

Premio Profesor Antonio Martinez Valverde

LEMA “ AMANECER”

Título:

“Análisis de las repercusiones de factores somatométricos y antioxidantes plasmáticos del huesped sobre el estado de portador asintomático de Neisseria Meningitidis en una población infantil rural de Granada “

—

Granada, 10 de Junio de 2011

INDICE

1. Resumen	2
2. Justificación	4
3. Introducción.	7
4. Material y métodos.	10
5. Resultados	15
6. Discusión	50
7. Conclusiones	58
8. Bibliografía	59

1. Resumen

N. meningitidis es un microorganismo frágil, que precisa un estrecho contacto entre huéspedes para que se produzca su transmisión. La dinámica existente entre estado de portador y desarrollo de enfermedad invasiva no es totalmente conocida en la actualidad, considerándose implicados tres factores: huésped, ambiente y cepa bacteriana.

El interés hacia los portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis* deriva de la posibilidad de que el huésped pueda albergar y ser vehículo de cepas patógenas originando en niños susceptibles la temible enfermedad invasiva meningocócica.

El estrés oxidativo se ha relacionado con la respuesta inmunitaria alterada en algunas enfermedades crónicas, infecciosas y tumorales. Planteamos como hipótesis que alteraciones en el equilibrio óxido-reducción del huésped pueden explicar la persistencia del estado de portador en algunos niños e incluso en situaciones extremas la progresión hacia enfermedad meningocócica.

En el presente estudio hemos determinado la prevalencia de portador asintomático de *Neisseria meningitidis* en nuestro medio y pretendemos demostrar la mayor prevalencia de portadores en niños con mayor adiposidad . Igualmente queremos correlacionar este sobrepeso con niveles más altos de estrés oxidativo y confirmar que a mayor adiposidad mayor estrés oxidativo y mayor tasa de portadores asintomáticos de meningococo.

Sobre una población posible de la comarca de 704 niños hemos reclutado 324. De ellos 20 resultaron ser portadores de *N. meningitidis* (6,5 %). Hemos reclutado de la cohorte de estudio inicial un control para cada caso (control siguiente de la misma edad) y hemos comparado mediante técnicas estadísticas no paramétricas la actividad antioxidante del

plasma (TAC), hierro, transferrina y características somatométricas de los sujetos portadores y controles.

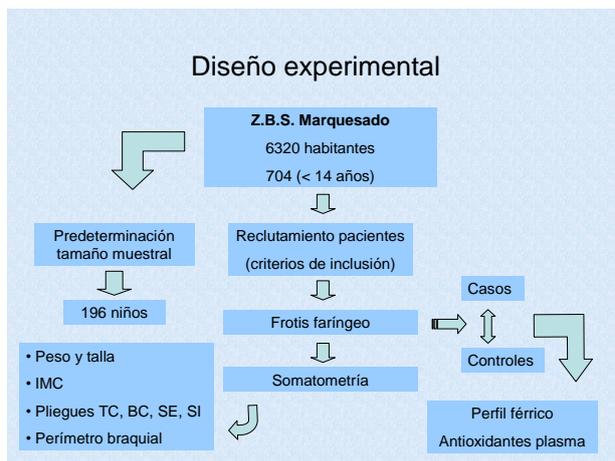
Tanto los casos como los controles se mostraron homogéneos para las variables somatométricas consideradas. Encontramos una TAC de 0,13 1/IC 50 (IC 95 % : 0.05 – 0,21) en portadores asintomáticos frente a 1,43 1 / IC 50 (IC 95 % : -4.4 – 7.27) en los controles siendo estas diferencias estadísticamente significativas (U = 81; P = 0,02). El resto de las variables consideradas no mostraron diferencias significativas. La OR para portadores es de 1,11 (IC 95 %: 1.01 a 2,6) por cada disminución del TAC del plasma en 1 unidad.

Nuestros hallazgos nos permiten afirmar que los portadores asintomáticos de *N. meningitidis* tienen niveles de antioxidantes en plasma más bajos que los controles, pensamos que esta situación puede explicar respuestas inmunitarias alteradas en el huésped que favorezcan la persistencia nasofaríngea del meningococo.

2. Justificación y objetivos

La prevalencia del estado de portador asintomático de *N. meningitidis* varía con la edad del huésped y en todo este proceso la influencia del estado inmunológico parece decisiva. Sin embargo, el incremento de la prevalencia de portadores de *N. meningitidis* desde el inicio de la pubertad hasta la adolescencia, periodo de la vida donde el sistema inmunológico está plenamente desarrollado, continúa en la actualidad mal documentado. Conscientes de que muchos de los cambios en la prevalencia del germen pueden ser explicados, tanto por cambios en el fenotipo del microorganismo como por circunstancias inherentes al propio huésped hemos desarrollado la siguiente hipótesis de trabajo que justifica el desarrollo del presente proyecto:

1. El crecimiento y la maduración son las principales características que definen el periodo infantil. Conocemos que existen varios patrones o ritmos de crecimiento bien definidos en este periodo que han sido incluso acotados mediante expresiones matemáticas (1).
2. El estado de portador de *N. meningitidis* presenta modificaciones en su prevalencia durante la infancia descritas por diversos autores, con una frecuencia bimodal, y puntas de máxima incidencia en torno a los 3 primeros años de vida y al final de la primera década de vida e inicio de la segunda. Periodos que coinciden con los periodos de crecimiento acelerado según el modelo matemático de Karlberg (1).
3. Diversos autores (2), han relacionado el estrés oxidativo con situaciones de hiporespuesta inmunológica. Esta situación de “hipotonía inmunológica” ha servido (3;4) para explicar tanto el incremento de la prevalencia de enfermedad meningocócica como la persistencia de *N. meningitidis* en la nasofaringe de portadores asintomáticos.



Estos planteamientos vienen animados por la idea de que el crecimiento como expresión, que lo es, del aumento del metabolismo celular supone un incremento del consumo energético, de producción de radicales libres y de forma compensadora de recursos antioxidantes, en algunos

casos, expresión del estado nutricional de base. Por ello, consideramos que el aumento de la prevalencia de portadores de *N. meningitidis* al final de la primera década de vida puede ser consecuencia de desbalances REDOX del medio interno e hipofunciones transitorias del estado inmunológico.

Estos argumentos constituyen la base para el planteamiento de los objetivos que al inicio de este estudio nos planteamos y que se podrían resumir bajo los siguientes términos:

- Analizar en un grupo poblacional abierto los ritmos de crecimiento y estudiar si existe relación con los patrones de prevalencia descritos por diversos autores (5;6) para portadores asintomáticos de *N. meningitidis*.
- Analizar los niveles de antioxidantes plasmáticos en una muestra no sesgada de esa población y estudiar la existencia de asociaciones con parámetros somatométricos.
- Finalmente, mediante la utilización de diversas técnicas estadísticas, intentar buscar relaciones entre persistencia de estado de portador asintomático de *N. meningitidis* y balance de actividad antioxidante en plasma.

En el desarrollo de nuestro estudio hemos seguido el planteamiento que esquemáticamente se describe en la figura siguiente.

3. Introducción

El ser humano es el único reservorio natural conocido de *N. meningitidis*, hecho que podría relacionarse con la incapacidad del microorganismo de crecer en otros huéspedes diferentes al hombre. *N. meningitidis* precisa para su crecimiento extraer hierro de su entorno y utiliza para este menester receptores de membrana que se unen de forma específica al sustrato humano de moléculas transportadoras de hierro: transferrina, lactoferrina, hemoglobina (7; 8)

Por otro lado, *N. meningitidis* es un microorganismo muy lábil, que precisa de un contacto estrecho para que se produzca transmisión persona-persona; circunstancia que permite explicar por qué en colectivos cerrados donde la probabilidad de contacto no

portador/portador es mayor, se producen aumentos significativos en la prevalencia de portadores (7; 8)

La dinámica que existe entre el estado de portador y el desarrollo de enfermedad invasiva no es totalmente conocido en la actualidad, considerándose la combinación de tres factores: huésped, ambiente y cepa bacteriana.

- En relación al **huésped** se acepta que existe una relación inversamente proporcional entre enfermedad invasiva y títulos de anticuerpos bactericidas (7). El estado de portador es un proceso inmunizante que da lugar a la producción de anticuerpos con actividad bactericida. La ausencia de este tipo de anticuerpos en individuos de corta edad, derivada de la falta de contacto previo con cepas específicas de *N. meningitidis*, explica la mayor incidencia de enfermedad meningocócica en niños de corta edad. La aparición de un pico de enfermedad meningocócica generalmente se corresponde con la introducción de un inmunofenotipo nuevo en esa comunidad, para el que todavía no existen niveles adecuados de anticuerpos bactericidas en la colectividad. La variabilidad fenotípica de *N. meningitidis* exige un intercambio de material genético *interespecie*, siendo el reservorio el estado de portador asintomático en las diferentes colectividades (7) . A pesar de que no existen trabajos observacionales o ensayos clínicos aleatorizados que ofrezcan una evidencia científica fuerte sobre la conveniencia o no de erradicar el estado de portador de la población, generalmente se acepta que la erradicación del estado de portador de *N. meningitidis* en situaciones de endemia no está indicada, al sentar las bases para la inmunización de la población; sin embargo, durante los brotes epidémicos se recomienda de forma sistemática la profilaxis de contactos con el caso índice (8). A este respecto, si existen evidencias suficientes para afirmar que los antibióticos (rifampicina, ciprofloxacino o

cefalosporinas de tercera generación) disminuyen el estado de portador de meningococo.

- En relación al **ambiente** (8) deben considerarse tanto el efecto lesivo que sobre *N. meningitidis* ejercen unas condiciones climatológicas desfavorables (frío, baja humedad, etc.) o el hábito tabáquico. Circunstancias que determinan la aparición de brotes epidémicos de enfermedad invasiva en determinadas épocas del año.
- En relación a la **cepa bacteriana** debe considerarse que en situaciones de epidemia e hiperendemia, la mayoría de los casos son producidos por cepas idénticas, lo que demuestra que el estudio de las características de las “cepas patógenas” que circulan en la población, son esenciales para explicar las variaciones periódicas en la incidencia de la enfermedad meningocócica (8) . La posibilidad reciente documentada de transmisión horizontal interespecie de material genético entre bacterias abre nuevos horizontes para explicar la aparición periódica de cepas hipervirulentas. En otras ocasiones el aumento de casos puede ser debido a la introducción en la población de nuevas cepas frente a las que no existe memoria inmunológica como sucede con los movimientos migratorios que han sido origen de algunas epidemias así documentadas (9).
- La prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en una población viene determinada por (7) :
 - a) La tasa de adquisición.
 - b) La duración del estado de portador.

La mayoría de los estudios de prevalencia de *N. meningitidis* se han realizado en instituciones cerradas; los estudios realizados en la población general no institucionalizada

son escasos, encontrando tasas del 5-12%, frente al 20-75%, descrito en instituciones cerradas (7).

