

Medicent Electrón. 2022 jul.-sept.;26(3)

Artículo Original

Comportamiento de la IgE y las subclases de IgG en las infecciones por *Staphylococcus aureus*

Manifestation of IgE and IgG subclasses in *Staphylococcus aureus* infections

Vicente J. Hernández Moreno^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7249-9398>

José A. Rodríguez Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0002-2823-3733>

Carmen de las Mercedes Rodríguez Vera³ <https://orcid.org/0000-0003-0411-2774>

Manuela Herrera Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6556-2771>

Oliver Pérez Martín⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6047-3764>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba

²Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba

³Sectorial Municipal de Salud. Cifuentes, Villa Clara. Cuba

⁴Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas «Victoria de Girón». La Habana. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: vicente@infomd.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*, se presentan con alta frecuencia en la comunidad. La forma superficial de esta es la foliculitis. Una extensión hacia el tejido subcutáneo da como resultado la formación de una

583

lesión supurativa local llamada forúnculo. Aproximadamente el 20 % de los pacientes con forúnculo presentan una o más recidivas durante el año siguiente, y cierto número presenta forunculosis recidivante crónica durante meses o años.

Objetivo: Conocer el comportamiento de los niveles de IgE y las subclases de IgG expresadas en pacientes y controles, para inferir el patrón de la respuesta inmune a la infección.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo donde se determinaron las subclases de inmunoglobulina G (IgG) y los niveles de inmunoglobulina E (IgE) en suero de 25 enfermos con lesiones cutáneas por *Staphylococcus aureus*, y 25 controles sanos, provenientes del banco de sangre. Se elaboró un antígeno (Bacterina de *Staphylococcus aureus*) y en su enfrentamiento se procedió con la metodología de normalización y validación de ensayos inmunoenzimáticos para cuantificar IgG humana. Los resultados se expresaron en densidades ópticas y gráficamente como la relación matemática (IgG1/3) para Th1 e (IgE/IgG4) para Th2, en el suero de los pacientes.

Resultados: Se obtuvo respuesta IgG1 e IgG4 en pacientes y controles y respuesta IgE anti *Staphylococcus aureus* en pacientes.

Conclusiones: Como *Staphylococcus aureus* es flora normal de la piel, los controles ya han tenido contacto con él, lo que provoca el desarrollo de respuesta Th1 (IgG1) y anticuerpos bloqueadores (IgG4). Contrariamente, los enfermos desarrollan respuesta Th2 (IgE) y la infección.

DeCS: forunculosis/inmunología ; inmunoglobulina G.

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus aureus* skin infections occur with high frequency in the community. Folliculitis is its superficial form. An extension into the subcutaneous tissue results in the formation of a local suppurative lesion known as a furunculosis. Approximately 20% of patients with a furuncle have one or more recurrences over the next year, and a certain number have chronic relapsing furunculosis for months or years.

584



Objective: to know the manifestation of IgE levels and IgG subclasses expressed in patients and controls, to infer the pattern of the immune response to infection.

Methods: we conducted a prospective study where immunoglobulin G (IgG) subclasses and immunoglobulin E (IgE) levels were determined in serum of 25 ill patients with *Staphylococcus aureus* skin lesions, and 25 healthy controls, from the blood bank. An antigen (*Staphylococcus aureus* bacterin) was elaborated and in its confrontation, the normalization and validation methodology of immunoenzymatic assays to quantify human IgG was carried out. The results were expressed in optical densities and graphically as the mathematical ratio (IgG1/3) for Th1 and (IgE/IgG4) for Th2, in the serum of the patients.

Results: IgG1 and IgG4 responses were obtained in patients and controls, and anti-*Staphylococcus aureus* IgE responses in patients.

Conclusions: the controls have already had contact with *Staphylococcus aureus*, as it is normal flora of the skin, which causes the development of Th1 response (IgG1) and antibodies blockers (IgG4). On the contrary, ill patients develop a Th2 response (IgE) and the infection.

