

ARTÍCULO ORIGINAL

Agregación familiar verdadera de la forunculosis recidivante en familias procedentes de la Provincia de Villa Clara

True familial aggregation of recurrent furunculosis in families from the Province of Villa Clara

Vicente José Hernández Moreno^{1*} , Manuela Herrera Martínez¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Unidad de Investigaciones Biomédicas, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Vicente José Hernández Moreno. vicenteinmuno@gmail.com

Recibido: 17/10/2023 - Aprobado: 09/12/2023

RESUMEN

Introducción: la forunculosis recidivante consiste en la aparición secuencial de varios furúnculos en el paciente en un período de meses o años. La mayoría de los casos son atribuibles a *Staphylococcus aureus*.

Objetivo: identificar la susceptibilidad de base genética en individuos afectados por forunculosis recidivante según la agregación familiar verdadera de la enfermedad en un grupo de familias con individuos afectados.

Métodos: mediante un estudio analítico transversal reconstruida a través de un diseño de estrategia familiar se analizó la información obtenida de 132 enfermos de tres a 74 años y 43 adultos sanos sin antecedente personal de forunculosis en cinco municipios de la Provincia de Villa Clara entre 2019 y 2022. La agregación familiar se estableció mediante dos criterios diferentes. Las variables fueron analizadas acordes con su naturaleza y los objetivos del estudio.

Resultados: se identificó la agregación familiar verdadera para ambos criterios, tanto para la totalidad de los parientes como para los grados de parentesco específico, así como el riesgo de forunculosis que poseen los parientes consanguíneos de las personas enfermas.

Conclusiones: la existencia de otros familiares con la enfermedad subyace en la susceptibilidad a la forunculosis recidivante en los individuos estudiados.

Palabras clave: forunculosis recidivante; *Staphylococcus aureus*; agregación familiar

ABSTRACT

Introduction: recurrent furunculosis consists of the sequential appearance of several boils in the patient over a period of months or years. Most cases are attributable to *Staphylococcus aureus*.

Objective: to identify genetic susceptibility in individuals affected by recurrent furunculosis according to the true familial aggregation of the disease in a group of families with affected individuals.

Methods: through an analytical study of a cross-sectional reconstructed through a family strategy design, the information obtained from 132 patients aged three to 74 years and 43 healthy adults with no personal history of furunculosis in five municipalities of the Province of Villa Clara was analyzed. 2019 and 2022. Family aggregation was established using two different criteria. The variables were analyzed in accordance with their nature and the objectives of the study.

Results: true family aggregation was identified for both criteria, both for all relatives and for specific degrees of relationship, as well as the risk of furunculosis possessed by blood relatives of sick people.

Conclusions: the existence of other family members with the disease underlies the susceptibility to recurrent furunculosis in the individuals studied.

Key words: recurrent furunculosis; *Staphylococcus aureus*; familial aggregation

INTRODUCCIÓN

En el desarrollo de la forunculosis recidivante se han considerado múltiples factores de riesgo, entre los que se encuentran factores genéticos como los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR3 (del inglés Human Leucocyte Antigens) que predisponen a la portación nasal de *Staphylococcus aureus* -*S. aureus*-,⁽¹⁾ los polimorfismos genéticos en genes de receptores de glucocorticoides humanos y los receptores de interleucina-4 (IL-4) (genotipo C524T)⁽²⁾ y de IL-6.⁽³⁾

En muchos adultos jóvenes con forunculosis recidivante no se detecta la presencia de factores ambientales 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.⁽⁴⁾

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 esas 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 que 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, las que tienen una fuerte influencia epigenética.^(5,6)

Bajo esta perspectiva se desarrolló una investigación (algunos de sus resultados se divulgan en esta publicación) con el objetivo de identificar la susceptibilidad de base genética en individuos afectados por forunculosis recidivante según la agregación familiar verdadera de la enfermedad en un

grupo de familias con individuos afectados procedentes de cinco municipios de la Provincia de Villa Clara.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal con el empleo de un diseño de estrategia familiar correspondiente al campo de la epidemiología genética. Se analizó la información obtenida a través de las genealogías para identificar evidencias de susceptibilidad genética y se empleó, específicamente, el análisis de la agregación familiar verdadera.