En el momento actual no existen demasiadas dudas sobre el papel que juegan los radicales libres generados por el propio metabolismo celular en el proceso de envejecimiento. Frente a este continuo proceso de oxidación celular, existen mecanismos celulares protectores, moléculas antioxidantes endógenas y neutralizadoras de radicales libres producidas en su mayoría por el mismo organismo. Sin embargo, el estrés oxidativo, lesivo para las células, es utilizado por el sistema inmunocelularfagocítico como primera línea de defensa frente a las infecciones; de hecho, tras producirse la fagocitosis de las bacterias por las células polimorfonucleares, se genera peróxido de hidrógeno en los lisosomas primarios y se produce (generalmente) la destrucción de las bacterias fagocitadas. Debemos presuponer que existe en el organismo una situación de equilibrio entre noxas prooxidantes y antioxidantes. La influencia del estado oxidativo del huésped, su influencia sobre la fagocitosis y la respuesta inmune son aspectos pendientes de dilucidar.

Las observaciones de Gauthier, Y.P. (1), quien comunica una disminución del efecto bactericida de los macrófagos sobre *E. coli* cuando se exponen a ácido ascórbico, abren nuevas hipótesis de trabajo, sobre antioxidantes y portador asintomático de *N. meningitidis*, y constituyen la línea argumental del presente estudio.

4. Material y métodos

4.1. Definición de la muestra.

El estudio se realiza sobre la población infantil de la Zona Básica de Salud de Marquesado (Granada), comarca rural de 6320 habitantes, que agrupa 8 municipios con una población infantil estimada de 704 niños con edades comprendidas entre 1 y 14 años. Los

sujetos participantes se reclutaron tras solicitud expresa del padre o tutor. Para ello, se anunció en los Tablones de los Consultorios médicos de las localidades dependientes de la ZBS de Marquesado el inicio del estudio, su fundamento, finalidad y como debían los usuarios solicitar la cita.

4.2. Predeterminación del tamaño muestral.

Si aceptamos un nivel de confianza del 95% ($1-\alpha$), lo que equivale a un coeficiente Z_α de 1.96. Con una precisión (d) del 3% y una prevalencia (p) del estado del portador del 5% (155). Si la población es finita, como es el caso que nos ocupa, es decir, conocemos el total de la población y queremos saber cuantos de ellos necesitamos incluir en el estudio obtenemos un valor $n = 196$ sujetos en el estudio, lo que configura el valor mínimo de muestra que debemos reclutar.

4.3. Selección de la muestra.

Como único requisito para su inclusión en el estudio, el sujeto debe estar asintomático y no debe haber tomado tratamiento antibiótico en las últimas 2 semanas. En el momento de su inclusión se recogen los datos de filiación, antecedente de consumo de antibióticos en los últimos 2 meses, parámetros antropométricos y frotis faríngeo. En función del resultado del cultivo de exudado faríngeo se seleccionan los casos y controles sobre el total de la cohorte de estudio. Se considera caso a todo sujeto con aislamiento en frotis faríngeo de *N. meningitidis*. Se considera control a aquel sujeto con ausencia de *N. meningitidis* en el frotis faríngeo, que posea la misma edad que el caso precedente por orden cronológico de inclusión en el estudio (control siguiente). Son excluidos del estudio aquellos pacientes que explícitamente lo solicitan.

4.4. Identificación de portadores de *N. meningitidis*.

a. Recogida de frotis faringeo.

Con ayuda de un depresor lingual se pide al niño que abra la boca y con una torunda estéril siguiendo un movimiento circular en la hipofaringe se hace que contacte con amígdalas, paladar blando y faringe posterior, procurando que la torunda no toque los labios se retira de la cavidad oral y se introduce en medio de transporte Stuart (Biomedics, Ltda.), que se mantiene a 37°C hasta su siembra en placa.

La identificación de portadores de *N. meningitidis* se hará siguiendo los pasos del siguiente esquema:

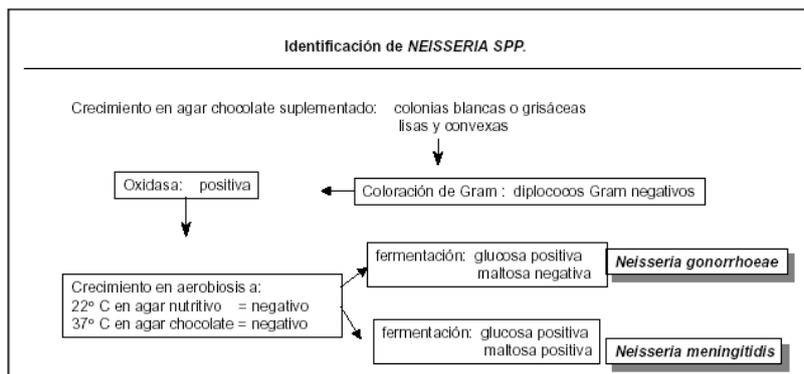


Figura 2. Pasos a seguir en la identificación de *N. meningitidis*.

b. Siembra en Medio Mueller-Hinton-agar

Se retira la torunda del medio de transporte y se extiende sobre la superficie de la placa de Petri con medio de cultivo Müeller-Hinton, con incubación posterior a 37°C durante 24 horas.

c. Identificación de colonias blanco-grisáceas.

d. Tinción de Gram: Debemos observar diplococos Gram negativos (coloración rosa).

e. *Test de Oxidasa positivo.*

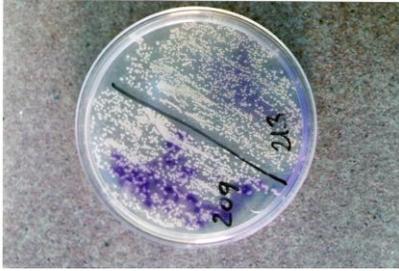


Figura 3. Test de oxidasa en placa. Las colonias teñidas de color azul son oxidasa positivas.

f. Fermentación selectiva de glucosa y maltosa en medio de Hugh- Leifson y lactosa en medio de Mckonkey.

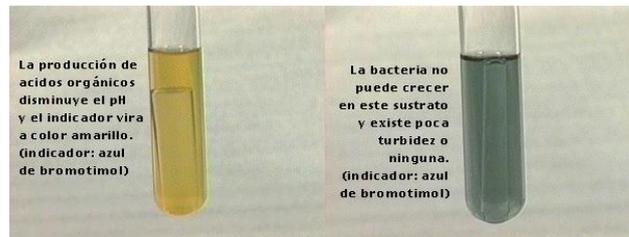


Figura 4. Test de fermentación de azúcar (medio de Hugh-Leifson).

g. *Congelación de las cepas a -30°C.*

Identificadas como *N. meningitidis* en Mueller-Hinton caldo-seroalbúmina (1:1) para su posterior serogrupado y determinación de inmunofenotipos (Laboratorio de Neisserias de Majadahonda).

h. *Determinación del serogrupo de N. meningitidis.*

Mediante aglutinación en porta con aglutinina específica anti-B y anti-C. Catalogamos *N. meningitidis* como grupo B, C o No B-No C.

5.5. Determinación de la actividad antioxidante total del plasma (AATP).

Mediante técnica colorimétrica según la técnica descrita por Lussignoli S. y cols. (160;161).

5.6. Procesado de muestras sanguíneas.

Tanto a los individuos identificados como casos o controles se les efectuó una extracción sanguínea. Se utilizó EDTA-K como anticoagulante. Los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas se realizaron con un contador globular (Coulter electronics) y las determinaciones de hierro y transferrina se realizaron con técnicas colorimétricas.

5.7. Recogida de datos somatométricos.

La exploración somatométrica se realizó conforme a los estándares habitualmente recomendados y que a continuación se resumen:

Las determinaciones se realizaron en el brazo izquierdo en los sujetos diestros y en el derecho en los zurdos. Mediante la utilización de las correspondientes ecuaciones (10;11), se obtuvieron el área grasa y muscular, el cociente adiposo-muscular braquial y el índice de masa corporal, densidad corporal, grasa corporal total y masa magra corporal total.

El cálculo de la Densidad Corporal Total se obtuvo siguiendo las indicaciones de Brook (12) para los escolares menores de 11 años y las de Durnin y Rahaman para los otros dos grupos de estudio.

El porcentaje de Grasa Corporal se calculo en función de la ecuación de Siri.

La grasa corporal total se obtuvo según la ecuación descrita por Brook en 1971 (12). *El área del brazo (cm^2) se calculó según la ecuación propuesta por Sann en 1988 (13).*

El *área muscular de brazo* (cm^2) se calcula en función de la ecuación descrita por Sann en 1988 (13).

El *área grasa del brazo* (cm^2) se calcula en función de la ecuación descrita por Sann en 1988 (13).

El *índice adiposo muscular* se calcula en función de la ecuación descrita por Sann (13).

5.8. Análisis estadístico.

La prevalencia de portadores de *N. meningitidis* se calculó de forma global en la cohorte de estudio. Posteriormente se procedió a un análisis descriptivo de las variables, cálculo de la media e intervalos de confianza 95%. Inferencia estadística mediante la comparación de medias para variables independientes, análisis de regresión lineal y regresión logística. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 12.

6. Resultados

6.1. Descripción de caracteres cuantitativos.

El uso de la metodología estadística en la investigación de cualquiera de las facetas de las ciencias de la salud se ha revelado imprescindible para desarrollar una investigación de calidad y acorde con las exigencias de los tiempos presentes; por ello se ha incorporado al presente trabajo una metodología estadística descriptiva seguida de la consiguiente inferencia estadística.

La parte de estos resultados que pretende sencillamente describir y analizar una serie de datos sin sacar conclusiones o hacer inferencias sobre la población diana se llama "estadística descriptiva", considerada como aspecto básico para desarrollar posteriormente

inferencias sobre los valores de las variables pertenecientes a la muestra y traspolarlas a la población.

Las variables categóricas de escala ordinal describen categorías ordenadas, pertenecen a esta categoría en nuestro estudio el estado de portador asintomático de *N. meningitidis*, categorizada como 0 "no portadores" y 1 "portadores".

6.5. Análisis descriptivo.

En este apartado se hace un repaso de las características fundamentales de cada distribución de variables incluidas en nuestro estudio.

6.5.1. Descripción estadística de la cohorte de estudio.

En las Tablas 1 a la 10 se muestra la descripción de los principales estadígrafos para las variables cuantitativas incluidas en este trabajo. Las hemos agrupado en función del sexo de los niños, lo cual está especialmente indicado para las variables somatométricas. Mas adelante categorizaremos las variables por edad.

Como se puede observar al aplicar el test de Kolmogorov la mayoría de las variables tienen comportamiento que se puede asumir como normal ($p > 0.00005$), a pesar de que las distribuciones son en su mayoría asimétricas. Así pues, hemos optado por utilizar test no paramétricos para la inferencia estadística en el caso de las comparaciones de medias y en el caso de los análisis de regresión preceptivos para ganar en comprensión de los resultados hemos prescindido de normalizar las variables mediante la aplicación del logaritmo neperiano a las variables independientes.