MeSH: furunculosis/immunology; immunoglobulin G.

Recibido: 11/2/2021

Aprobado: 17/03/2022

INTRODUCCIÓN

Los estafilococos son responsables de más del 80 % de las enfermedades supurativas que se encuentran en la práctica médica, provocan la mayoría de las infecciones de la piel, pero pueden invadir y producir infecciones severas en cualquier otra parte del cuerpo. Se encuentran entre las bacterias patógenas más versátiles y exitosas; aunque se han introducido numerosos antibióticos anti-



estafilocócicos, el control de las infecciones continúa siendo un importante problema médico, debido al rápido desarrollo de resistencia a los antibióticos.^(1,2)

La infección de la piel por estafilococo es la más común de todas las infecciones bacterianas en el hombre. La forma superficial de esta es la foliculitis, en la cual se observa una infección del folículo piloso. Una extensión hacia el tejido subcutáneo da como resultado la formación de una lesión supurativa local llamada forúnculo. Aproximadamente el 20 % de los pacientes con forúnculo presentan una o más recidivas durante el año siguiente y cierto número presenta forunculosis recidivante crónica durante meses o años.⁽¹⁾

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un germen comensal y es comúnmente parte de la flora microbiana normal en fosas nasales, sujeto a mecanismos de tolerancia en estas localizaciones anatómicas no causan ningún tipo de enfermedad aparente.⁽³⁾ No obstante, produce gran número de factores de virulencia como toxinas que pueden contribuir a su patogenicidad, lo cual contribuye a que la respuesta inmunitaria contra este germen sea inadecuada, ya que una infección primaria no protege al individuo contra la reinfección. Las cepas de *Staphylococcus aureus* que tienen cápsula generan anticuerpos protectores, pero estas cepas no son patógenas. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan formas graves de infección tienen bajos niveles de IgG y que los que desarrollan mejor mecanismo de respuesta poseen valores adecuados de este anticuerpo, los pacientes portadores de robustos mecanismos de memoria inmune al *S. aureus* poseen mecanismos de protección a complicaciones serias de la invasión bacteriana.⁽⁴⁾

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; pacientes que sufren de infecciones cutáneas recurrentes severas poseen limitaciones con la expresión y función del receptor de IL-1 (IL-1R), señalización de Toll-like receptor (TLR) (como resultado de diferenciación mielóide primaria de proteína 88 (MYD88) o ambas, la deficiencia de IL-1R-asociado a quinasa 4 (IRAK4) y la depresión de respuesta de células T



cooperadoras 17 (T_H17 cell), que trae como resultado el síndrome de hyper-IgE y su alta predisposición a las infecciones por *S. aureus*.^(2,5)

Los informes de infecciones por *S. aureus* en el mundo se han incrementado; se sospecha que las condiciones que propician las epidemias son multicausales y para el estudio del fenómeno se deben contemplar aspectos inherentes al medio ambiente, al germen y al hospedero. La caracterización del patrón de respuesta inmune Th₁-Th₂, según subclases de IgG, y valores de IgE expresado en pacientes y controles, es nuestro propósito. No siempre la alergia es consecuencia de la IgE y muchas reacciones alérgicas se desarrollan en ausencia de alergen. La IgG4 tiene un papel fundamental en los mecanismos naturales de control de la atopia y es el camino favorable que puede tener la inmunoterapia contra las alergias.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal conformado por dos grupos de 25 individuos cada uno.

El primer grupo estuvo integrado por 25 pacientes, de cualquier edad, remitidos a consulta de Inmunología por los especialistas de sus áreas de salud, por presentar lesiones cutáneas recidivantes y rebeldes al tratamiento, en las cuales se había hecho el aislamiento previo de *S. aureus*. El segundo grupo fue conformado por 25 individuos supuestamente sanos, cuya muestra fue proveniente del banco de sangre.

