prima Conv	Prima Enf	PrimaEnf Conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		146	0	0	0	143	0	1	0

Estadísticos									
		T.Tio	Tio Conv	Tio Enf	Tio Enf Conv	Tot Tia	Tia Conv	Tia Enf	Tia Enf Conv
N	Válidos	23	23	23	23	23	23	23	23
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma		76	0	1	0	72	0	0	0

Estadísticos									
		Tot Nieto	Nieto Conv	Nieto Enf	NietoEnf Conv	Tot Nieta	Nieta Conv	Nieta Enf	Nieta Enf Conv
N	Válidos	3	3	3	3	3	3	3	3
	Perdidos	20	20	20	20	20	20	20	20
Suma		4	0	0	0	3	0	1	0

Estadísticos									
		Total Padrt	Padrt Enf	Padrt Conv	Padrt Conv Enf	Total Madrt	Madrt Enf	Madrt Conv	Madrt Enf Conv
N	Válidos	0	0	0	0	0	0	0	0
	Perdidos	23	23	23	23	23	23	23	23
Suma									

Estadísticos									
		Total Parej	Parej Conv	Parej a Enf	Pareja EnfConv	Total otro legal	Legal enf	Legal conv	Legal conv enf
N	Válidos	23	22	22	22	22	22	22	22
	Perdidos	0	1	1	1	1	1	1	1
Suma		22	14	3	2	14	1	4	1

Tot: Total, Enf: Enfermo, Conv: Conviviente, Ablo: Abuelo, Abla: Abuela, Sobo: Sobrino, Soba: Sobrina, Padrt: Padrastro, Madrt: Madrastra, Parej: Pareja
Fuente: Datos de la investigación

Procesamiento de la información genealógica de la Cohorte de controles tipo 1 consanguíneos convivientes
N=23 familias
Frecuencia de Forunculosis recidivante entre total de parientes consanguíneos de controles tipo 1
Parientes consanguíneos= 722
Total enfermos= 44
Frecuencia enfermos en parientes consanguíneos de controles tipo 1 =6,10%
Parientes legales =14
Frecuencia de enfermos en parientes legales 1 /14= 7,14 %
Parejas =22
Parejas enfermas=3 /22=13,6 %
Frecuencia de forunculosis recidivante entre total de parientes consanguíneos convivientes de controles tipo 1
Total de parientes consanguíneos convivientes= 50
Enfermos entre parientes consanguíneos convivientes de controles tipo 1 = 28
% de enfermos en parientes consanguíneos convivientes de controles tipo 1 = 56 %
Parientes legales convivientes =4
Frecuencia de enfermos en parientes legales convivientes 1 /4= 25 %
Parejas convivientes =14
Parejas enfermas convivientes =2/14 =14,3

Anexo 12. Tabla 43: Seudo agregación familiar según prevalencia de forunculosis recidivante en parientes de casos de 3 a 17 años y prevalencia en parientes de controles tipo 1 consanguíneos convivientes

Prevalencia	Parientes de casos		Parientes de controles tipo 1		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		Prueba T
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95 %	p
Progenitores	25/60	41,7	6/46	13,0	19,61	0,000	28,57	3,67-221,8	0,002
Hermanos	9/25	36,0	1/49	2,04	16,33	0,000	27,00	3,17-229,9	0,000
Tíos	14/123	11,4	1/148	0,68	14,72	0,000	18,88	2,44-145,7	0,000
Abuelos	13/79	16,5	1/11	9,09	0,2982 _F	0,458	1,96	0,23-16,7	0,688
Medios Hnos	6/23	26,1	2/34	5,88	0,0224 _F	0,031	5,64	1,02-31,1	0,050
Primos	10/177	5,65	1/289	0,35	13,39	0,000	17,24	2,18-135,9	0,000

Los datos se presentan en totales y porcentos; Medios Hnos: Medios Hermanos; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).
Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo13. Tabla 44: Seudo agregación familiar según prevalencia de forunculosis recidivante en parientes de casos de 18 años y más y prevalencia en parientes de controles tipo 1 consanguíneos convivientes

Prevalencia	Parientes de casos		Parientes de controles tipo 1		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR		Prueba T
	n/N	%	n/N	%	Valor	p	Valor	IC al 95 %	p
Progenitores	43/204	21,1	6/46	13,0	1,53	0,214	1,78	0,71-4,47	0,228
Hermanos	26/141	18,4	1/49	2,04	8,02	0,004	10,85	1,43-82,31	0,007
Tíos	20/237	8,44	1/148	0,68	10,64	0,001	13,54	1,79-102,05	0,000
Abuelos	12/131	9,16	1/11	9,09	0,39 ^F	0,465	1,01	0,12-8,56	0,953
Medios Hermanos	9/60	15,0	2/34	5,88	0,44 ^F	0,622	1,17	0,18-7,43	0,943
Primos	28/873	3,21	1/289	0,35	7,31	0,006	9,54	1,24-7,45	0,007