La figura 5 muestra la distribución de frecuencias de las edades de los niños incluidos en el estudio, como mas adelante veremos la comparación de las edades entre grupos

mediante un test de Mann-Whitney dio resultados no significativos, por lo que podemos asumir que las poblaciones son homogéneas en cuanto a edad entre ambos sexos.

Tabla 1

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables peso, talla, pliegues cutáneos y perímetro braquial en niños.

	Peso (Kg)	Talla (cm)	Pliegue tricipital (mm)	Pliegue bicipital (mm)	Pliegue subesca- pular (mm)	Pliegue suprailia- co (mm)	Perímetro braquial (cm)
Media (DS)	29.8 (14.8)	123.9 (23.8)	12.4 (7.58)	7.13 (0.72)	9.05 (5.77)	8.72 (7.84)	19.08 (4)
Intervalo confianza 95%, media	27.6- 31.9	120.4- 127.4	11.3- 13.5	5.7-8.56	8.2-9.8	7.59-9.86	18.5-19.6
Error estándar media	1.09	1.7	0.55	0.72	0.42	0.57	0.29
Mediana (DS)	28	127	10	2 ¿?	7	5	18
Varianza	220.1	570.6	57.5	97.2	33.3	61.5	16
Valor mínimo	9	67	4	2	4	3	13
Valor máximo	91	174	78	135	34	41	32
Asimetría	1.06	-0.17	4.14	11.9	2.2	1.78	0.07
Error estándar asimetría	1.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
Curtosis	1.32	-0.83	30.1	155.6	5.3	2.46	2.0
Error estándar curtosis	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
Amplitud intercuartil (IQC)	20	39	7	4	5	6	6
Test de Kolmogorov- Smirnov, (P)	0.10 (0)	0.07 (0,01)	0.16 (0,001)	0,33 (0)	0,25 (0)	0.26 (0)	0,13 (0)
Percentiles 10 - 90	13-50	90-152	6.6-21	4-11	5-16.4	3-22.8	15-24

En relación a la variable “Peso” deben destacarse las amplias desviaciones estándar más marcadas en el grupo de niños (Tabla 1). La estimación de asimetría con un error estándar mayor que el valor medio de asimetría nos hace asumir una distribución con valores extremos con cola marcada hacia la derecha. El peso medio de la muestra fue de 29.8 kg para los niños y 27.6 para las niñas.

En relación a la “Talla” deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones: en primer lugar la coincidencia de los valores medios de la distribución de niñas con la mediana de cada distribución; por otro lado, en el grupo de niños, la distribución tienen una curtosis negativa, lo que es indicativo de distribuciones poco apuntadas o planicúrticas. La talla media global fue de 123.9 cm, con un valor máximo de 174 cm para los niños y mínimo de 67 cm para los niños.

Tabla 2

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables peso, talla, pliegues cutáneos y perímetro braquial en niñas.

	Peso (Kg)	Talla (cm)	Pliegue tricipital (mm)	Pliegue bicipital (mm)	Pliegue subescapula r (mm)	Pliegue supraillac o (mm)	Perímetro braquial (cm)
Media (DS)	27.6 (15.7)	119.5 (26)	13.2 (5.77)	7.03 (2.63)	9.93 (6.47)	9.57 (8.91)	18.7 (3.55)
Intervalo confianza 95%, media	25.1- 30.2	115.3- 123.7	12.3- 14.1	6.61- 7.46	8.8-10.9	8.14-11	18.1-19.2
Error estándar media	1.28	2.11	0.47	0.21	0.52	0.72	0.28
Mediana (DS)	23	120	12	7	7	6	18
Varianza	248.6	676.2	33.3	6.93	41.9	79.4	12.6
Valor mínimo	8	74	6	3	4	3	14
Valor máximo	81	168	36	18	38	72	28
Asimetría	1.04	-0.08	1.25	1.52	2.36	3.41	0.79
Error estándar asimetría	0.17	0.17	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
Curtosis	0.74	-1.02	1.43	3.11	5.7	16.94	-0.18
Error estándar curtosis	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
Amplitud intercuartil (IQC)	20	42	7	3	5	6	5
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0,13 (0)	0,08 (0)	0,14 (0)	0,20 (0)	0,22 (0)	0,23 (0)	0,18 (0)
Percentiles 10 - 90	11-529	80-153	7-22.8	4-10.8	5-18.8	4-19.8	15-24

Tabla 3

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables Índice de masa corporal (IMC), Área muscular del brazo (AMB), Área grasa del brazo (AGB), Índice adiposo muscular (IAM), Densidad corporal (DC), Grasa corporal total (GCT) y Masa magra corporal total en niños.

	IMC (Kg/m²)	AMB (cm²)	AGB (cm²)	IAM	DC	GCT (mm/Kg)	MMC (mm/Kg)
Media (DS)	18.2 (3.56)	6.7 (3.1)	19.06 (8.7)	6.2 (12.4)	1.05 (0.009)	4.52 (2.82)	20.7 (9.4)
Intervalo confianza 95%, media	17.7-18.7	6.2-7.3	17.5-20.5	4.08- 8.3	1.05-1.06	4.04-5	19.1-22.4
Error estándar media	0.26	0.2	0.75	1.07	0.0007	0.24	0.81
Mediana (DS)	17	7.1	16.6	2.28	1.06	3.6	18.8
Varianza	12.7	9.8	76.7	156	0	7.9	89.4
Valor mínimo	12.9	0.25	5.8	0.6	1.03	1.09	7.4
Valor máximo	33.2	16	50.8	90.4	1.08	17.5	48.4
Asimetría	1.67	-0.08	1.16	4.5	-0.68	1.89	0.91
Error estándar asimetría	0.17	0.2	0.20	0.2	0.20	0.2	0.2
Curtosis	3.52	-0.43	1.36	23.1	1.09	4.7	0.28
Error estándar curtosis	0.35	0.41	0.41	0.41	0.41	0.41	0.41
Amplitud intercuartil (IQC)	4.3	4.2	10	3.6	0.01	2.8	12.2
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0.14 (0)	0,09 (0)	0,14 (0)	0,32 (0)	0.08 (0.02)	0.15 (0)	0.1 (0.002)
Percentiles 10 - 90	14.7-19.8	2.5- 10.7	10.2-31.4	1.1- 12.1	1.04-1.06	2.06-8.6	10.3-34.9

Tabla 4

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables Índice de masa corporal (IMC), Área muscular del brazo (AMB), Área grasa del brazo (AGB), Índice adiposo muscular (IAM), Densidad corporal (DC), Grasa corporal total (GCT) y Masa magra corporal total en niñas.

	IMC (Kg/m²)	AMB (cm²)	AGB (cm²)	IAM	DC	GCT (mm/Kg)	MMC (mm/Kg)
Media (DS)	17.6 (3.46)	5.16 (2.8)	18.07 (7.27)	10.8 (19.5)	1.06 (0.009)	3.77 (2.69)	17.3 (7.68)
Intervalo confianza 95%, media	17.1-18.2	4.6-5.7	16.63- 19.5	6.99- 14.7	1.05-1.06	3.2-4.3	15.7-18.8
Error estándar media	0.28	0.28	0.72	1.95	0.0009	0.26	0.76
Mediana (DS)	16.5	5.5	17.1	3.07	1.06	2.9	16.27
Varianza	12	7.9	52.88	383.3	0	7.26	59.1
Valor mínimo	13.2	0.25	7.3	0.9	1.04	0.79	6.76
Valor máximo	30.8	11.3	41.4	90.4	1.08	15.6	41.3
Asimetría	1.49	-0.2	0.86	2.6	-0.29	1.73	0.74
Error estándar asimetría	0.19	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
Curtosis	2.17	-0.94	0.76	6.5	-0.45	3.76	0.16
Error estándar curtosis	0.39	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47
Amplitud intercuartil (IQC)	3.8	4.17	10	7.24	0.01	2.96	12.5
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0,1 (0.01)	0,105 (0.09)	0,10 (0)	0,33 (0)	0,089 (0.04)	0,14 (0)	0,10 (0)
Percentiles 10 - 90	14.1-18.2	0.66- 8.39	9.59-29	1.17- 27.5	1.04-1.07	1.28-7.68	8.2-28.3

Tabla 5

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables: cociente índice de masa corporal/actividad antioxidante plasmática (IMC/Aox), grasa corporal total/actividad antioxidante plasmática (GCT/Aox), masa magra corporal/antioxidante (MMC/Aox) en niños y niñas.

	Niños			Niñas		
	IMC/Aox	GCT/Aox	MMC /Aox	IMC/Aox	GCT/Aox	MMC /Aox
Media (DS)	154.4 (110.3)	41.5 (43)	158.4 (130.6)	123.1 (216)	76.9 (195.9)	156.2 (303.9)
Intervalo confianza 95%, media	104-204	21.9-61.1	98.9-217	-7.6-254	-41.4-195.4	-27-339
Error estándar media	24	9.38	28.5	60.06	54.3	84.3
Mediana (DS)	122.8	25.5	123.5	47	17.4	80
Varianza	12167	1849	17073	46898	38407	92392
Valor mínimo	4.09	0.63	2.9	10.8	1.79	7.1
Valor máximo	395	158	421	821	725	1146
Asimetría	0.84	1.66	0.75	3.2	3.5	3.3
Error estándar asimetría	24.07	0.5	0.5	0.61	0.61	0.61
Curtosis	0.05	2.11	-0.76	10.9	12.6	11.6
Error estándar curtosis	0.97	0.97	0.97	1.19	1.19	1.19
Amplitud intercuartil (IQC)	124	39.2	231	122	29	89.7
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0,16 (0.15)	0,27 (0.00)	0,20 (0.02)	0,34 (0)	0,42 (0)	0,36 (0)
Percentiles 10 - 90	13.9-355	2-122.9	13.4-374	10.9-559	2.1-466	9.7-782

Tabla 6

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables hematológicas: recuento de hematíes (RBC), hemoglobina, hematocrito (Hto), recuento leucocitos, polimorfonucleares, linfocitos y plaquetas en niños.