A todos los pacientes se les indicó la toma de muestra de suero, para la determinación de las subclases de inmunoglobulina G (IgG) y los niveles de IgE. La toma de muestra se realizó en ayunas, y se les extrajo 5 ml de sangre en tubo seco, la cual posteriormente se separó y decantó por centrifugación, para obtener (1,5ml) de suero, que fue alicuotado y congelado a – 40⁰C, y luego enviado al Instituto Carlos J. Finlay, para la realización del ELISA.



Se elaboró un antígeno (*Bacterina de S. aureus*), con la aplicación de los parámetros básicos para el cultivo de las cepas estándar,^(6,7) para lo que se utilizó como medio de cultivo el agar Mueller Hinton (DIFCO), caldo B.H.I (Infusión-cerebro-corazón), para la estandarización de la curva de crecimiento de las cepas patrón de *S. aureus*. (Figura 1)

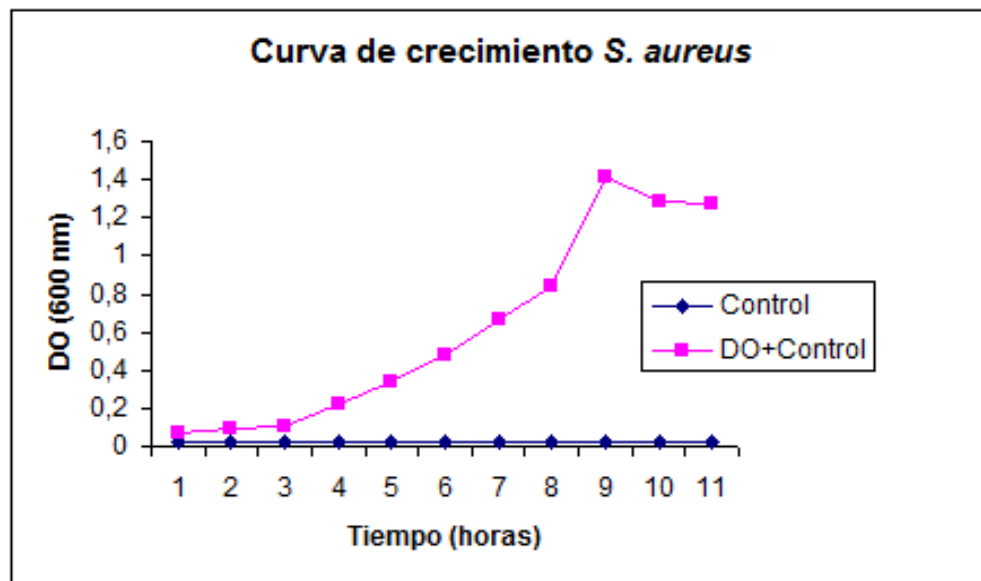


Figura 1. Estandarización de la curva de crecimiento de las cepas patrón de *S. aureus*.

Se procedió con la metodología de normalización y validación de ensayos inmunoenzimáticos para cuantificar IgG humana.⁽⁸⁾

Los resultados se expresaron en densidad óptica (DO), y gráficamente con la relación matemática $(IgG_{1/3})$ para Th_1 e (IgE/IgG_4) para Th_2 , en el suero de los pacientes.⁽⁹⁾

Para el análisis estadístico de los resultados del trabajo se utilizó una microcomputadora Acer Intel Pentium, en la que se instaló el paquete estadístico Prisma, oficializado por la Sociedad Cubana de Inmunología. Se utilizó una base de datos, confeccionada a partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, para obtener los gráficos que ilustran el comportamiento de cada una de las variables estudiadas. Previo a la comparación de las variables, según grupo,