A través de la obtención del árbol genealógico de la familia conformaron las cohortes de todos los familiares de los integrantes, lo que permitió considerar diferentes antecedentes genéticos y establecer agregación familiar verdadera para la totalidad de los parientes, por grado de parentesco y para parientes específicos.

Los árboles genealógicos fueron realizados hasta la cuarta generación por la metodología de la Escuela francesa, de uso común en Cuba para dos grupos.⁽⁷⁾

Para la reconstrucción de las dos cohortes del primer grupo empleadas en la investigación, los 132 individuos enfermos estudiados se dividieron en dos grupos en base a la edad, debido a que en el grupo de 30 individuos enfermos de tres a 17 años, entre los parientes de primer grado, no se podían incluir hijos y, en los de segundo grado, ni sobrinos ni nietos; en la cohorte de 102 individuos de 18 años y más se incluyeron todos los tipos de parientes específicos. Por la misma razón en la cohorte del segundo grupo, cuando se compara con la cohorte de tres a 17 años, se excluyeron hijos, sobrinos y nietos, mientras se utilizaron la totalidad de los parientes para la comparación con la cohorte de familiares de individuos de 18 años y más.

El análisis de agregación familiar verdadera se llevó a cabo mediante la reconstrucción de dos cohortes. Las cohortes de familiares del primer grupo quedaron constituidas por 2 281 parientes totales en 102 genealogías de 18 años o más y 487 parientes totales en 30 genealogías entre tres y 17 años. Las cohortes de familiares del segundo grupo se conformaron con 1 102 parientes totales en 43 genealogías y 933 parientes empleados para el análisis en el grupo de tres a 17 años, después de excluir los hijos, los sobrinos y los nietos.

Para el cálculo de riesgo por agregación familiar verdadera para tipos específicos de parientes la muestra total del primer grupo fueron 132 individuos, 30 en el grupo entre tres y 17 años y 102 en el grupo de estudio de 18 años y más, respecto a 43 del segundo grupo, y se muestran los resultados para los cinco tipos de parientes específicos que pudieron analizarse tanto en la cohorte de familiares del primer grupo de tres a 17 años, como en la de 18 años y más.

Para el cálculo de riesgo por agregación familiar verdadera para tipos específicos de parientes la muestra total del segundo grupo fueron 132 individuos, 30 en el grupo entre tres y 17 años y 102 en el grupo de estudio de 18 años y más, respecto a 43 del segundo grupo.

Agregación familiar verdadera: variable 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:

Criterio 2: se definió que había agregación familiar si la prevalencia entre los parientes del caso era mayor que la prevalencia entre los parientes del control. Las variables simples empleadas para el cálculo de la agregación familiar verdadera por criterio 2 fueron:

En los grupos de estudio:

- a) Familiar de primer grado afectado (madre, padre, hermano, hijos)
- b) Familiar de segundo grado afectado (tíos, sobrinos, abuelos, nietos, medios hermanos)
- c) Familiar de tercer grado afectado (primos)
- d) Total de familiares de cualquier grado afectados
- e) Parientes totales por grado de parentesco
- f) Parientes totales

Criterio 3: se definió que había agregación familiar si dentro de los familiares del segundo grupo la prevalencia entre parientes de primer grado era mayor que la prevalencia entre parientes de segundo y tercer grados de conjunto.

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

En el segundo grupo de estudio:

- a) Familiar de primer grado afectado
- b) Total de familiares de primer grado afectados o no
- c) Familiar de segundo y tercer grado afectados
- d) Total de familiares de segundo y tercer grados afectados o no.

La evaluación de riesgo por agregación familiar en la forunculosis recidivante por tipos específicos de parientes se hizo de la siguiente forma: se construyeron tablas de contingencia de 2x21, se analizaron por separado el grupo de estudio entre tres y 17 años y el grupo de 18 años y más y se hicieron evaluaciones de riesgo por separado para la existencia exclusiva de antecedente genético de los siguientes parientes, sin considerar el sexo: progenitores, hermanos, tíos, abuelos y primos afectados (ubicados en la celda Si); de no existir estos antecedentes los valores fueron ubicados en la celda No. Se procedió de igual forma para las celdas correspondientes a los controles.

Se estudió la agregación familiar mediante los criterios 2 y 3 para dos situaciones: se consideró la totalidad de parientes y para familiares por grado de parentesco en general se realizaron agrupaciones para parientes de primero, segundo y tercer grados, de la forma establecida, por el por ciento de genes en común entre parientes.⁽⁸⁾

Se determinó la proporción de parientes afectados para parientes totales y por grado de parentesco y compararon mediante la prueba de hipótesis de homogeneidad de Chi cuadrado.