	RBC (10⁶)	Hemo glob. (g/dl)	Hto (%)	Leucocitos (10³/mm³)	Polimorfo nucleares (/mm³)	Linfocitos (/mm³)	Plaquetas (/mm³)
Media (DS)	5.1 (0.36)	14.1 (1.02)	40.9 (2.86)	7.7 (3.3)	2.2 (0.87)	4.3 (2.7)	319 (91.3)
Intervalo confianza 95%, media	4.9-5.2	13.6- 14.5	39.5- 42.2	6.1-9.2	1.8-2.7	3-5.6	276-362
Error estándar media	0.08	0.22	0.64	0.74	0.19	0.62	20.4
Mediana (DS)	5.1	14	41	7	2.4	3.3	305
Varianza	1320	1.04	8.2	109.9	765.6	7836	8350
Valor mínimo	4.5	12	36	3.7	0.25	1.5	137
Valor máximo	5.7	16	46	15.9	3.5	1.1	548
Asimetría	-0.023	0.11	0.23	1.1	-0.86	1.5	0.61
Error estándar asimetría	0.51	0.5	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51
Curtosis	-0.9	0.05	-0.45	0.97	0.40	1.9	1.2
Error estándar curtosis	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
Amplitud intercuartil (IQC)	0.65	2	3	4.3	1.2	2.96	121
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0,1 (0.2)	0,23 (0.00)	0,15 (0.2)	0,14 (0.2)	010 (0.2)	0.24 (0.00)	0.10 (0.2)
Percentiles 10 - 90	4.5-5.6	13- 15.9	37-45.9	3.8-14.2	0.6-3.1	1.6-10.2	223-463

Tabla 7

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables hematológicas: recuento de hematíes (RBC), hemoglobina, hematocrito (Hto), recuento leucocitos, polimorfonucleares, linfocitos y plaquetas en niñas.

	RBC (10⁶)	Hemo glob. (g/dl)	Hto (%)	Leucocitos (10³/mm³)	Polimorfo nucleares (/mm³)	Linfocitos (/mm³)	Plaquetas (/mm³)
Media (DS)	5.03 (0.28)	14.5 (0.82)	42.2 (2)	6.9 (1.7)	2.6 (0.7)	3.3 (1.5)	288 (125)
Intervalo confianza 95%, media	4.8-5.2	13.9- 15.1	40.9- 43.6	5.7-8	2.1-3.1	2.2-4.4	204-372
Error estándar media	0.08	0.24	0.64	0.53	0.22	0.48	37.6
Mediana (DS)	5	15	43	6.6	2.4	3.04	293
Varianza	8050	0.67	4	3184	540.9	2543	1560
Valor mínimo	4.6	13	38	4	1.8	1.4	347
Valor máximo	5.5	16	45	10.8	4.1	7	519
Asimetría	0.15	-0.17	-0.91	0.69	0.94	1.3	-0.7
Error estándar asimetría	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66
Curtosis	-0.74	0.18	0.79	1.6	-0.02	2.1	3.1
Error estándar curtosis	1.27	1.27	1.27	1.27	1.27	11.27	1.27
Amplitud intercuartil (IQC)	0.5	1	3	4.3	1	1.8	105
Test de Kolmogorov– Smirnov, (P)	0,13 (0.2)	0,25 (0.04)	0,18 (0.2)	0,18 (0.2)	0.17 (0.2)	0.14 (0.2)	0.26 (0.03)
Percentiles 10 - 90	4.6-5.4	13.2- 15.8	38.4- 44.8	4.2-10.3	1.8-4	1.5-6.6	184-489

Tabla 8

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables hierro (sideremia), transferrina, capacidad fijación de hierro, saturación de transferrina, actividad antioxidante del plasma en niños.

	Hierro (mcg/dl)	Trans- ferrina (mg/dl)	Fijación Fe (mcg de Fe/dl)	Sat. transfe- rrina (%)	Actividad antioxidante plasma (1/IC50)
Media (DS)	100.2 (34.6)	305.1 (27.4)	387.5 (34.9)	28.5 (8.2)	0.39 (0.94)
Intervalo confianza 95%, media	83.5- 116.9	291-318	370-404	22.6-30.5	-0.05-0.85
Error estándar media	7.9	6.2	8	1.8	0.21
Mediana (DS)	96	302	384	26	0.13
Varianza	1198	753	1224	68.2	0.89
Valor mínimo	49	266	338	16	0.05
Valor máximo	184	358	455	48	4.15
Asimetría	0.73	0.6	0.61	0.84	3.9
Error estándar asimetría	0.52	0.52	0.5	0.5	0.52
Curtosis	0.34	-0.57	-0.56	1	15.8
Error estándar curtosis	1.01	1.01	1	1	1.01
Amplitud intercuartil (IQC)	55	43	55	15	0.1
Test de Kolmogorov- Smirnov, (P)	0,14 (0.2)	0,13 (0.2)	0,13 (0.2)	0,16 (0.16)	0.47 (0)
Percentiles 10 - 90	63-126	272-326	345-450	16-37	0.05-1.23

Tabla 9

Descripción estadística de la cohorte de estudio para las variables hierro (sideremia), transferrina, capacidad fijación de hierro, saturación de transferrina, actividad antioxidante del plasma en niñas.

	Hierro (mcg/dl)	Trans- ferrina (mg/dl)	Fijación Fe (mcg de Fe/dl)	Sat. transfe- rrina (%)	Actividad antioxidante plasma (1/IC50)
Media (DS)	117.5 (35.5)	287.4 (91.3)	388.9 (57.2)	30.6 (10.8)	0.57 (0.52)
Intervalo confianza 95%, media	92-142.9	222-352	347-429	22.8-38.3	0.19-0.94
Error estándar media	11.2	28.8	18.1	3.4	0.16
Mediana (DS)	116.5	288	365	26.5	0.41
Varianza	1261	8338	3282	116	0.27
Valor mínimo	73	52	306	18	0.03
Valor máximo	166	369	469	52	1.45
Asimetría	0.25	-2.13	0.24	1.03	0.56
Error estándar asimetría	11.2	0.68	0.68	0.68	0.68
Curtosis	-1.5	5.6	-1.5	0.31	-1.31
Error estándar curtosis	1.3	1.33	1.33	1.33	1.33
Amplitud intercuartil (IQC)	76	84	107	14	1
Test de Kolmogorov- Smirnov, (P)	0,17 (0.2)	0,31 (0.004)	0,24 (0.09)	0,23 (0.14)	0.21 (0.2)
Percentiles 10 - 90	73.4-165	73.6-368	309-468	18.3-51.3	0.03-1.42

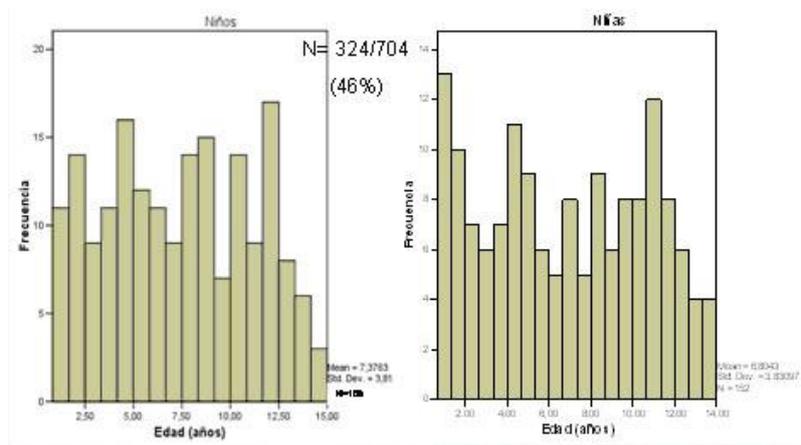


Figura 5. Histograma con la distribución de las edades de los niños incluidos en la cohorte de estudio.

Tabla 10
Prevalencia de portadores de *N. meningitidis* por Municipios.

Municipio	Portador meningococo		Población	
	Negativo	Positivo	En estudio	Total
Aldeire	21	0	21 (22.58 %)	93
Alquife	61	4	65 (59.09 %)	110
Dólar	21	1	22 (37.93%)	58
Ferreira	4	0	4 (12.12%)	33
Hueneja	56	4	60 (40.81%)	147
Jérez	61	5	66 (56.41%)	117
La Calahorra	36	2	38 (45.23%)	84
Lanteira	44	4	48 (77.41%)	62
Total	304	20	324 (46.02%)	704

La prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en la población estudiada fue de 6.57%, siendo sustancialmente mayor en los sujetos de menos de 4 años, con un repunte de prevalencia por encima de los 8 años. De ellos el 58.8% fueron niños y el 41.2% niñas; sin que existan diferencias estadísticas entre sexos en la distribución por edad. El 70% de los portadores de *N. meningitidis* y el 73% de los controles no consumieron antibióticos en los últimos 2 meses, sin diferencias estadísticas entre portadores y controles por estratos de edad.

La prevalencia de portadores de *N. meningitidis* por municipios se refleja en la Tabla 10. En el estudio se procede a incluir al 46% de la población de la Zona Básica de Salud; por municipios la participación oscila entre 12% a 77% de la población infantil.

6.5.2. Descripción estadística: estudio de casos y controles anidado.

Este tipo de estudios tiene la característica de estar basado en la recolección de casos y controles de una cohorte previa. Los sujetos con frotis faríngeo positivo a *N. meningitidis* en la cohorte de niños fue el criterio de selección de la muestra para los casos y el siguiente niño de la misma edad incluido en el estudio con resultado de frotis faríngeo negativo para *N. meningitidis* fue el criterio de inclusión para los controles. La figura 6 muestra la distribución

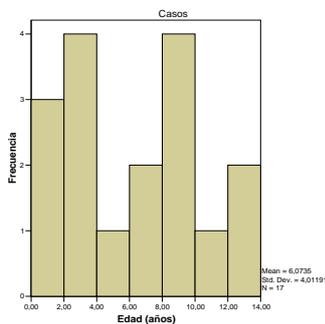


Figura 6. Histograma de la distribución por edades de los sujetos portadores de *N. meningitidis*.

por edades de los sujetos portadores de *N. meningitidis*. La distribución de frecuencias de este histograma nos permite observar que los sujetos portadores tienen 2 picos de máxima frecuencia con una depresión de frecuencia entre los 4 y los 9 años de edad. Esta circunstancia servirá de base argumental para categorizar la muestra durante el análisis de inferencia estadística en tres etapas: 1 a 4 años, 5 a 8 años y de 9 años en adelante.

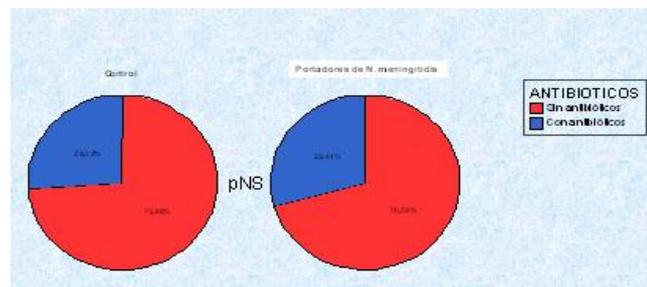


Figura 7. Porcentaje de consumo de antibióticos entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles.