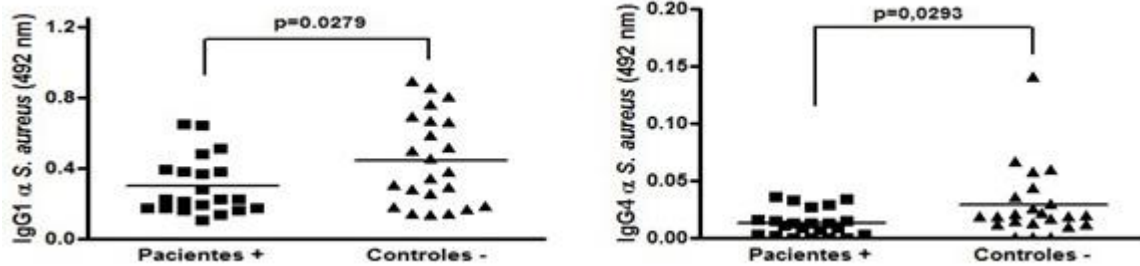


Figura 3. Densidad óptica (DO) de la lectura del anti-suero IgG₁ e IgG₄ anti *S. áureus* de las muestras de pacientes y controles negativos.

No se obtuvo respuesta IgG₂ e IgG₃ en pacientes y controles.

No hubo significación en cuanto al valor de la DO determinada al analizar los anti-sueros IgG₂ e IgG₃ anti *S. áureus*, en ninguno de los grupos estudiados. (Figura 4)

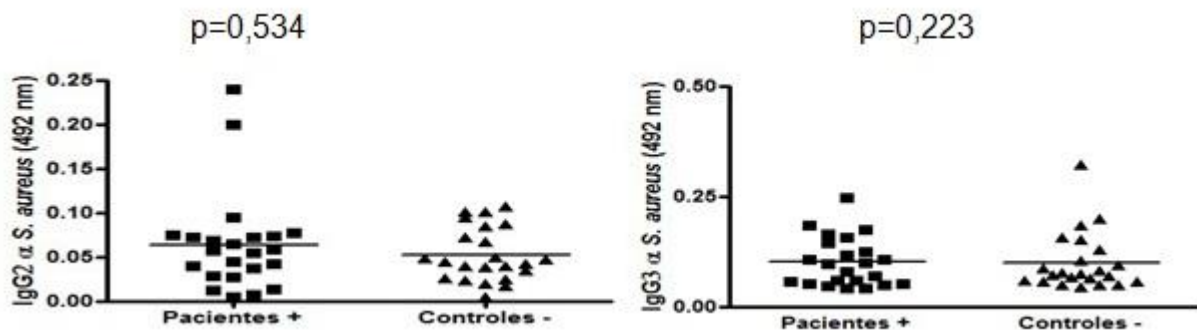


Figura 4. Densidad óptica (DO) de la lectura del anti-suero IgG₂ e IgG₃ anti *S. áureus* de las muestras de pacientes y controles negativos.

DISCUSIÓN

Respuesta IgE anti *S. aureus*

La literatura consultada sobre la temática es bastante escasa, no obstante, la predisposición del individuo alérgico a padecer infecciones por *Staphylococcus aureus* en cualquier forma de presentación, está ampliamente descrita por Isabella Núñez y col.,⁽¹⁰⁾ en su artículo *Staphylococcus aureus* y alergias. ¿Mito o realidad? y coincide con nuestros resultados, donde se obtuvo una evidente respuesta IgE