Para analizar el riesgo por agregación familiar para forunculosis recidivante se hizo el análisis para cinco tipos de parientes específicos. Se emplearon tablas de contingencia bivariadas, calculó la significación mediante el estadígrafo de Chi cuadrado de la prueba de independencia. Cuando existieron diferencias significativas se calculó la razón de productos cruzados (OR, del inglés *Odds Ratio*) y el intervalo de confianza al 95%. La fuerza de la asociación se evaluó mediante la V de Cramer.

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

Se solicitó el consentimiento informado, por escrito, de los adultos participantes o de los padres de los niños incluidos.

RESULTADOS

La Tabla 1 resume la agregación familiar por los criterios 2 y 3 de la agregación familiar en la cohorte del grupo de estudio entre tres y 17 años. Al analizar el criterio 2 se comprueba que, entre los 487 familiares de cualquier grado del primer grupo entre tres y 17 años, hubo 77 enfermos (15,8% de prevalencia), respecto a 3,10% entre los familiares del segundo grupo ($p=0,000$). Este resultado también se observó para parientes de primero, segundo y tercer grados por separado, lo que evidencia que hubo agregación familiar por el criterio 2.

Al analizar el criterio 3 también se comprobó que existe agregación familiar porque, dentro del primer grupo, la prevalencia entre parientes de primer grado fue de 40% respecto a 10,7% entre los familiares de segundo y tercer grados de conjunto, diferencias significativas.

Tabla 1. Agregación familiar en la cohorte del grupo de estudio entre tres y 17 años

Grado de parentesco	Criterio 2						P*
	Primer grupo			Segundo grupo			
	Enfermo	Total	%	Enfermo	Total	%	
I Grado	34	85	40,00	16	180	8,88	0,000
II Grado	33	225	14,67	9	291	3,09	0,000
III Grado	10	177	5,65	4	462	0,86	0,000
Total de parientes	77	487	15,81	29	933	3,10	0,000

Grado de parentesco	Criterio 3						P*
	Primer grupo			Segundo grupo			
	Enfermo	Total	%	Enfermo	Total	%	
I Grado	34	85	40,0	nc	nc	nc	0,000
II Grado+	43	402	10,7	nc	nc	nc	
III Grado							

I, II y III Grados: primer, segundo y tercer grados de consanguinidad; nc: no corresponde

*Significación estadística de la prueba de homogeneidad de Chi cuadrado

Los datos se presentan en totales y por cientos; significación $p \leq 0,05$

Fuente: Base de datos de las genealogías de las familias

En la tabla 2, al analizar el criterio 2 en la muestra de individuos de 18 años y más se comprueba, para la totalidad de parientes, que la prevalencia entre 2 281 familiares de cualquier grado de los adultos fue de 178 enfermos (7,80% de prevalencia), respecto a 4,45% entre los familiares ($p=0,000$); lo mismo se observó para parientes de primer y tercer grados, por separado. No hubo diferencias en el comportamiento de los parientes de segundo grado. Este resultado muestra agregación familiar mediante el empleo del criterio 2 para la totalidad de los parientes y para parientes de primer y tercer grados.

Al analizar el criterio 3 también se constató agregación familiar se comprobó que dentro de los familiares del primer grupo la prevalencia entre parientes de primer grado fue de 22,6% y los familiares de segundo y tercer grados, de conjunto, tuvieron una frecuencia de 4,46%, diferencias que resultaron significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Agregación familiar en la cohorte del grupo de estudio de 18 años y más

Grado de parentesco	Criterio 2						p*
	Primer grupo			Segundo grupo			
	Enfermo	Total	%	Enfermo	Total	%	
I Grado	95	420	22,61	27	210	12,86	0,003
II Grado	55	988	5,57	18	430	4,19	0,298
III Grado	28	873	3,21	4	462	0,87	0,007
Total de parientes	178	2 281	7,80	49	1 102	4,45	0,000

Grado de parentesco	Criterio 3						p*
	Primer grupo			Segundo grupo			
	Enfermo	Total	%	Enfermo	Total	%	
I Grado	95	420	22,6	nc	nc	nc	0,000
II Grado+	83	1 861	4,46	nc	nc	nc	
III Grado							