Los datos se presentan en totales y porcentos; Prueba t para muestras independientes, significación $p \leq 0,05$; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).
Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 14. Tabla 45: Seudoagregación familiar evaluada por antecedente genético de progenitor enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años y en casos de 18 años y más con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles

Grupo	Caso N=30		Control N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC al 95 %)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Grupo 3 a 17 años								
Control tipo 1	20/30	66,7	5/23	21,7	10,545	0,001	7,200 (2,067-25,084)	0,446
Control tipo 2	20/30	66,7	3/8	37,5	0,223 ^F	0,138	3,333 (0,660-16,847)	0,243
Control tipo 3	20/30	66,7	3/12	25,0	6,007	0,014	6,000 (1,324-27,191)	0,378
Control tipo 1+2	20/30	66,7	8/31	25,8	10,250	0,001	5,750 (1,902-17,379)	0,410
Grupo 18 años y más	N=102		N=43					
Control tipo 1	37/102	36,3	5/23	21,7	1,777	0,182	2,049 (0,703-5,974)	0,119
Control tipo 2	37/102	36,3	3/8	37,5	1,000 ^t	0,610	0,949 (0,214-4,198)	0,007
Control tipo 3	37/102	36,3	3/12	25,0	0,536 ^t	0,333	1,708 (0,435-6,704)	0,073
Control tipo 1+2	37/102	36,3	8/31	25,8	1,164	0,281	1,637 (0,665-4,026)	0,094

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05). Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 15. Tabla 46: Seudoagregación familiar evaluada por antecedente genético de hermano enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años y en casos de 18 años y más con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles

Grupo	Caso N=30		Control N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC al 95 %)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Grupo 3 a 17 años								
Control tipo 1	9/30	30,0	2/23	8,7	0,089 ^F	0,057	4,500 (0,867-23,367)	0,260
Control tipo 2	9/30	30,0	0/8	0,00	0,159 ^F	0,088	1,381 (1,103-1,729)	0,288
Control tipo 3	9/30	30,0	2/12	16,7	0,464 ^F	0,318	2,143 (0,389-11,815)	0,137
Control tipo 1+2	9/30	30,0	2/31	6,5	5,720	0,017	6,214 (1,215-31,776)	0,306
Grupo 18 años y más	N=102		N=43					
Control tipo 1	25/102	24,5	2/23	8,7	0,158 ^F	0,077	3,410 (0,746-15,571)	0,149
Control tipo 2	25/102	24,5	0/8	0,00	0,194 ^F	0,117	1,104 (1,031-1,182)	0,152
Control tipo 3	25/102	24,5	2/12	16,7	0,728 ^F	0,423	1,623 (0,333-7,911)	0,057
Control tipo 1+2	25/102	24,5	2/31	6,5	4,792	0,029	4,708 (1,048-21,146)	0,190

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05). Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 16. Tabla 47: Seudoagregación familiar evaluada por antecedente genético de tío enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años y en casos de 18 años y más con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles

Grupo	Caso N=30		Control N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC al 95 %)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Grupo 3 a 17 años								
Control tipo 1	11/30	36,7	1/23	4,3	7,764	0,005	12,737 (1,503-107,95)	0,383
Control tipo 2	11/30	36,7	2/8	25,0	0,689 ^F	0,432	1,737 (0,298-10,138)	0,100
Control tipo 3	11/30	36,7	1/12	9,1	0,128 ^F	0,087	5,789 (0,651-51,505)	0,269
Control tipo 1+2	11/30	36,7	3/31	9,7	6,280	0,012	5,404 (1,328-21,983)	0,321
Grupo 18 años y más								
Control tipo 1	18/102	17,6	1/23	4,3	0,053 ^F	0,092	4,714 (0,596-37,273)	0,144
Control tipo 2	18/102	17,6	2/8	25,0	0,635 ^F	0,446	0,643 (0,120-3,447)	0,050
Control tipo 3	18/102	17,6	1/12	9,1	0,687 ^t	0,414	2,143 (0,258-17,812)	0,068
Control tipo 1+2	18/102	17,6	3/31	9,7	0,402 ^t	0,221	2,000 (0,548-7,301)	0,092

Los datos se presentan en totales y porcentos; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05). Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 17. Tabla 48: Seudoagregación familiar evaluada por antecedente genético de abuelo enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años y en casos de 18 años y más con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles

Grupo	Caso N=30		Control N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC al 95 %)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Grupo 3 a 17 años								
Control tipo 1	10/30	33,3	1/23	4,3	0,015 ^F	0,010	11,0 (1,29-93,77)	0,354
Control tipo 2	10/30	33,3	1/8	12,5	0,395 ^F	0,245	3,50 (0,38-32,50)	0,187
Control tipo 3	10/30	33,3	0/12	0,0	0,040 ^F	0,027	1,55 (1,19-2,01)	0,344
Control tipo 1+2	10/30	33,3	2/31	6,5	6,972	0,008	7,25 (1,43-36,69)	0,338
Grupo 18 años y más								
Control tipo 1	10/102	9,8	1/23	4,3	0,685 ^F	0,360	2,39 (0,29-19,67)	0,075
Control tipo 2	10/102	9,8	1/8	12,5	0,582 ^F	0,582	0,761 (0,08-6,83)	0,023
Control tipo 3	10/102	9,8	0/12	0,0	0,596 ^t	0,343	1,12 (1,05-1,19)	0,102
Control tipo 1+2	10/102	9,8	2/31	6,5	0,732 ^F	0,437	1,58 (0,33-7,61)	0,049

Los datos se presentan en totales y porcentos; F: Test Exacto de Fisher (p<0,05); X² de Pearson (p<0,05). Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 18. Tabla 49: Seudoagregación familiar, evaluada por antecedentes de medios hermano enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años y en casos de 18 años y más con forunculosis recidivante respecto a familias de los diferentes controles

	Caso N=30		Control N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC al 95 %)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Grupo 3 a 17 años								
Control tipo 1	6/30	20,0	2/23	66,7	0,144 ^F	0,229	2,63 (0,48-14,43)	0,200
Control tipo 2	6/30	20,0	1/8	12,5	0,349 ^t	0,538	1,75 (0,18-17,1)	0,182
Control tipo 3	6/30	20,0	1/12	8,33	0,208 ^t	0,340	2,75 (0,29-25,68)	0,167
Control tipo 1+2	6/30	20,0	3/31	9,68	0,143 ^F	0,219	2,33 (0,53-10,39)	0,210
Grupo 18 años y más	N=102		N=43					
Control tipo 1	9/102	8,82	2/23	66,7	0,484 ^t	0,639	1,06 (0,20-5,05)	0,193
Control tipo 2	9/102	8,82	1/8	12,5	0,350 ^t	0,546	0,68 (0,07-6,18)	0,168
Control tipo 3	9/102	8,82	1/12	8,33	0,485 ^F	0,687	1,06 (0,12-9,22)	0,145
Control tipo 1+2	9/102	8,82	3/31	9,68	0,428 ^F	0,563	0,90 (0,23-3,57)	0,159

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).

Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 19. Tabla 50: Seudoagregación familiar evaluada por antecedente genético de primo enfermo en las cohortes de casos entre 3 y 17 años y en casos de 18 años y más con forunculosis recidivante r respecto a familias de los diferentes controles

	Caso N=30		Control N=43		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR (IC al 95 %)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Grupo 3 a 17 años								
Control tipo 1	7/30	23,3	1/23	4,3	0,118 ^t	0,059	6,696 (0,760-58,953)	0,263
Control tipo 2	7/30	23,3	0/8	0,00	0,307 ^F	0,161	1,348 (1,095-1,659)	0,245
Control tipo 3	7/30	23,3	3/12	27,3	1,000 ^F	0,546	0,812 (0,168-3,915)	0,018
Control tipo 1+2	7/30	23,3	1/31	3,2	0,026 ^F	0,023	9,130 (1,048-79,553)	0,298
Grupo 18 años y más	N=102		N=43					
Control tipo 1	16/102	15,7	1/23	4,3	0,195 ^t	0,133	4,093 (0,514-32,561)	1,128
Control tipo 2	16/102	15,7	0/8	0,00	0,600 ^F	0,272	1,093 (1,028-1,163)	0,116
Control tipo 3	16/102	27,3	3/12	27,3	0,419 ^F	0,273	0,496 (0,119-2,074)	0,077
Control tipo 1+2	16/102	15,7	1/31	3,2	0,120 ^t	0,055	5,581 (0,710-43,905)	0,158

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$).

Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 20. Tabla 51: Parientes legales enfermos en la cohorte del grupo de estudio entre 3 y 17 años, y entre los diferentes tipos de controles

Parientes legales Todos los controles(N)	Parientes legales de Casos n=12		Parientes legales de Controles n=20		Test Exacto de Fisher		OR	IC al 95 %
	n/N Enfermo	%	n/N Enfermo	%	p Signif unilat	p Signif bilat		
Enfermos	3/12	25,00	1/20	5,00	0,136	0,1361	6,333	0,5756-69,685
Control tipo 1(N)								
Enfermos	0/12	0,00	2/14	14,28	0,280	0,483	0,000	indefinido
Control tipo 2(N)								
Enfermos	3/12	25,00	0/2	0,00	0,604	1,000	indef	indefinido
Control tipo 3(N)								
Enfermos	3/12	25,00	0/4	0,00	0,392	0,528	indef	indefinido
Control tipo 1 +2(N)								
Enfermos	3/12	25,00	2/16	12,50	0,357	0,624	2,333	0,3236-16,8234

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$), Signif unilat: significación unilateral; Signif bilat: Significación bilateral; Indef: Indefinido
Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 21. Tabla 52: Parejas enfermas en general y según convivencia entre casos y controles

Factores de riesgo	Casos n=102		Controles n=41		X ² de Pearson o (TE Fisher)		OR	V de Cramer	
	N	%	N	%	Valor	Sign			
Parejas enfermas General	25/102	24,50	13/41	31,70	0,936	0,333	0,674	0,302-1,502	0,081
Parejas enfermas convivientes	24/54	44,44	13/26	50,00	0,218	0,641	0,800	0,313-2,043	0,052
Parejas enfermas no convivientes	1/48	2,10	0/15	0,00	1,000 ^F	0,762	Indef.	Indef.	0,071

Los datos se presentan en totales y porcentajes; F: Test Exacto de Fisher ($p < 0,05$); X² de Pearson ($p < 0,05$); Indef: Indefinido.
Fuente: Resultados de la Investigación.

Anexo 22. Tabla 53: Cálculos de frecuencia génica y genotípica para realizar los análisis de asociación de ABO por modelo aditivo o test de alelos

<p><u>Frecuencias génicas en casos con forunculosis</u></p> <p>Genotipo OO= r = 47/117=0,4017 Frecuencia génica Gen O=r =√ 0,4017 Frecuencia génica Alelo O (r)= 0,6338</p> <p>Fenotipos (A+O)= Genotipos (AA+AO)+OO=$p^2 + 2pr + r^2 = AA + AO = p^2 + 2pr = 56/117 = 0,4786 + r^2 = 0,4786 + 0,4017 = 0,8803$ $p^2 + 2pr + r^2 = 0,8803$, si r=0,6338 Despejando Frecuencia Génica alelo A (p)=0,3044</p> <p>Fenotipos (B+O)= Genotipos BB+BO+OO=$q^2 + 2qr + r^2$. Despejando Frecuencia génica alelo B (q)= 0,0618 A=p=0,3044 B=q=0,0618 O=r=0,633</p> <p><i>Frecuencias genotípicas en casos</i></p> <p>AA=p = 0,0927 AO=2pr= 0,3859 OO=r = 0,4017 AB=2pq= 0,0376 BB=q = 0,0038 BO=2qr= 0,0783</p> <p><i>Frecuencias génicas en controles</i></p> <p>Genotipo OO= r = 24/41=0,58436 Frecuencia génica Gen O=r =√0,58436 Frecuencia génica Alelo O (r)= 0,76443</p> <p>Fenotipos (A+O)= Genotipos (AA+AO)+OO=$p^2 + 2pr + r^2 = AA + AO = p^2 + 2pr = 14/41 = 0,34146 + r^2 = 0,34146 + 0,58436 = 0,92582$ $p^2 + 2pr + r^2 = 0,92582$, si r=0,76443 Despejando Frecuencia Génica alelo A (p)=0,1978</p> <p>Fenotipos (B+O)= Genotipos BB+BO+OO=$q^2 + 2qr + r^2$. Despejando Frecuencia génica alelo B (q)= 0, 0378</p> <p>A=p= 0,1978 B=q=0,0378 O=r=0,7644</p> <p><i>Frecuencias genotípicas en controles</i></p> <p>AA=p = 0,0391 AO=2pr= 0,3024 OO=r = 0,5844 AB=2pq= 0,0149 BB=q = 0,0014 BO=2qr= 0,057</p>
--

Anexo 23. Tabla 54: Índices inflamatorios en los casos entre 3 y 11 años.