6.6. Inferencia estadística.

6.6.1. Test de comparación de un conjunto de muestras relacionadas.

Aunque *a priori* el conjunto de variables incluidas en este Trabajo podrían considerarse típicas variables biológicas, la realización de un test de Kolmogorov permitió comprobar que en su mayoría las distribuciones no se ajustaban a la normal, por consiguiente deben utilizarse en este apartado técnicas estadísticas que tengan en cuenta ese aspecto. Realizamos en consecuencia un test de comparación para variables no relacionadas. Inicialmente entre los grupos de casos y controles en su conjunto sin distinciones de edad, posteriormente realizaremos las mismas comparaciones estratificando por edad y por sexo.

6.6.1.2. Estudio comparativo de variables somatométricas.

En la Tabla 11 se comparan las variables somatométricas incluidas en este trabajo de investigación considerando como variable de agrupación el estado o no de portador de *N. meningitidis*. Se toman inicialmente las variables en su conjunto sin distinguir entre sexo de los niños. Sólo observamos diferencias significativas entre portadores y controles al considerar los cocientes índice de masa corporal total, grasa corporal total y masa magra corporal total con los antioxidantes del plasma, el significado de este hallazgo lo exponemos en el apartado de discusión.

La Tabla 11 muestra los resultados del estudio de comparación de variables somatométricas entre el grupo de portadores y no portadores de *N. meningitidis*. Considerando ambos sexos de forma conjunta no apreciamos diferencia entre grupos. En un intento de estimar el balance entre consumo de antioxidantes plasmáticos ligados al metabolismo celular acelerado inherente al proceso de crecimiento y la generación de nuevas

moléculas antioxidantes, hemos elaborado tres cocientes: índice de masa corporal, grasa corporal y masa magra con actividad antioxidante del plasma respectivamente.

Tabla 11

Test de comparación de Mann-Whitney entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles para datos no pareados entre variables somatométricas tomando ambos sexos de forma conjunta.

Controles/Portadores	Suma de rangos	Rango promedio	Número de casos	Z (p)
Peso	292/373	17.2/19.6	17/19	0.69 (0.49)
Talla	303/362	17.8/19	17/19	0.34 (0.73)
Pliegue tricipital	296/369	17.4/19.4	17/19	0.57 (0.57)
Pliegue bicipital	292/374	17.1/19.6	17/19	0.72 (0.49)
Pliegue subescapular	282/384	16.5/20.2	17/19	1.03 (0.31)
Pliegue supriliaco	287/379	16.8/19.9	17/19	0.87 (0.39)
Perímetro braquial	285/381	16.7/20	17/19	0.94 (0.36)
Índice de masa corporal (IMC)	263/403	15.4/21.2	17/19	1.63 (0.1)
Area grasa del brazo	287.5/378	16.9/19.9	17/19	0.85 (0.39)
Área muscular del brazo	191/214	13.6/15.3	14/14	0.52 (0.6)
Índice adiposo muscular	320/345	18.8/18.1	17/19	0.19 (0.85)
Densidad corporal total	348/318	20.4/16.7	17/19	1.06 (0.3)
Grasa corporal total (GCT)	289/376	17/19.8	17/19	0.79 (0.43)
Masa magra corporal (MMC)	296/369	17.4/19.4	17/19	0.57 (0.57)
Cociente IMC/antioxidante plasma	226/369	13.2/21.7	17/17	2.46 (0.01)
Cociente GCT/antioxidante plasma	224/371	13.1/21.8	17/17	2.53 (0.01)
Cociente MMC/antioxidante plasma	225/370	13.2/21.7	17/17	2.49 (0.01)

Observamos valores medios de estos cocientes significativamente mayores en el grupo de portadores de *N. meningitidis*, lo que interpretamos como un defecto relativo de actividad antioxidante del plasma ligada al proceso de crecimiento en los sujetos portadores.

La Tabla 12 y 13 efectúa las mismas comparaciones que la Tabla 11 de forma diferencial para el sexo. En el caso de las niñas encontramos diferencias estadísticas entre área muscular de brazo y cocientes grasa corporal total/antioxidantes del plasma, masa magra/antioxidantes del plasma, con valores en límite de significación estadística para el cociente índice de masa corporal/actividad antioxidante del plasma. Llama la atención la ausencia de diferencias para estas mismas variables en niños. A éste respecto conviene recordar que para el mismo intervalo de edad (9 a 14 años) el crecimiento acelerado es mas precoz en las niñas, lo que podría explicar un mayor consumo de moléculas antioxidantes.

Tabla 12

Test de comparación de Mann-Whitney entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles para datos no pareados entre variables somatométricas en niños.

Controles/Portadores	Suma de rangos	Rango promedio	Número de casos	Z (p)
Peso	99/132	9/12	10/11	0.77 (0.46)
Talla	104.5/126	10.4/11.5	10/11	0.38 (0.7)
Pliegue tricipital	93/138	9.3/12.5	10/11	1.2 (0.25)
Pliegue bicipital	98.5/132.5	9.8/12	10/11	0.83 (0.42)
Pliegue subescapular	98/133	9.8/12	10/11	0.86 (0.42)
Pliegue suprailíaco	102.5/128	10.2/11.6	10/11	0.53 (0.42)
Perímetro braquial	98/133	9.8/12	10/11	0.85 (0.42)
Índice de masa corporal (IMC)	103/128	10.3/11.6	10/11	0.49 (0.65)
Area grasa del brazo	94/137	9.4/12.4	10/11	1.12 (0.28)
Área muscular del brazo	92/79	10.2/8.78	9/9	0.57 (0.6)
Índice adiposo muscular	99/132	9.9/12	10/11	0.77 (0.46)
Densidad corporal total	126/105	12.6/9.55	10/11	1.12 (0.28)
Grasa corporal total (GCT)	97/134	9.7/12.1	10/11	0.91 (0.38)
Masa magra corporal (MMC)	103/128	10.3/11.6	10/11	0.48 (0.65)
Cociente IMC/antioxidante plasma	90/141	9/12.8	10/11	1.4 (0.17)
Cociente GCT/antioxidante plasma	92/139	9.2/12.6	10/11	1.2 (0.22)
Cociente MMC/antioxidante plasma	94/137	9.4/12.4	10/11	1.1 (0.28)

Tabla 13

Test de comparación de Mann-Whitney entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles para datos no pareados entre variables somatométricas en niñas.

Controles/Portadores	Suma de rangos	Rango promedio	Número de casos	Z (p)
Peso	48/72	6.8/9	7/8	0.93 (0.39)
Talla	50/70	7.1/8.7	7/8	0.69 (0.53)
Pliegue tricipital	59.5/60.5	8.5/7.5	7/8	0.41 (0.69)
Pliegue bicipital	52.5/67.5	7.5/8.4	7/8	0.4 (0.69)
Pliegue subescapular	49/71	7/8.8	7/8	0.81 (0.46)
Pliegue suprailíaco	48.5/71.5	6.9/8.9	7/8	0.87 (0.39)
Perímetro braquial	51.5/68.5	7.3/8.5	7/8	0.52 (0.61)
Índice de masa corporal (IMC)	42/78	6/9.7	7/8	1.6 (0.12)
Area grasa del brazo	53.5/66.5	7.6/8.3	7/8	0.29 (0.77)
Área muscular del brazo	17.5/37.5	3.5/7.5	5/5	2.09 (0.03)
Índice adiposo muscular	64.5/55.5	9.2/6.9	7/8	0.98 (0.33)
Densidad corporal total	61/59	8.7/7.3	7/8	0.58 (0.61)
Grasa corporal total (GCT)	49.5/70.5	7/8.8	7/8	0.75 (0.46)
Masa magra corporal (MMC)	49.5/70.5	7/8.8	7/8	0.75 (0.46)
Cociente IMC/antioxidante plasma	35/56	5/9.3	7/6	2 (0.05)
Cociente GCT/antioxidante plasma	34/57	4.8/9.5	7/6	2.1 (0.03)
Cociente MMC/antioxidante plasma	32/59	4.5/9.8	7/6	2.4 (0.01)

6.6.1.3. Estudio comparativo de variables hematológicas y bioquímicas.

La Tabla 14 muestra los resultados de la comparación de las variables hematológicas, perfil férrico y antioxidantes plasmáticos entre los grupos de portadores de meningococo y controles. Considerados niños y niñas de forma conjunta observamos valores medios de actividad antioxidante del plasma significativamente menores en sujetos portadores de *N. meningitidis*; al considerar los sexos por separado, estas diferencias no se observan, esta circunstancia obedece muy probablemente a razones de tamaño de muestra, ya que la actividad antioxidante del plasma no difiere significativamente entre sexos ($Z= 1.96$; $p>0.05$).

Tabla 14

Test de comparación de Mann-Whitney entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles para datos no pareados entre variables hematológicas y bioquímicas tomando ambos sexos de forma conjunta.

Controles/Portadores	Suma de rangos	Rango promedio	Número de casos	Z (p)
Recuento hematíes	211/285	14/17.8	15/16	1.15 (0.26)
Hemoglobina	246/250	16.4/15.6	15/16	0.25 (0.83)
Hematocrito	232/264	15.4/16.5	15/16	0.31 (0.77)
Recuento leucocitos	250/245	16.7/15.3	15/16	0.41 (0.68)
Recuento polimorfonucleares	269/227	17.9/14.1	15/16	1.14 (0.26)
Recuento linfocitos	241/255	16/15.9	15/16	0.04 (0.98)
Recuento plaquetas	215/280	14.3/17.5	15/16	0.96 (0.33)
Hierro	242/223	16.1/14.8	15/15	0.39 (0.71)
Transferrina	206.5/228	14.7/15.2	14/15	0.15 (0.88)
Saturación transferrina	227/208	16.2/13.8	14/15	0.74 (0.47)
Capacidad fijación de Fe	206.5/228	14.7/15.2	14/15	0.15 (0.88)
Actividad antioxidante plasma	361/234	21.2/13.7	17/17	2.18 (0.02)

Tabla 15

Test de comparación de Mann-Whitney entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles para datos no pareados entre variables hematológicas y bioquímicas en niños.

Controles/Portadores	Suma de rangos	Rango promedio	Número de casos	Z (p)
Recuento hematíes	94/116	10.4/10.5	9/11	0.03 (1)
Hemoglobina	102.5/107	11.3/9.7	9/11	0.64 (0.55)
Hematocrito	91.5/118	10.1/10.1	9/11	0.23 (0.82)
Recuento leucocitos	94/116	10.4/10.5	9/11	0.03 (1)
Recuento polimorfonucleares	110/100	12.2/9	9/11	1.17 (0.26)
Recuento linfocitos	92/118	10.2/10.7	9/11	0.19 (0.88)
Recuento plaquetas	79/131	8.7/11.9	9/11	1.17 (0.26)
Hierro	95/95	10.5/9.5	9/10	0.4 (0.72)
Transferrina	96.5/93.5	10.7/9.3	9/10	0.53 (0.6)
Saturación transferrina	98.5/91.5	10.9/9.1	9/10	0.69 (0.49)
Capacidad fijación de Fe	96.5/93.5	10.7/9.3	9/10	0.53 (0.6)
Actividad antioxidante plasma	125/106	12.5/9.6	10/11	1.05 (0.31)

Tabla 16

Test de comparación de Mann-Whitney entre sujetos portadores de *N. meningitidis* y controles para datos no pareados entre variables hematológicas y bioquímicas en niñas.