I, II y III Grados: primer, segundo y tercer grados de consanguinidad; nc: no corresponde
 *Significación estadística de la prueba de homogeneidad de Chi cuadrado
 Los datos se presentan en totales y por cientos; significación $p \leq 0,05$
 Fuente: Base de datos de las genealogías de las familias

En la cohorte de los familiares del primer grupo entre tres y 17 años (Tabla 3) se evidencia la existencia de riesgo por agregación familiar debido a la existencia de progenitores enfermos (OR=5,82), tíos (OR=5,50), abuelos (OR=10,0) y hermanos (OR=4,18), mientras que no fue comprobable mediante el comportamiento genealógico de los primos (OR=2,89).

Tabla 3. Riesgos por agregación familiar mediante análisis de parientes específicos en la cohorte del grupo de estudio entre tres y 17 años

Agregación familiar	Primer grupo n=30		Segundo grupo n=43		Prueba de independencia Chi cuadrado (Prueba de Fisher)		OR (IC)	V Cramer
	n	%	n	%	valor	p		
	Progenitores	20	66,70	11	25,60	12,209		
Hermanos	9	30,00	4	9,30	5,172	0,023	4,2 (1,15-15,20)	0,02
Tíos	11	36,70	4	9,30	7,817	0,005	5,5 (1,54-19,58)	0,33
Abuelos	10	33,33	2	4,80	10,286	0,001	10,0 (1,99-50,04)	0,38
Primos	7	23,33	4	9,30	0,182 ^F	0,102	2,9 (0,76-10,96)	0,19

p: significación estadística; OR: Odd Ration; IC: intervalo de confianza
 Los datos se presentan en totales y por cientos
 Fuente: Base de datos de las genealogías de las familias

En la cohorte de los familiares del primer grupo de 18 años y más (Tabla 4) existe riesgo por agregación familiar; este resultó significativo por la presencia de hermanos enfermos (OR=3,17), pero no fue comprobable mediante el comportamiento genealógico de los progenitores (OR=1,66), tíos (OR=2,04), abuelos (OR=2,17) y primos (OR=1,77).

Tabla 4. Riesgos por agregación familiar mediante análisis de parientes específicos en la cohorte del grupo de estudio de 18 años y más

Agregación familiar	Primer grupo n=102		Segundo grupo n=43		Prueba de Independencia Chi cuadrado (prueba de Fisher)		OR (IC)	V Cramer
	n	%	n	%	Valor	p		
Progenitores	37	36,30	11	25,60	1,562	0,211	1,66 (0,74-3,66)	0,104
Hermanos	25	24,50	4	9,30	4,372	0,037	3,17 (1,02-9,73)	0,037
Tíos	18	17,64	4	9,30	1,517	0,218	2,04 (0,64-6,42)	0,103
Abuelos	10	9,80	2	4,70	0,510 ^F	0,262	2,17 (0,45-10,37)	0,083
Primos	16	15,70	4	9,30	0,945	0,331	1,77 (0,55-5,64)	0,081

p: significación estadística; OR: Odd Ration; IC: intervalo de confianza

Los datos se presentan en totales y por cientos

Fuente: Base de datos de las genealogías de las familias

DISCUSIÓN

Las enfermedades multifactoriales tienen un componente hereditario complejo con influencia de fenómenos ambientales, no siguen los patrones clásicos de herencia y 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, porque individuos de la misma familia comparten hábitos y estilos de vida que implican otros factores de riesgo no genéticos.⁽⁸⁾

La agregación familiar se demostró para los parientes de primer, segundo y tercer grados de acuerdo con lo que se establece por el criterio 2 en la cohorte de casos entre tres y 17 años; este es un resultado esperado porque los parientes de primer grado (padre, madre y hermanos) comparten el 50% de la información genética. Los de segundo grado (tíos, sobrinos, y abuelos) el 25% y los de tercer grado (primos) comparten el 12,5%.⁽⁸⁾ Se observaron diferencias en el comportamiento de las cohortes porque la de familiares de individuos de 18 años y más no mostró agregación familiar para parientes de segundo grado, para el resto de los parientes se comportó semejante a los casos entre tres y 17 años. En opinión de los autores no se puede descartar que la información genealógica resulte más cercana en la cohorte de los casos entre tres y 17 años que en la de los pacientes de 18 años y más y tampoco que se le de el mismo nivel de importancia a la información genealógica aportada por los familiares en la entrevista, a pesar de los controles tenidos en cuenta para evitar los sesgos.