Casos	Número del caso	Índice Inflamación Inmune Sistémica	Índice Plaqueta Linfocito	Índice neutrofilo Linfocitos
1	8	176	450,00	0,65
2	9	276	551,02	1,02
3	15	245	437,50	1,17
4	17	416	693,55	1,94
5	30	581	744,68	1,65
6	81	821	1125,00	3,04
7	92	169	384,62	0,85
8	109	520	800,00	2,17
9	116	163	396,55	0,71
10	125	529	853,33	2,07
11	137	533	833,33	1,78
12	160	432	617,65	2,06
Total	N	12	12	12

Estadísticos descriptivos de los índices inflamatorios en los casos entre 3 y 11 años

Estadísticos descriptivos						
Índices inflamatorios en niños de 3 a 11 años		Estadístico	Bootstrap			
			Sesgo	Error típico	Intervalo de confianza al 70%	
		Inferior			Superior	
Índice neutrofilo Linfocitos	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	0,65				
	Máximo	3,04				
	Media	1,59	0,10	0,22	1,42	1,95
	Desv. típ.	0,72	-0,05	0,14	0,49	0,86
Índice de Inflamación Inmune Sistémica	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	163				
	Máximo	821				
	Media	405,07	16,75	57,03	362,02	498,34
	Desv. típ.	204,39	-13,46	43,86	144,58	249,27
Índice Plaqueta Linfocito	N	12	-2	3	7	14
	Mínimo	384,62				
	Máximo	1125,00				
	Media	657,26	20,90	64,20	609,57	758,56
	Desv. típ.	226,42	-9,83	50,51	151,25	279,37
N válido	N	12	-2	3	7	14
a. A no ser que se indique lo contrario, los resultados autodocimantes se basan en 12 bootstrap samples Desv tip: Desviación típica						

Anexo 24. Tabla 55: Variables inmunohematológicas e inmunoquímicas en casos de 3 a 11 años.

Estadísticos							
		Eritro	Plaquetas	Monocitos	Eosinófilos	Conteo Absoluto de Eosinófilos	Hematocrito
N	Válidos	7	12	3	9	10	12
	Perdidos	5	0	9	3	2	0
Media		15,43	251,75	0,10	0,09	0,33	0,40
Mediana		14,00	248,00	0,05	0,03	0,16	0,41
Desv. típ.		7,764	43,82	0,08	0,15	0,345	0,01
Mínimo		5	200	0,05	0,00	0	0,38
Máximo		28	350	0,20	0,50	1	0,42
Percentiles	25	9,00	211,25	0,05	0,01	0,07	0,39
	75	22,00	270,00	.	0,09	0,63	0,42

Estadísticos							
		Leucocitos	Linfocitos	Segmentados	C3 mg/dL	C4 mg/dL	Proteínas Totales g/L
N	Válidos	11	12	12	5	6	12
	Perdidos	1	0	0	7	6	0
Media		9,0727	0,41	0,58	114,80	31,67	71,65
Mediana		8,7000	0,41	0,61	122,00	30,50	73,00
Desv. típ.		1,62609	0,12	0,12	23,03	10,13	8,08
Mínimo		7,60	0,24	0,39	85	20	57,0
Máximo		13,40	0,60	0,78	140	50	80,0
Percentiles	25	8,0000	0,30	0,45	91,00	24,50	65,00
	75	9,4000	0,51	0,68	135,00	37,25	78,80

Estadísticos						
		Albumina g/L	Globulinas g/L	Glucemia mmol/L	Colestero l mmol/L	Triglicéridos mmol/L
N	Válidos	12	11	12	12	9
	Perdidos	0	1	0	0	3
Media		39,89	29,72	4,71	3,45	0,98
Mediana		39,50	31,00	4,35	3,35	1,00
Desv. típ.		4,74	7,28	1,70	0,90	0,20
Mínimo		31,4	20,0	3,10	1,9	0,70
Máximo		49,0	41,0	9,70	4,9	1,40
Percentiles	25	36,25	22,00	3,70	2,80	0,85
	75	42,97	34,00	5,02	4,27	1,10

		Creatinina. μ m/L	Ac. Úrico mmol/L
N	Válidos	11	11
	Perdidos	1	1
Media		54,54	191,36
Mediana		51,00	198,00
Desv. típ.		16,02	49,67
Mínimo		34,0	126,0
Máximo		90,0	252,0
Percentiles	25	43,00	131,00
	75	67,00	240,00

Desv tip: Desviación típica; Eritro: Eritrosedimentación

Tablas de frecuencia:

Eritrosedimentación					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	5	1	8,3	14,3	14,3
	9	1	8,3	14,3	28,6
	13	1	8,3	14,3	42,9
	14	1	8,3	14,3	57,1
	17	1	8,3	14,3	71,4
	22	1	8,3	14,3	85,7
	28	1	8,3	14,3	100,0
	Total	7	58,3	100,0	
Perdidos	Sistema	5	41,7		
Total		12	100,0		