anti-estafilocócica en el grupo de pacientes enfermos. Aunque no se controló la variable Nivel de predisposición alérgica en los datos primarios de la investigación, se conoce que un porcentaje elevado de los pacientes enfermos presentan algún grado de atopía, y al enfrentarse a determinado antígeno, activan la respuesta del patrón Th₂, con una consecuente elevación de los niveles de IgE, lo que trae consigo una respuesta inmune alérgica.⁽¹¹⁾ Por su parte, los pacientes sanos no desarrollaron una respuesta Th₂ evidente ante el contacto con el antígeno, por lo que sus niveles de IgE se mantuvieron estables, esto se debe a que el *S. aureus* es un componente normal de la biota de la piel, y estos pacientes ya han estado previamente expuestos al antígeno estafilocócico, y no reaccionan ante él, a menos que la piel, como primera barrera de defensa, se vea comprometida, y en este caso el propio sistema inmune desarrolla mecanismos de defensa inducidos por el patrón de respuesta Th₁, en lugar de un cuadro alérgico mediado por el patrón Th₂. Tal vez como la población cubana tiene un alto sustrato alérgico, este sea uno de los factores más importantes que coadyuven a la alta expresión de dicho patrón. Se ha demostrado que las células Th₁₇ participan de manera importante en el desarrollo de varias enfermedades alérgicas, las cuales de manera clásica se habían considerado inducidas por las células Th₁ y Th₂. El *S. aureus* es capaz de activar a la IL-17 en las células dendríticas y en los monocitos,⁽¹⁴⁾ cuyo papel es fundamental en el reclutamiento de neutrófilos y en la defensa del organismo contra las infecciones cutáneas por *S. aureus*, por lo que la deficiencia de Th₁₇ pudiera explicar el incremento de la susceptibilidad de los pacientes con síndrome de hiper-IgE y otras dermatologías atópicas, a padecer una infección por *S. aureus*.⁽¹²⁾

Respuesta IgG₁ e IgG₄ en pacientes y controles

Nuestros resultados indican que el grupo control ha estado previamente expuesto al *S. aureus*, ya que este microorganismo forma parte de la biota de la piel y, por tanto, ha desarrollado una respuesta hacia el patrón Th₁ (IgG₁), y anticuerpos bloqueadores (IgG₄), probablemente como resultado de una prolongada estimulación antigénica, con lo que controla la entrada y colonización de la



bacteria. Por el contrario, los pacientes enfermos desarrollaron una respuesta Th₂, con una consecuente producción de IgE, y la infección. Nuestros resultados coinciden con Lucas,⁽¹⁴⁾ quien plantea que predominan las subclases IgG₁ e IgG₄ como respuesta a gran variedad de alérgenos. Estos patrones son reproducibles entre individuos normales y atópicos, que han sido inmunizados de manera terapéutica o natural (previa exposición al estafilococo en la piel). Nuestros resultados también coinciden con los obtenidos por Monteil y col.,⁽¹⁵⁾ donde el nivel de IgG₁ fue significativamente alto en pacientes atópicos con infecciones por *S. aureus*, a pesar de que nuestro estudio se basó en una muestra heterogénea de pacientes atópicos y sanos. Por otra parte, Ashbee y col.,⁽¹⁶⁾ en su estudio sobre las subclases de IgG específicas contra *S. epidermidis* y *Propionibacterium acnes* en pacientes con *acné vulgaris*, no obtuvieron una respuesta significativa ante esta especie de estafilococo, cuyos niveles de las subclases de IgG se mantuvieron en el mismo rango y no difirieron entre grupos, lo que evidenció una baja patogenicidad del *S. epidermidis* en esta enfermedad, aunque sí obtuvieron diferencias significativas en los niveles de IgG anti-*P. acnes*, donde la IgG₁ fue significativamente alta, lo que puede deberse a la alta concentración de esta subclase en suero, así como a la sensibilidad de los pacientes con un estado severo de la enfermedad. La respuesta IgG₄ se considera indicativa de exposición repetida o por largo tiempo a un antígeno. En un estudio realizado a portadores nasales, sanos, sanos no portadores e infectados en varias localizaciones, de varios países, se encontró respuesta IgG₁ y también IgG₄, pero con una alta variabilidad inter casos, y el tipo de infección o la localización geográfica no revelaron un patrón de defensa conservado.^(16,17)