Controles/Portadores	Suma de rangos	Rango promedio	Número de casos	Z (p)
Recuento hematíes	25.5/40.5	4.2/8.1	6/5	1.92 (0.052)
Hemoglobina	32/34	5.3/6.8	6/5	0.78 (0.52)
Hematocrito	33.5/32.5	5.5/6.5	6/5	0.46 (0.66)
Recuento leucocitos	41/25	6.8/5	6/5	0.91 (0.42)
Recuento polimorfonucleares	41/25	6.8/5	6/5	0.91 (0.42)
Recuento linfocitos	39/27	6.5/5.4	6/5	0.91 (0.42)
Recuento plaquetas	36/30	6/6	6/5	0.54 (0.66)
Hierro	36/30	6/6	6/5	0 (1)
Transferrina	25/30	5/6	5/5	0.52 (0.69)
Saturación transferrina	29/26	5.8/5.2	5/5	0.31 (0.84)
Capacidad fijación de Fe	25/30	5/6	5/5	0.52 (0.69)
Actividad antioxidante plasma	61/30	8.7/5	7/6	1.71 (0.1)

6.6.2. Análisis de regresión de las variables somatométricas y edad cronológica.

Consideramos en primer lugar un primer análisis de conjunto entre variables somatométricas y edad en años cumplidos. Continuamos con un análisis categorizado por grupos de edad, según los grupos definidos con anterioridad y considerando niños y niñas por separado.

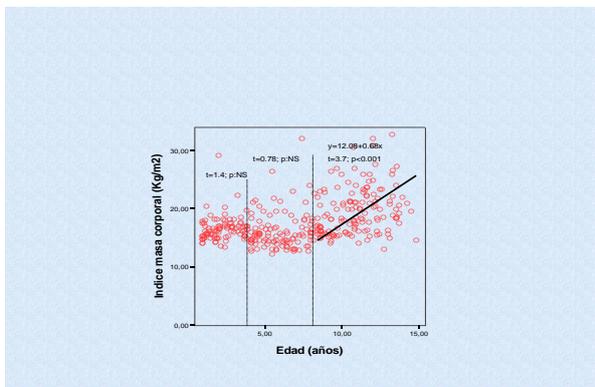


Figura 8. Análisis de regresión para el índice de masa corporal y edad. Sólo observamos una recta de regresión estadísticamente significativa en el estrato de edad de 9 a 14 años.

Como puede apreciarse en las Tablas 17 a 23, observamos rectas de regresión significativas entre índice de masa corporal y edad en los estratos de mayor edad, esta observación es válida para niños y niñas. El área grasa del brazo, sólo muestra rectas de regresión significativas con la edad en niñas, con pendientes mayores en el estrato de mayor edad. La grasa corporal total muestra rectas de regresión significativas en los

niños en el periodo de 1 a 4 años y de 9 años en adelante, la pendiente de la recta es mayor en los niños de mayor edad; las niñas muestran pendientes de regresión mayores que las observadas en niños, sobre todo en la etapa de mayor edad, ello puede interpretarse como un ritmo de depósito graso más cusado en las niñas a esta edad, lo que se relaciona por otro lado con el inicio puberal más precoz en las niñas. Similares observaciones podemos hacerlas para la masa magra corporal. Los cocientes índice de masa corporal, grasa corporal y masa magra corporal con antioxidantes permiten valorar el balance existente entre generación y consumo de antioxidantes inherentes al proceso de crecimiento. No observamos rectas de regresión significativas considerando ambos sexos en su conjunto.

Tabla 17

Análisis de regresión lineal entre las variables somatométricas y edad (variable dependiente) en años cumplidos. Se consideran ambos sexos en su conjunto.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.17	15.2	0.38	0.04	8.4	0.0001	***
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.006	5.7	0.06	0.05	1.19	0.23	NS
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.09	11.6	2.7	0.45	5.9	0.0001	***
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.008	5.22	-0.59	0.36	1.61	0.1	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.15	1.06	-0.002	0.0001	7.7	0.0001	***
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.42	-0.28	1	0.06	15.7	0.0001	***
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.82	4.92	2.42	0.06	39.4	0.0001	***
Modelo 8							
Índice masa corporal/antioxidantes	0.01	116.8	4.08	6.9	0.58	0.56	NS
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	0.07	2.6	8.3	5.3	1.57	0.12	NS
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	0.08	61.5	15.2	8.9	1,7	0.09	NS

Tabla 18

Análisis de regresión lineal en niños entre las variables somatométricas y estrato de edad de 1 a 4 años (variable dependiente) en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.01	16.2	0.02	0.03	0.68	0.49	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.013	7	-0.26	0.03	0.74	0.46	NS
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.004	34.8	-0.38	0.96	0.39	0.69	NS
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.015	1.93	0.03	0.04	0.82	0.41	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.004	1.06	-0.00006	0.0001	0.43	0.66	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.12	1.64	0.03	0.01	2.43	0.01	**
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.17	8.61	0.12	0.04	3	0.004	***
Modelo 8							
Índice masa corporal/antioxidantes	0.29	51.2	1.69	1.83	0.92	0.38	NS
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	0.33	-2.4	0.67	0.31	2.1	0.06	NS
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	0.28	4.51	2.27	1.19	1.9	0.08	NS

Tabla 19

Análisis de regresión lineal en niños entre las variables somatométricas y estrato de edad de 5 a 8 años (variable dependiente) en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.001	17.4	0.003	0.03	0.1	0.91	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.01	6.01	0.006	0.02	0.21	0.83	NS
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.004	34.8	-0.38	0.96	0.39	0.69	NS
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.024	17.51	-0.24	0.30	1.17	0.24	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.001	1.04	0.00002	0.0001	0.18	0.85	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.03	1.99	0.05	0.03	1.45	0.15	NS
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.41	8.06	0.18	0.02	6.21	0.0001	***
Modelo 8							
Índice masa corporal/antioxidantes	0.88	783.6	-6.76	2.47	2.7	0.11	NS
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	0.43	258.7	-2.07	1.68	1.23	0.34	NS
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	0.70	593.5	2.2	1.19	1.90	0.08	NS

Tabla 20

Analisis de regression lineal en niños entre las variables somatométricas y estrato de edad de 9 a 14 años (variable dependiente) en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Indice masa corporal	0.06	13.3	0.04	0.01	2.38	0.01	**
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.007	5.77	0.01	0.02	0.58	0.56	NS
Modelo 3							
Area grasa del brazo	0.027	15.08	0.18	0.12	1.5	0.13	NS
Modelo 4							
Indice adiposo-muscular	0.004	11.61	-0.12	0.20	0.59	0.55	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.002	1.04	0.00001	0.0001	0.45	0.65	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.06	0.85	0.06	0.02	2.41	0.01	**
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.49	3.64	0.27	0.03	8.93	0.0001	***
Modelo 8							
Indice masa corporal/antioxidantes	0.70	491.2	-2.85	1.4	1.99	0.11	NS
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	0.43	80.1	-0.31	0.32	0.96	0.39	NS
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	0.64	656.1	-3.67	2.2	1.66	0.17	NS

Tabla 21

Analisis de regression lineal en niñas entre las variables somatométricas y estrato de edad de 1 a 4 años (variable dependiente) en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Indice masa corporal	0.02	15.5	0.02	0.02	0.91	0.36	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.02	6.7	-0.03	0.03	1	0.3	NS
Modelo 3							
Area grasa del brazo	0.23	8.33	0.22	0.06	3.5	0.001	***
Modelo 4							
Indice adiposo-muscular	0.005	3.22	-0.03	0.08	0.43	0.66	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.07	1.06	0.0001	0.0001	1.77	0.08	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.36	0.75	0.04	0.01	4.8	0.0001	***
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.74	5.54	0.19	0.01	10.88	0.0001	***
Modelo 8							
Indice masa corporal/antioxidantes	0.99	347	-9.88	0.46	21.3	0.03	*
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	0.99	42.1	-1.18	0.03	39.1	0.01	*
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	0.99	210	-5.9	0.14	39.9	0.01	*

Tabla 22.

Análisis de regresión lineal en niñas entre las variables somatométricas y estrato de edad de 5 a 8 años (variable dependiente) en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.02	14.8	0.02	0.02	1	0.32	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.01	4.49	-0.003	-0.01	0.08	0.93	NS
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.09	2.34	0.34	0.16	2	0.04	*
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.002	2.09	0.07	0.24	0.31	0.75	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.05	1.07	0.0001	0.0001	1.56	0.12	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.17	-1.55	0.09	0.03	3	0.004	**
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.49	6.43	0.16	0.02	6.46	0.0001	***
Modelo 8							
Índice masa corporal/antioxidantes	1	-845.3	10.9	0.0001	-	-	-
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	1	-451	5.8	0.0001	-	-	-
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	1	-863	11.23	0.0001	-	-	-

Tabla 22

Análisis de regresión lineal en niñas entre las variables somatométricas y estrato de edad de 9 a 14 años (variable dependiente) en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.13	9.4	0.07	0.02	3	0.003	**
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.26	10.8	-0.04	0.32	1.41	0.16	NS
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.13	-21.4	0.51	0.17	3	0.004	**
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.003	-6.87	0.07	0.15	0.43	0.66	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.12	1.08	0.0001	0.0001	3	0.004	**
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.24	-12.25	0.18	0.04	44.4	0.0001	***
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.58	-7.53	0.29	0.03	9.2	0.0001	***
Modelo 8							
Índice masa corporal/antioxidantes	0.002	249.9	-0.69	5.8	0.12	0.90	NS
Modelo 9							
Grasa corporal total/antioxidantes	0.03	17.91	0.75	5.2	0.14	0.89	NS
Modelo 10							
Masa magra corporal/antioxidantes	0.002	329.3	-0.7	8.06	0.09	0.92	NS

6.6.3. Análisis de regresión de las variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma en sujetos portadores y no portadores de *N. meningitidis*.

Realizamos este análisis con un análisis categorizado por grupos de edad, según los grupos definidos con anterioridad. Por exigencias de volumen de muestra analizamos en su conjunto niños y niñas. En el estrato de mayor edad encontramos asociación positiva en sujetos no portadores entre las variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma; esta asociación se pierde cuando consideramos sujetos portadores. Como ya quedó expuesto en las Tablas 11 a 13 el cociente entre índice de masa corporal y grasa corporal con antioxidantes es mayor en los sujetos no portadores que en los portadores.

Analizamos en primer lugar el estrato de 1 a 4 años, en él no observamos rectas de regresión con significación estadística entre variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma, ello tanto en sujetos portadores como no portadores de *N. meningitidis*. Por tanto, parece que otros factores además de los considerados deben estar implicados en la mayor prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en este periodo.