Plaquetas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	200	1	8,3	8,3	8,3
	210	2	16,7	16,7	25,0
	215	1	8,3	8,3	33,3
	230	1	8,3	8,3	41,7
	240	1	8,3	8,3	50,0
	256	1	8,3	8,3	58,3
	270	3	25,0	25,0	83,3
	300	1	8,3	8,3	91,7
	350	1	8,3	8,3	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Monocitos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0,0500	2	16,7	66,7	66,7
	0,2000	1	8,3	33,3	100,0
	Total	3	25,0	100,0	
Perdidos	Sistema	9	75,0		
Total		12	100,0		

Eosinófilos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0,0000	1	8,3	11,1	11,1
	0,0100	1	8,3	11,1	22,2
	0,0200	2	16,7	22,2	44,4
	0,0300	1	8,3	11,1	55,6
	0,0600	1	8,3	11,1	66,7
	0,0800	1	8,3	11,1	77,8
	0,1000	1	8,3	11,1	88,9
	0,5000	1	8,3	11,1	100,0
	Total	9	75,0	100,0	
Perdidos	Sistema	3	25,0		
Total		12	100,0		

Conteo Absoluto de Eosinófilos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0	1	8,3	10,0	10,0
	0	1	8,3	10,0	20,0
	0	1	8,3	10,0	30,0
	0	1	8,3	10,0	40,0
	0	1	8,3	10,0	50,0
	0	1	8,3	10,0	60,0
	1	1	8,3	10,0	70,0
	1	1	8,3	10,0	80,0
	1	1	8,3	10,0	90,0
	1	1	8,3	10,0	100,0
Total		10	83,3	100,0	
Perdidos	Sistema	2	16,7		
Total		12	100,0		

Hematocrito					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0,380	2	16,7	16,7	16,7
	0,390	1	8,3	8,3	25,0
	0,400	2	16,7	16,7	41,7
	0,410	2	16,7	16,7	58,3
	0,420	5	41,7	41,7	100,0
	Total		12	100,0	100,0

Leucocitos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	7,60	2	16,7	18,2	18,2
	8,00	1	8,3	9,1	27,3
	8,40	1	8,3	9,1	36,4
	8,60	1	8,3	9,1	45,5
	8,70	1	8,3	9,1	54,5
	8,90	1	8,3	9,1	63,6
	9,00	1	8,3	9,1	72,7
	9,40	1	8,3	9,1	81,8
	10,20	1	8,3	9,1	90,9
	13,40	1	8,3	9,1	100,0
Total		11	91,7	100,0	
Perdidos	Sistema	1	8,3		
Total		12	100,0		

Linfocitos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0,24	1	8,3	8,3	8,3
	0,30	2	16,7	16,7	25,0
	0,31	1	8,3	8,3	33,3
	0,34	1	8,3	8,3	41,7
	0,36	1	8,3	8,3	50,0
	0,47	1	8,3	8,3	58,3
	0,48	1	8,3	8,3	66,7
	0,49	1	8,3	8,3	75,0
	0,52	1	8,3	8,3	83,3
	0,58	1	8,3	8,3	91,7
	0,60	1	8,3	8,3	100,0
	Total		12	100,0	100,0

Segmentados					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0,39	1	8,3	8,3	8,3
	0,41	1	8,3	8,3	16,7
	0,44	1	8,3	8,3	25,0
	0,50	1	8,3	8,3	33,3
	0,56	1	8,3	8,3	41,7
	0,60	1	8,3	8,3	50,0
	0,62	1	8,3	8,3	58,3
	0,64	1	8,3	8,3	66,7
	0,65	1	8,3	8,3	75,0
	0,70	1	8,3	8,3	83,3
	0,73	1	8,3	8,3	91,7
0,78	1	8,3	8,3	100,0	
Total		12	100,0	100,0	

C3 mg/dL					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	85	1	8,3	20,0	20,0
	97	1	8,3	20,0	40,0
	122	1	8,3	20,0	60,0
	130	1	8,3	20,0	80,0
	140	1	8,3	20,0	100,0
	Total	5	41,7	100,0	
Perdidos	Sistema	7	58,3		
Total		12	100,0		

C4 mg/dl					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	20	1	8,3	16,7	16,7
	26	1	8,3	16,7	33,3
	29	1	8,3	16,7	50,0
	32	1	8,3	16,7	66,7
	33	1	8,3	16,7	83,3
	50	1	8,3	16,7	100,0
	Total	6	50,0	100,0	
Perdidos	Sistema	6	50,0		
Total		12	100,0		