Se demostró agregación familiar entre los familiares de los casos de acuerdo con lo establecido en el criterio 3 para ambas cohortes.

Al explicar las posibles causas de la agregación familiar verdadera encontrada hay que referirse a los informes de varios polimorfismos de los genes que determinan el reconocimiento de patógenos, las proteínas solubles como la MBL,⁽⁹⁾ los receptores que provocan endocitosis (receptores para FcR- γ)⁽¹⁰⁾ y los receptores que provocan señales intracelulares TLRs.^(11,12)

De la misma forma se han descrito varios polimorfismos de diferentes interleukinas (IL-1, IL-6 y IL-10) asociados a la infección y a su evolución tórpida en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas.^(3,13,14,15)

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 se correlaciona con protección contra la persistencia bacteriana y bajos niveles del IL-10, en el que los heterocigotos tienen más posibilidades que los homocigotos de resolver la bacteriemia.⁽¹⁶⁾

La aparición de la enfermedad dentro de las familias tendría entonces dos direcciones: primero, las de los miembros de la familia que comparten genes ancestrales comunes en los que pueden estar incluidos genes de susceptibilidad o resistencia a la infección por *S. aureus* y, por tanto, tener un comportamiento diferencial en base a la constitución genética en un ambiente específico, y segundo, el patrón seguido por los miembros legales de la familia en los que la presentación obedece a contagio ambiental.

Al analizar los resultados del estudio de riesgo por agregación familiar en la cohorte de individuos entre tres y 17 años el riesgo resultante de la medición de la agregación familiar solo por la existencia de algún tipo específico de pariente de primer grado enfermo (progenitores o hermanos) entre todas las genealogías de casos respecto a la existencia de estos mismos parientes enfermos entre todas las genealogías de controles arrojó la existencia de riesgo, al igual que cuando se analizó el comportamiento de la agregación familiar mediante tíos o abuelos (parientes de segundo grado). Este es un resultado esperado para una enfermedad multifactorial debido a que el porcentaje de genes comunes del mismo origen ancestral que deben compartir parientes de primer y segundo grados y también sería más probable encontrar, como se observó en los resultados, que este riesgo no se confirmó cuando se analizó el comportamiento de la frecuencia de primos enfermos entre casos y controles.

Sin embargo, teniendo en cuenta que la forunculosis recidivante es una enfermedad infecciosa, y por tanto presumiblemente ambiental, este resultado es realmente novedoso; no obstante, se han encontrado diversas evidencias de la participación de genes en la susceptibilidad o la resistencia a las infecciones humanas.

En la literatura revisada se informan polimorfismos genéticos que determinan predisposición para las infecciones por *S. aureus*. La mutación en el gen *STAT3* afecta la diferenciación de los linfocitos Th17 CD4.⁽¹⁷⁾

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))⁽¹⁸⁾ y la haploinsuficiencia para el gen de OTULIN en el cromosoma 5⁽¹⁹⁾ son mutaciones que predisponen a tener infecciones por *S. aureus*. El gen de 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. Cuando ambas copias del gen están alteradas las rutas de activación de la inflamación están anormalmente activas, lo que deriva en una enfermedad conocida como otulipenia. 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*.⁽¹⁹⁾

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 inflammasoma (NLRP3) en los macrófagos y los neutrófilos es la llave del aclaramiento de *S. aureus* a nivel cutáneo. Los polimorfismos encontrados en este receptor (Q705K/C10X) pueden disminuir la apoptosis de neutrófilos, lo que lleva a la disminución del aclaramiento intracelular. Además, el polimorfismo (29940G>C SNPs) detectado en sepsis clínica ha demostrado que deprime la respuesta de citocinas inflamatorias, lo que protege de pobre evolución clínica de la enfermedad.⁽²⁰⁾

A partir de los resultados de estudios experimentales que demostraron asociación del cromosoma 8 murino con la susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus* se encontró 11 genes candidatos que se expresan de manera significativa en humanos infectados, cuatro con alta frecuencia de expresión en neutrófilos retados por antígenos bacterianos (Ier2, Crif1, Cd97 y Lyl1) y dos (Cd97 y Crif1) que juegan un importante papel en las defensas contra *S. aureus*.⁽²¹⁾