Por circunstancias relacionadas con el volumen de muestra, prescindimos del estudio de regresión en el grupo etario de 5 a 8 años. En el estrato de 9 a 14 años observamos rectas de regresión significativas entre grasa corporal y actividad antioxidante del plasma en sujetos no portadores de *N. meningitidis*; sin embargo, esta asociación no existe en los sujetos portadores, es decir el incremento de la grasa corporal inherente al proceso de crecimiento, no se acompaña de la misma forma de un incremento de la actividad antioxidante del plasma de los sujetos. Este hecho corrobora lo ya comentado en la Tabla 13, donde apreciamos cocientes entre grasa corporal/actividad antioxidante del plasma, mayores en los sujetos portadores de *N. meningitidis*.

Tabla 23

Analisis de regresion lineal en sujetos no portadores de *N. meningitidis* entre variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma (variable dependiente) en el estrato de edad de 1 a 4 años en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Indice masa corporal	0.15	-8.3	0.59	0.62	0.94	0.38	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.34	-0.73	0.28	0.17	1.6	0.16	NS
Modelo 3							
Area grasa del brazo	0.13	2.8	-0.14	0.16	0.89	0.41	NS
Modelo 4							
Indice adiposo-muscular	0.15	1.92	-0.33	0.34	0.97	0.37	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.02	45.3	-41.7	112.8	0.37	0.7	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.09	-0.39	0.69	0.97	0.7	0.5	NS
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.15	-2.25	0.32	0.33	0.97	0.37	NS

Tabla 24

Analisis de regresion lineal en sujetos portadores de *N. meningitidis* entre variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma (variable dependiente) en el estrato de edad de 1 a 4 años en meses cumplidos.

	R²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Indice masa corporal	0.22	-0.02	0.01	0.008	1.19	0.28	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.05	0.16	-0.004	0.008	0.54	0.6	NS
Modelo 3							
Area grasa del brazo	0.37	0.05	0.005	0.003	1.7	0.14	NS
Modelo 4							
Indice adiposo-muscular	0.09	0.12	0.003	0.005	0.7	0.5	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.2	2.4	-2.2	1.9	1.13	0.3	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.26	0.09	0.01	0.01	1.33	0.23	NS
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.16	0.08	0.005	0.005	0.97	0.37	NS

Tabla 25

Análisis de regresión lineal en sujetos no portadores de *N. meningitidis* entre variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma (variable dependiente) en el estrato de edad de 9 a 14 años en meses cumplidos.

	R ²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.48	-8.3	0.59	0.62	0.94	0.38	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.78	0.95	-0.1	0.03	3.3	0.04	*
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.65	0.03	0.01	0.004	3.1	0.02	*
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.14	0.45	0.008	0.009	0.9	0.4	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.86	27.02	-25.2	4.5	5.5	0.003	**
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.63	0.13	0.03	0.01	2.9	0.03	*
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.55	-0.21	0.02	0.01	2.4	0.05	NS

Tabla 26

Análisis de regresión lineal en sujetos portadores de *N. meningitidis* entre variables somatométricas y actividad antioxidante del plasma (variable dependiente) en el estrato de edad de 9 a 14 años en meses cumplidos.

	R ²	Cte.	B	EE (B)	t	p	Nivel
Modelo 1							
Índice masa corporal	0.21	-0.77	0.05	0.04	1.16	0.29	NS
Modelo 2							
Área muscular del brazo	0.04	0.03	0.017	0.05	0.29	0.79	NS
Modelo 3							
Área grasa del brazo	0.1	0.1	0.005	0.006	0.77	0.4	NS
Modelo 4							
Índice adiposo-muscular	0.16	0.32	-0.05	0.05	0.99	0.36	NS
Modelo 5							
Densidad corporal total	0.07	5.7	-5.1	8.2	0.6	0.55	NS
Modelo 6							
Grasa corporal total	0.12	0.06	0.02	0.02	0.86	0.41	NS
Modelo 7							
Masa magra corporal	0.53	-1.33	0.05	0.02	2.4	0.06	NS

6.6.4. Análisis de regresión logística.

Se ha efectuado un análisis de regresión logística tomando la variable “portador de *N. meningitidis*” como variable dependiente, se han valorado una a una todas las variables somatométricas y bioquímicas, tan sólo la variable actividad antioxidante plasmática permite adelantar un ligero efecto protector del nivel de antioxidantes del plasma sobre el estado de portador de *N. meningitidis* con OR (razón de odds) de 0.11 (IC95%: 0.01-0.95).

7. Discusión

7.1. Análisis de la prevalencia de portador de *N. meningitidis*.

Hemos estudiado la prevalencia del estado de portador de *N. meningitidis* en una población infantil de 1 a 14 años y hemos obtenido tasas de prevalencia similares a las comunicadas por otros autores en situación de endemia (14).

En situaciones de endemia la duración normal del estado de portador asintomático de *N. meningitidis* puede oscilar entre varias semanas a varios meses, por lo general menos de 1 año. Lógicamente el incremento de la duración del estado de portador nasofaríngeo del microorganismo incrementa las posibilidades de: a) se transmita el microorganismo a otros sujetos susceptibles (15), b) se establezcan intercambios de material genético con otros microorganismos comensales de la nasofaringe (16), c) pueda ocurrir diseminación hematológica del microorganismo ante eventuales disminuciones del estado inmunológico del huésped. De cualquiera de las formas, lo que subyace en un estado de portador prolongado es una respuesta inmunitaria defectuosa que permite el mantenimiento nasofaríngeo de la bacteria más tiempo del deseado, por no haberse desarrollado los mecanismos inmunológicos neutralizantes adecuados (3). *N. meningitidis* tiene como particularidad poder sobrevivir en el medio intracelular, ello en virtud de su facultad de segregar catalasa que neutraliza la actividad de peróxido de hidrógeno de las células fagocíticas. Por ello, además de los anticuerpos circulantes con actividad bactericida, la inmunidad celular resulta decisiva para eliminar *N. meningitidis* de la nasofaringe de los sujetos portadores. Por tanto, en la permanencia del microorganismo en la nasofaringe pueden intervenir alteraciones permanentes o transitorias de la inmunidad celular del huésped.

Desde que a finales de la década de los sesenta se demostrara la existencia de una relación inversamente proporcional entre la presencia de anticuerpos bactericidas y la incidencia de enfermedad meningocócica, se acepta que la inmunidad humoral constituye la principal barrera defensiva frente a esta enfermedad (3;4). La mayor prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en los primeros años de vida se justifica por la baja presencia de anticuerpos bactericidas, consecuencia de la ausencia de contactos previos con el germen e inmadurez inmunológica de los lactantes de menor edad (17). Sin embargo, el aumento de prevalencia de *N. meningitidis* en torno a la segunda década de vida no puede ser explicado de forma razonable con las premisas anteriores; de hecho se ha justificado (18;19) por la progresiva escolarización de los sujetos y el incremento de la transmisibilidad del microorganismo en estos entornos cerrados. Nuestros datos al igual que los de otros autores (5;18), muestran un aumento de la prevalencia de portadores de *N. meningitidis* al final de la primera década de vida (Figura 6). Durante este periodo (9 a 14 años) al igual que en el periodo previo (5 a 8 años) de menor prevalencia, los niños están escolarizados y el entorno de juego, al ser poblaciones pequeñas con una única escuela, es común en todos ellos. Por tanto, otros condicionantes deben estar necesariamente implicados en el repunte de prevalencia al final de la primera década de vida. Por otro lado, el repunte de prevalencia en

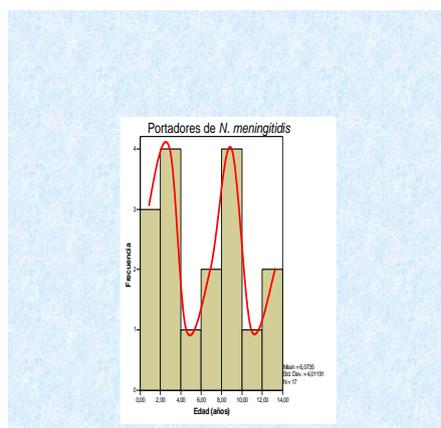


Figura 9. Histograma de nuestra muestra de estudio donde se observa mayor frecuencia de portadores de *N. meningitidis* en los grupos de edad de 1 a 4 años y de 9 a 12 años.

una etapa en que las variables somatométricas estudiadas nos indican un crecimiento acelerado, nos hace retomar la hipótesis según la cual podría existir una relación entre fases de crecimiento rápido, aumento de las demandas metabólicas de moléculas antioxidantes o lo que es lo mismo estrés oxidativo e hiporespuesta inmunológica.

La importancia del hábitat intracelular de *N. meningitidis* en la persistencia del estado de portador asintomático de *N. meningitidis* y su posterior desarrollo de patogenicidad ha sido reconocida por diversos autores (6;20), se sabe que de esta forma la bacteria puede eludir los mecanismos humorales de defensa del huésped (IgA, complemento) y el aclaramiento mucociliar. En esta situación los linfocitos T que se convierten en la línea de defensa fundamental del huésped frente al estado de portador asintomático, se conoce por diversos estudios (2;21) que estas líneas celulares ven disminuida su actividad en situaciones de estrés oxidativo aumentado.

Nuestros datos muestran que el 6.5% de los niños estudiados son portadores asintomáticos de *N. meningitidis*, estos datos coinciden con los comunicados por otros autores (5;18) para la población general en situaciones de baja endemia. Por grupos de edad, la prevalencia es mas elevada en menores de 3 años, estrato de población en que la prevalencia es mayor del 10%, muy superior a la prevalencia comunicada por otros autores (18;19).

La existencia de *N. meningitidis* intracelular, unido a la posibilidad de falsos negativos en el frotis faríngeo (20), es asumida en nuestro estudio en el sentido de que consideramos que estas circunstancias nos conducen a subestimar la prevalencia real de portadores asintomáticos de *N. meningitidis*, y muy probablemente las diferencias entre antioxidantes del plasma observadas entre grupos. Por otro lado, la elección de los controles (sujeto siguiente en orden cronológico de la misma edad que entra en el estudio) nos permite minimizar en la medida de lo posible el error aleatorio en la selección de la muestra. Frente a los 20 casos informados, sólo pudimos reclutar 17 controles, indudablemente esta contrariedad, que se debió a la negativa del padre o tutor de efectuar la extracción sanguínea pertinente, debe haber introducido un sesgo en nuestros resultados. No obstante, las comparaciones entre casos y controles para las variables somatométricas, cronológicas y bioquímicas muestran

homogeneidad entre grupos, al no observarse diferencias estadísticas para esas variables, a excepción de la actividad antioxidante del plasma y los cocientes entre índice de masa corporal, grasa corporal y masa magra con antioxidantes (Tabla 11).