Proteínas totales g/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	57,0	1	8,3	8,3	8,3
	60,0	1	8,3	8,3	16,7
	65,0	2	16,7	16,7	33,3
	71,7	1	8,3	8,3	41,7
	73,0	2	16,7	16,7	58,3
	78,0	1	8,3	8,3	66,7
	78,2	1	8,3	8,3	75,0
	79,0	1	8,3	8,3	83,3
	80,0	2	16,7	16,7	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Albumina g/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	31,4	1	8,3	8,3	8,3
	35,0	1	8,3	8,3	16,7
	36,0	1	8,3	8,3	25,0
	37,0	1	8,3	8,3	33,3
	39,0	2	16,7	16,7	50,0
	40,0	1	8,3	8,3	58,3
	42,0	1	8,3	8,3	66,7
	42,9	1	8,3	8,3	75,0
	43,0	1	8,3	8,3	83,3
	44,4	1	8,3	8,3	91,7
	49,0	1	8,3	8,3	100,0
Total		12	100,0	100,0	

Globulinas g/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	20,0	1	8,3	9,1	9,1
	21,0	1	8,3	9,1	18,2
	22,0	1	8,3	9,1	27,3
	23,0	1	8,3	9,1	36,4
	30,0	1	8,3	9,1	45,5
	31,0	1	8,3	9,1	54,5
	33,0	2	16,7	18,2	72,7
	34,0	1	8,3	9,1	81,8
	39,0	1	8,3	9,1	90,9
	41,0	1	8,3	9,1	100,0
Total		11	91,7	100,0	
Perdidos	Sistema	1	8,3		
Total		12	100,0		

Glucemia mmol/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	3,10	1	8,3	8,3	8,3
	3,40	1	8,3	8,3	16,7
	3,60	1	8,3	8,3	25,0
	4,00	1	8,3	8,3	33,3
	4,30	2	16,7	16,7	50,0
	4,40	1	8,3	8,3	58,3
	4,50	1	8,3	8,3	66,7
	4,80	1	8,3	8,3	75,0
	5,10	1	8,3	8,3	83,3
	5,40	1	8,3	8,3	91,7
	9,70	1	8,3	8,3	100,0
	Total		12	100,0	100,0

Creatinina $\mu\text{m/L}$					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	34,0	1	8,3	9,1	9,1
	40,0	1	8,3	9,1	18,2
	43,0	1	8,3	9,1	27,3
	45,0	1	8,3	9,1	36,4
	46,0	1	8,3	9,1	45,5
	51,0	1	8,3	9,1	54,5
	56,0	1	8,3	9,1	63,6
	60,0	1	8,3	9,1	72,7
	67,0	1	8,3	9,1	81,8
	68,0	1	8,3	9,1	90,9
	90,0	1	8,3	9,1	100,0
	Total	11	91,7	100,0	
Perdidos	Sistema	1	8,3		
Total		12	100,0		

Colesterol mmol/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	1,9	1	8,3	8,3	8,3
	2,8	3	25,0	25,0	33,3
	2,9	1	8,3	8,3	41,7
	3,2	1	8,3	8,3	50,0
	3,5	1	8,3	8,3	58,3
	3,6	1	8,3	8,3	66,7
	3,9	1	8,3	8,3	75,0
	4,4	1	8,3	8,3	83,3
	4,8	1	8,3	8,3	91,7
	4,9	1	8,3	8,3	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Triglicéridos mmol/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	0,70	1	8,3	11,1	11,1
	0,80	1	8,3	11,1	22,2
	0,90	2	16,7	22,2	44,4
	1,00	3	25,0	33,3	77,8
	1,20	1	8,3	11,1	88,9
	1,40	1	8,3	11,1	100,0
	Total	9	75,0	100,0	
Perdidos	Sistema	3	25,0		
Total		12	100,0		

Acido Úrico mmol/L					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores Válidos	126,0	1	8,3	9,1	9,1
	130,0	1	8,3	9,1	18,2
	131,0	1	8,3	9,1	27,3
	150,0	1	8,3	9,1	36,4
	187,0	1	8,3	9,1	45,5
	198,0	1	8,3	9,1	54,5
	216,0	1	8,3	9,1	63,6
	225,0	1	8,3	9,1	72,7
	240,0	1	8,3	9,1	81,8
	250,0	1	8,3	9,1	90,9
	252,0	1	8,3	9,1	100,0
		Total	11	91,7	100,0
Perdidos	Sistema	1	8,3		
Total		12	100,0		

Anexo 25. Tabla 56: Inmunoglobulinas en casos de 3 a 11 años, según subgrupos de edad con valores de referencia publicados