Respuesta IgG₂ e IgG₃ en pacientes y controles

De acuerdo a lo planteado por Timon y col., la respuesta IgG₃ ha sido asociada con mecanismos de control y protección contra bacterias, virus y parásitos intracelulares y es un potente mediador de funciones efectoras, tales como: La citotoxicidad mediada por células (ADCC), opsonofagocitosis, activación de



complemento y neutralización. Posee características que la distinguen del resto de las subclases de IgG: región de la bisagra alargada, gran polimorfismo, flexibilidad molecular y sitios adicionales de glicosilación, por lo que es muy promisorio para ser usado en la fabricación de vacunas contra estas infecciones.⁽¹⁸⁾

Las subclases IgG3 son ricas en anticuerpos contra proteínas, tales como las toxinas producidas por las bacterias de la difteria y el tétanos, así como anticuerpos contra proteínas virales. En contraste, los anticuerpos contra el revestimiento (cápsula) de polisacáridos (azúcares complejos) de algunas bacterias que causan enfermedades (e.g. neumococo y *Haemophilus influenzae*) son predominantemente del tipo IgG2.⁽¹⁹⁾ La IgG2 posee propiedades terapéuticas diferentes de la IgG1, IgG3 e IgG4. La IgG2 es la segunda subclase de IgG más abundante, con capacidad de unión a receptores FcγRII/FcγRIII, pero no al FcγRI o receptor C1q del complemento.⁽²⁰⁾

Nuestro estudio no arrojó diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control. La subclase IgG₃, a pesar de ser frecuente en la respuesta ante antígenos proteicos, presenta baja afinidad por la proteína A (SpA). Por otra parte, la superficie de la bacteria se encuentra recubierta por una cápsula de polisacárido, que por lo general posee escasa concentración de proteínas y péptidos pequeños, lo que podría explicar la poca activación de esta subclase frente a una infección por *S. aureus*.

CONCLUSIONES

La caracterización del patrón de respuesta inmune Th1-Th2, según subclases de IgG, y valores de IgE en pacientes y controles, mostró respuesta IgG1 e IgG4 en ambos grupos, se obtuvo respuesta IgE anti *S. aureus* en pacientes y no se obtuvo respuesta IgG2 e IgG3 ni en pacientes ni controles, lo que es indicativo de una evidente respuesta IgE anti-estafilocócica en el grupo de pacientes enfermos, si bien se debe continuar profundizando en la temática.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nowicka D, Grywalska E. Staphylococcus aureus and Host Immunity in Recurrent Furunculosis. Review Article. Dermatology [internet]. 2019 [citado 5 ene. 2020];235:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.karger.com/article/fulltext/499184>
2. Miller LS, Cho JS. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. Nat Rev Immunol [internet]. 2011 [citado 5 ene. 2020];11(8):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720387/>
3. Zhigang L, Adam G. Immunomodulation and Disease Tolerance to *Staphylococcus aureus*. Pathogens [internet]. 2015 [citado 5 ene. 2020];4(4):[aprox. 23 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580658/>
4. Stentzel S, Nandakumar S. Specific serum IgG at diagnosis of *Staphylococcus aureus* bloodstream invasion is correlated with disease progression. *J Proteomics* [internet]. 2015 [citado 5 ene. 2020];128:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26155744>
5. Timothy H, Axinia S, Amin S, Pettengel R. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. Immun Inflamm Dis [internet]. 2018 [citado 5 ene. 2020];6(1):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164823/>
6. McCarthy, DH, Ahmed K A. Johnson DF, Bloom J V. *Aeromonas salmonicida*: determination of an antigen associated with protective immunity and evaluation of an experimental bacterin. J Fish Dis [internet]. 2015 [citado 5 ene. 2020];6:[aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2761.1983.tb00063.x>
7. Curtis CF, Lamport AI, Lloyd DH. Masked, controlled study to investigate the efficacy of a *Staphylococcus intermedius* autogenous bacterin for the control of



canine idiopathic recurrent superficial pyoderma. *Vet Dermatol* [internet]. 2006 [citado 5 ene. 2020];17:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16674730/>