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, en la que 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, más bien, la idea es que 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 puede estar regulado por mecanismos epigenéticos.^(6,22)

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.⁽²³⁾

Este mestizaje, aunque se plantea como responsable de que en algunos estudios de polimorfismos no se encuentre la asociación informada en otras latitudes, más recientemente se emplea con éxito a través de una técnica denominada mapeo de mezcla que permite encontrar con más rapidez asociaciones de interés.⁽²⁴⁾

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 las mismas enfermedades debido a algún mecanismo compartido subyacente. Una

amplia gama de enfermedades se han analizado previamente con métodos de agregación familiar: el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y, recientemente, las enfermedades autoinmunes y el insomnio.⁽²⁵⁾

En relación con las infecciones, y específicamente las producidas por *S. aureus*, es un análisis novedoso no realizado antes en este contexto y relativamente poco abordado en la literatura internacional. En 2016 se realizó un estudio en Dinamarca⁽²⁶⁾ para evaluar la agregación familiar en la susceptibilidad a *S. aureus*, pero solo se evaluaron parientes de primer grado y se utilizó el criterio 1 de agregación familiar, en el que se efectuó un análisis de la incidencia observada entre padres y hermanos de individuos que, según el Registro Nacional, habían estado hospitalizados por una infección grave producida por esta bacteria. Con respecto a la incidencia esperada en base a la incidencia poblacional encontraron mayor riesgo que para la población no expuesta a ese antecedente, así como que el riesgo era mayor cuando el enfermo era un hermano, resultado que concuerda con este estudio, en el que solo se demostró riesgo por agregación familiar en la cohorte de adultos cuando se evaluó para parientes aislados en el caso de los hermanos enfermos, no así para los familiares del grupo de estudio de tres a 17 años, en el que se mostró riesgo por agregación familiar para varios tipos de parientes. Los resultados encontrados constituyen un aporte a los esfuerzos por demostrar una contribución de base genética a la variabilidad fenotípica total en las infecciones cutáneas recidivantes producidas por *S. aureus*.

CONCLUSIONES

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 de agregación familiar de forunculosis como factor de riesgo, muestra el lugar de la herencia en la susceptibilidad o la resistencia a esta infección en individuos con lazos consanguíneos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLorenze GN, Nelson CL, Scott WK, Andrew SA, Ray GT, Tsai AL, 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 [citado 04/09/2023];213(5):816-823. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747615/>. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv483>
2. Deramaud TB, 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 24/08/2023];45(6):1927-1941. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169961/>. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4563>
3. Chokas AL, Trivedi CM, Lu MM, Tucker PW, Li S, Epstein JA, et al. Foxp1/2/4-NuRD interactions regulate gene expression and epithelial injury response in the lung via regulation of interleukin-6. *J Biol Chem* [Internet]. 2010 [citado 15/06/2023];285(17):13304-13. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857082/>.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m109.088468>
4. Bustamante Odriozola J, Pérez Martín A, San Miguel Martín N, Martínez Revuelta D, Villar Ramos J, Maamar El Asrie M, et al. Antrax o forunculosis por *Staphylococcus aureus*: abordaje de las infecciones de partes blandas desde atención primaria. Med Gen Fam [Internet]. 2019 [citado 25/05/2023];8(4):181-183. Disponible en: https://mgyf.org/wp-content/uploads/2019/11/MGYF2019_046.pdf.
<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2019.046>
 5. Bermúdez Garcell AJ, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Sánchez Sánchez RJ, Sigcho Romero CR. Mecanismos básicos de la epigenética. CCM [Internet]. 2020 [citado 15/06/2023];24(1):301-320. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v24n1/1560-4381-ccm-24-01-301.pdf>
 6. Soreide K. Impact of Microbial Infection on the Human Epigenome and Carcinogenesis. En: Handbook of Epigenetics the New Molecular and Medical Genetics [Internet]. Birmingham: Elsevier; 2011 [citado 15/06/2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123757098/handbook-of-epigenetics#book-info>. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375709-8.00029-0>
 7. Genetic Alliance, el consorcio de la región de Nueva York y el Atlántico Medio de servicios genéticos y detección sistemática neonatal. Cómo entender la genética: una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio [Internet]. Washington: Genetic Alliance; 2009 [citado 15/06/2023]. Disponible en: <https://geneticalliance.org/pdf/publications/PacientesyGuiadeProfesionalesdelaalud.pdf>
 8. Lardoeyt Ferrer R, Taboada Lugo N, Vázquez Sánchez V, Marcheco Teruel B, Rojas Betancourt I, Herrera Martínez M, et al. Fundamentos de Genética Médica Poblacional. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. p. 366.
 9. Dorman T, Faraday N. Do gene variants really explain the heterogeneous outcomes in sepsis? Crit Care Med [Internet]. 2001 [citado 07/06/2023];29(3):684-5 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11379541/>. <https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00048>
 10. Rasca A, Repp R, Westerdaal NA, Kalden JR, van de Winkel JG. Clinical relevance of Fc gamma receptor polymorphisms. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1997 [citado 07/06/2023];815:282-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186665/>. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb52070.x>
 11. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock. Arch Intern Med [Internet]. 2002 [citado 07/06/2023];162(9):1028-32. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/211411>.
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.9.1028>
 12. 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 07/06/2023];68(11):6398-6401. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/iai.68.11.6398-6401.2000>. <https://doi.org/10.1128/iai.68.11.6398-6401.2000>
 13. Ma P, Chen D, Pan J, Du B. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. Crit Care Med [Internet]. 2002 [citado 07/06/2023];30(5):1046-1050. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006801/>. <https://doi.org/10.1097/00003246-200205000-00015>