Grupo de 3 a 5 años

Resúmenes de casos						
Condición	Caso			IgG mg/dL	IgM mg/dL	IgA mg/dL
		1			853	144
		2		803	66	64
		3		1420	124	73
		4		1164	111	43
		5		1061	172	47
		Total	N	5	5	5
	Total	N		5	5	5

Estadísticos						
				IgG mg/dL	IgM mg/dL	IgA mg/dL
N	Válidos			5	5	5
	Perdidos			0	0	0
Media				1060,20	123,40	54,00
Desv. típ.				249,65	39,48	13,71
Mínimo				803	66	43
Máximo				1420	172	73
Valor de referencia				500-1300 mg/dl	40-180 mg/dl	48-345 mg/dl

Ig E de 3 a 5 años

Resúmenes de casos				
Condición	Caso			IgE UI/ml
		1		
		2		17,79
		3		201,00
		4		201,00
		5		201,00
		Total	N	5
	Total	N		5

Estadísticos		
IgE ul/ml		
N	Válidos	5
	Perdidos	0
Media		164,35
Desv. típ.		81,93
Mínimo		17,79
Máximo		201,00
Valor de referencia		60 UI/ml

Grupo de 6 a 9 años

Resúmenes de casos						
Condición	Caso			IgG mg/dL	IgM mg/dL	IgA mg/dL
		1			2310	10
		2		1240	130	220
		3		1210	132	191
		Total	N	3	3	3
	Total	N		3	3	3
Estadísticos						
				IgG mg/dL	IgM mg/dL	IgA mg/dL
N	Válidos			3	3	3
	Perdidos			0	0	0
Media				1586,67	90,67	137,00
Desv. típ.				626,60	69,86	119,52
Mínimo				1210	10	0
Máximo				2310	132	220
Valor de referencia				600-1300 mg/dl	40-160 mg/dl	41-297 mg/dl

Ig E de 6 a 9 años

Resúmenes de casos				
Condición	Caso			IgE UI/mL
		1		
		2		201,00
		3		201,00
		Total	N	3
	Total	N		3

Estadísticos		
IgE ul/ml		
N	Válidos	3
	Perdidos	0
Media		157,18
Desv. típ.		75,89
Mínimo		69,55
Máximo		201,00
Valor de referencia		90 UI/ml

Grupo de 10 a 11 años

Resúmenes de casos						
Condición	Caso			IgG mg/dL	IgM mg/dL	IgA mg/dL
		1			1180	120
		2		1487	107	299
		3		1337	71	85
		4		1846	255	288
		Total	N	4	4	4
	Total	N		4	4	4

Estadísticos						
				IgG mg/dL	IgM mg/dL	IgA mg/dL
N	Válidos			4	4	4
	Perdidos			0	0	0
Media				1462,50	138,25	189,00
Desv. típ.				284,73	80,54	120,75
Mínimo				1180	71	84
Máximo				1846	255	299
Valor de referencia				700-1400 mg/dl	40-150 mg/dl	44-395 mg/dl

Ig E de 10 a 11 años

Resúmenes de casos			
Condición	Caso		IgE UI/mL
		1	201,00
		2	201,00
		3	88,01
		4	201,00
		Total	N
	Total	N	4

a. Limitado a los primeros 100 casos.

Estadísticos		
IgE ul/ml		
N	Válidos	4
	Perdidos	0
Media		172,75
Desv. típ.		56,49
Mínimo		88,01
Máximo		201,00
Valor de referencia		200 UI/mL

Desv tip: Desviación típica

Anexo 26.Tabla 57: Correlaciones entre diferentes grupos de variables que resultaron de interés en el estudio.

Correlación	Variable	Variable	N	Tau Kendal	r- Pearson	Rho-Spearman	Signif p
Variables ordinales o nominales.	Colesterol	C4	46	0,425			0,003
	Triglicéridos	C4	43	0,391			0,010
	Calcio	C3	35	0,379			0,020
	Glucemia	IgA	96	0,203			0,037
	Colesterol	IgM	90	0,282			0,006
Variables paramétricas	Segmentados	Globulinas	98		-0,233		0,021
Variables no paramétricas	INL	C3	45			0,399	0,007
	Creatinina	IgG	84			-0,248	0,023
	HTO	IgG	100			-0,277	0,005
	IgG	C3	45			0,486	0,001
	C.A.E	Triglicéridos	73			0,321	0,006

Los datos se presentan en números totales; Correlación entre variables de diferentes categorías, Significación: $p < 0,05$; INL: Índice Neutrofilo/Linfocito, HTO: Hematócrito, C.A.E: Conteo Absoluto de eosinofilos, Alt.ováricas: Alteraciones ováricas; Signif: Significación.