8. Ferriol X, Ochoa R, Rodríguez Y, García AM, Martínez JC, Estrada E, *et al.* Normalización y validación de ensayos inmunoenzimáticos para cuantificar IgG humana antileptospira serovares canicola canicola, icterohaemorrhagiae copenhageni y pomona mozdok. *Vaccimonitor* [internet]. 2001 [citado 5 ene. 2020];10(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2001000300003

9. Rodrigo MJ, Miravittles M, Cruz MJ, de Gracia J, Vendrell M, Pascual C, Morell F. Characterization of specific immunoglobulin G (IgG) and its subclasses (IgG1 and IgG2) against the 23-valent pneumococcal vaccine in a healthy adult population: proposal for response criteria. *lin Diagn Lab Immunol* [internet]. 1997 [citado 5 ene. 2020];4(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9067650/>

10. Núñez I, Peña JK, Quintana ME, Suárez N, Vázquez G, Velazco R, *et al.* Staphylococcus aureus y alergias. Mito o realidad. *VITAE Academia Biomédica Digital* [internet]. 2008 [citado 3 ene. 2020];34:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://especialidades.sld.cu/alergia/2011/01/03/staphylococcus-aureus-y-alergias-mito-o-realidad/>

11. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, *et al.* Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* [internet]. 2010 [citado 3 ene. 2020];463(7280):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20023630/>

12. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, Mamerow D, Mommert S, Balaji H, Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infectious Immunology* [internet]. 2011 [citado 3 ene. 2020];79:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067557/>

13. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, *et al.* 2009. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against



mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity* [internet]. 2010 [citado 3 ene. 2020];30:[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://cir.nii.ac.jp/crid/1570854174336699648>

14. Lucas AH. IgG subclass-restricted immune responses to allergens. *Springer Semin Immunopathol* [internet]. 1990 [citado 3 ene. 2020];12(4):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2096470/>

15. Monteil MA, Kaniuk AS, Hobbs JR. Staphylococcal opsonization and anti-*Staphylococcus aureus* IgG subclass antibodies in patients with severe or recurrent *S. aureus* infections. *FEMS Microbiol Immunol* [internet]. 1990 [citado 3 ene. 2020];2(5-6):[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2073408/>

16. Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *British J Dermatol* [internet]. 1997 [citado 3 ene. 2020];136:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205507/>

17. Jasper S, Stephanie D. IgG4 Subclass-Specific Responses to *Staphylococcus aureus* Antigens Shed New Light on Host-Pathogen Interaction. *Infect Immun* [internet]. 2015 [citado 3 ene. 2020];83(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404029/>

18. Timon D, Stephen JR. Role of IgG3 in Infectious Diseases. *Trends Immunity* [internet]. 2019 [citado 3 ene. 2020];40(3):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30745265/>

19. Christy A. Thomson. *Molecular Immunology*, in *Encyclopedia of Immunobiology* [internet]. Washington: Elsevier; 2021 [citado 3 ene. 2021]. Disponible en:

<https://www.elsevier.com/books/encyclopedia-of-immunobiology/ratcliffe/978-0-12-374279-7>

20. Gar Kay H, Antoni D, Gardener E, Halima B, Jayesh G, Stephen J. The solution structure of the human IgG2 subclass is distinct from those for human



IgG1 and IgG4 providing an explanation for their discrete functions [internet]. 2019 [citado 3 ene. 2020];294(28):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088911/>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autores

Recolección de información, toma de muestras, escritura del artículo, procesamiento, análisis y discusión de resultados: Vicente J. Hernández Moreno.

Realizó la producción del antígeno *Bacterina de S. aureus*: José A. Rodríguez Rodríguez.

Toma de muestras biológicas de pacientes y controles y búsqueda de información: Carmen de las Mercedes Rodríguez Vera.

Realizó el procesamiento y análisis estadístico y colaboró en la discusión del artículo: Manuela Herrera Martínez.

Normalización y validación de ensayos inmunoenzimáticos para cuantificar IgG humana y asesoramiento en la discusión del artículo: Oliver Pérez Martín.