14. Hu P, Chen Y, Pang J, Chen X. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis. *Innate Immun* [Internet]. 2019 [citado 07/06/2023];25(8):465-472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900662/>. <https://doi.org/10.1177/1753425919872818>
15. Jiménez-Sousa MA, Liu P, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Almansa R, Gómez-Sánchez 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 07/06/2023];8:2698. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807421/>. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20766-7>
16. Mba Medie F, Sharma-Kuinkel BK, Ruffin F, Chan LC, Rossetti M, Chang YL, et al. Genetic variation of DNA methyltransferase-3A contributes to protection against persistent MRSA bacteremia in patients. *PNAS* [Internet]. 2019 [citado 07/06/2023];116(40):20087-20096. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.1909849116>
17. Yeaman MR, Filler SG, Schmidt CS, Ibrahim AS, Edwards JE, Hennessey JP Jr. Applying convergent immunity to innovative vaccines targeting *Staphylococcus aureus*. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [citado 25/05/2023];5:463. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176462/>. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00463>
18. Flores R, Villarroel JL, Valenzuela F. Enfrentamiento de las infecciones de piel en el adulto. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. 2021 [citado 25/05/2023];32(4):429-441. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfrentamiento-infecciones-piel-el-adulto-S0716864021000754>. <https://orcid.org/10.1016/j.rmclc.2021.06.004>
19. 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 15/07/2023];376(6599):eabm6380. Disponible en: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abm6380>. <https://doi.org/10.1126/science.abm6380>
20. Wong Fok Lung T, Chan LC, Prince A, Yeaman MR, Archer NK, Aman MJ, 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 04/09/2023];12:1060810. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9831658/>. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.106081>
21. Yan Q, Ahn SH, MbaMedie F, 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 04/09/2023];12(6):e0179033. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464679/>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179033>
22. 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 25/05/2023];82(4):266-273. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972019000400005. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3648>
23. Hidalgo PC. Consideraciones sobre la constitución genética de la población cubana. *Rev Española Antropol Biol* [Internet]. 1998 [citado 15/06/2023];19:5-20. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8157918>

24. 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 25/05/2023];18(2):95-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435963/>. <https://doi.org/10.1038/gene.2017.6>
25. Weichenberger CX, Rainer J, PattaroC, PramstallerPP, Domingues FS. Comparative assessment of different familial aggregation methods in the context of large and unstructured pedigrees. Bioinformatics [Internet]. 2019 [citado 15/06/2023];35(1):69-76. Disponible en: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/35/1/69/5053313>. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty541>
26. Oestergaard LB, Christiansen MN, Schmiegelow MD, Skov RL, Anderson PS, Torp-Petersen C, et al. Familial Clustering of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in First-Degree Relatives: A Danish Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med [Internet]. 2016 [citado 24/08/2023];165(6):390-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27379577/>. <https://doi.org/10.7326/m15-2762>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

VJHM: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, visualización, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

MHM: análisis formal, redacción (revisión y edición).