7.2. Valoración somatométrica de la población y relaciones con la actividad antioxidante del plasma.

Nuestra cohorte de estudio es en su conjunto una población con unos índices nutricionales adecuados: los valores medios del índice de masa corporal tanto en niños como en niñas se sitúa entre los percentiles 50 y 75 para las diferentes edades.

Desde un punto de vista estructural, podemos considerar el crecimiento como el resultado de todos aquellos procesos metabólicos que conducen a un incremento de la masa tisular; este proceso conlleva consumo de energía, oxígeno y generación de radicales libres que deben ser adecuadamente detoxificados por las células (22). Con el objetivo de mantener un equilibrio entre generación de radicales libres y consumo de antioxidantes se utilizan

mecanismos antioxidantes enzimáticos (intracelulares) y no enzimáticos (plasmáticos), que de forma global son los valorados en el presente estudio.

Al igual que en su día describiera Karlberg, nuestra muestra presenta un crecimiento no lineal y en la que se pueden identificar claramente varias pendientes de desarrollo. La figura 10 referida a la grasa corporal

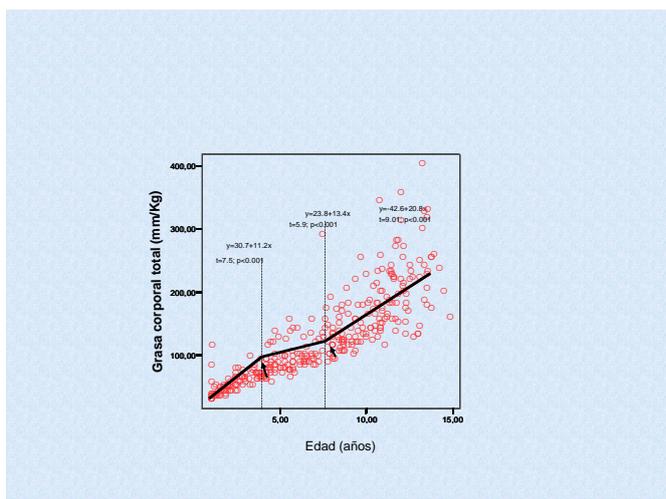


Figura 10. Análisis de regresión considerando las tres etapas de desarrollo: 1 a 4 años, 5 a 8 años y 9 años en adelante. Este hallazgo es superponible a los referidos por Karlberg.

total muestra tres pendientes de desarrollo, mas marcada en los primeros años de vida y al

final de la primera década de vida. La figura 11 muestra el análisis de regresión entre actividad antioxidante del plasma y grasa corporal total, tomando inicialmente de forma conjunta toda la cohorte de estudio; en los sujetos no portadores de *N. meningitidis* persiste la asociación con la recta de regresión, esta asociación se pierde en los sujetos no portadores. Es decir los incrementos de la grasa corporal no ocurren de forma paralela a los incrementos de la actividad antioxidante del plasma en los sujetos portadores.

De igual forma el índice de masa corporal presenta rectas de regresión con mayores pendientes en las niñas de 9 años en adelante, lo que sugiere un desarrollo corporal mas acelerado que los niños de igual edad. Algunos autores (23), han relacionado aumento de la adiposidad y aumento del índice de masa corporal con estrés oxidativo. Estas observaciones referidas a adultos y obesos logran establecer una relación entre índice de masa corporal, obesidad y riesgo aterogénico. En nuestra muestra hemos observado que el incremento del área grasa del brazo o la grasa corporal total es paralelo al incremento de la actividad

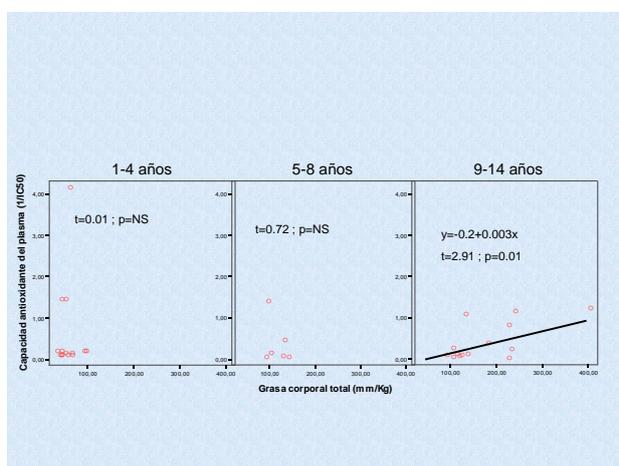


Figura 11. Análisis de regresión entre actividad antioxidante del plasma y grasa corporal total

antioxidante, si bien esta observación sólo es válida para niños en el estrato de edad de 9 a 14 años. Por otro lado, el inicio puberal podría marcar el inicio de cambios en la actividad antioxidante del plasma de niños y niñas; Chiang K, y cols. (24) han

comunicado que los estrógenos a concentraciones fisiológicas pueden actuar como prooxidantes, favorecen por tanto la

peroxidación de las lipoproteínas de densidad media circulantes y su eliminación hepática del torrente sanguíneo. No obstante en nuestra muestra no encontramos diferencias significativas entre actividad antioxidante de niños y niñas en este estrato de edad.

La determinación de la actividad antioxidante mediante la técnica colorimétrica con crocin, fue desarrollada por Lussignoli, S. (25) y posteriormente se han publicado modificaciones automatizadas del mismo procedimiento (26). Esta técnica tiene como principal ventaja la de evaluar la actividad antioxidante del plasma independientemente de que se conozcan o no, los antioxidantes implicados, presentando una precisión del 4.8%; además las muestras de plasma pueden ser conservadas en congelación hasta su medida sin que ello modifique los resultados de la prueba. En nuestra muestra hemos podido comprobar una asociación positiva entre aumento de grasa corporal total, es decir aumento del compartimento graso y aumento de la actividad antioxidante del plasma, esta asociación se pierde en sujetos portadores de *N. meningitidis* que además muestran cocientes de grasa corporal/antioxidantes con valores mas elevados que los sujetos no portadores, lo que equivale a decir que son portadores de un defecto relativo de actividad antioxidante del plasma, al no existir diferencias entre parámetros somatométricos de sujetos portadores y no portadores. Diversos estudios (24), han relacionado adiposidad en obesos con estrés oxidativo; estos hallazgos difieron de los nuestros al considerar una población adulta, donde el índice de masa corporal esta en rango de obesidad, recordemos que nuestra muestra representa una población sana y con estado nutricional adecuado, como se desprende un índice de masa corporal entre percentil 50 y 75.

Diversos estudios (27;28), han comunicado la existencia de una asociación positiva entre irritantes, como el humo del tabaco o infecciones faríngeas de repetición, y el estado de portador asintomático de *N. meningitidis*. Las razones de esta asociación no se han aclarado, y sin duda se deben implicar tanto la efectividad de los mecanismos de aclaramiento mucociliar o la capacidad fagocitaria de polimorfonucleares. Nuestros datos muestran un balance oxidativo en plasma de los sujetos portadores de *N. meningitidis* inclinado hacia el lado de los prooxidantes, es decir existe déficit relativo de antioxidantes (Tabla 21). Se sabe que el

mantenimiento de esta situación dificulta una adecuada respuesta inmunológica (29; 2); de hecho, en pacientes tumorales también se ha observado un déficit relativo de antioxidantes y se ha podido comprobar como el tratamiento con antioxidantes mejora la respuesta inmunológica de forma sustancial. No debe pues extrañar que un balance deficitario de antioxidantes plasmáticos dificulte una efectiva y rápida eliminación de *N. meningitidis* de la nasofaringe.

7.3 Analisis de la actividad antioxidante del plasma y estado de portador asintomático de *N. meningitidis*.

La actividad antioxidante del plasma que evaluamos en nuestra muestra por el método de Lusignolli y cols (25;26) evalúa los sistemas antioxidantes contenidos en la fase lipofílica e hidrofílica del plasma. Estas moléculas están en continua regeneración y su equilibrio se implica en la génesis de cada vez más procesos patológicos (30). Sin embargo, hasta el presente no se han podido definir valores óptimos de actividad antioxidante del plasma, y tampoco existe acuerdo sobre métodos estandarizados para su medida. Ello hace imposible dar indicaciones sobre niveles deficitarios u óptimos y en esta situación todo lo que podemos hacer es definir niveles de grupos poblacionales a priori sanos y compararlos con los observados en otros estratos poblacionales. De esta forma hemos observado niveles de actividad antioxidante del plasma inferiores en nuestro grupo de sujetos portadores de meningococo; obviamente no podemos inferir causalidad en tanto no comprobemos que tras normalizarse los niveles de antioxidantes hasta niveles observados en el grupo de no portadores no se revierte la situación de portador de *N. meningitidis*.

La observación por diversos autores (29;2) de respuestas inmunitarias alteradas en situaciones de estrés oxidativo, unido a la observación de que diversos irritantes con actividad prooxidante, como el humo del tabaco, incrementan el riesgo de ser portador de *N.*

meningitidis; indican que el desbalance entre oxidación y antioxidantes o simplemente el defecto relativo de antioxidantes estaría en la génesis de la persistencia de *N. meningitidis* en la nasofaringe de sus huéspedes. En nuestra muestra la disminución de la actividad antioxidante del plasma sería expresión de un aumento transitorio de requerimientos durante una fase de crecimiento acelerado. Se sabe que diversas situaciones fisiológicas como cambios en los hábitos nutritivos propios de la pubertad o la adolescencia pueden alterar el balance de antioxidantes plasmáticos (31).

8. Conclusiones

A la luz de los resultados obtenidos y considerando que existe una relación entre adiposidad, estrés oxidativo y respuesta inmunitaria, suficientemente documentada en la literatura podemos afirmar que:

1°. En la población infantil no portadora de *N. meningitidis* existe un incremento de actividad antioxidante del plasma paralelo al incremento de la grasa corporal total y otros depósitos grasos del organismo como el área grasa del brazo.

2°. En la población infantil portadora de *N. meningitidis* la actividad antioxidante del plasma no se incrementa en respuesta al incremento de los depósitos grasos del organismo.

3°. La prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en la población estudiada es del 6.5%, porcentaje similar al comunicado en otras poblaciones en situaciones de endemia.

4°. Los portadores asintomáticos de *N. meningitidis* muestran actividad antioxidante del plasma significativamente inferior que en la población no portadora. Pensamos que esta situación puede favorecer respuestas inmunitarias alteradas en el huésped y la persistencia nasofaríngea del meningococo.

5°. Existen dos picos de prevalencia de portadores de *N. meningitidis*, hasta cierto punto superponibles a los periodos etarios descritos por Karlberg para el crecimiento infantil acelerado: Un primer repunte de mayor prevalencia tiene lugar durante la primera infancia y esta posiblemente en relación además con la inmadurez inmunológica y la falta de contactos previos con el meningococo. El segundo repunte de mayor prevalencia tiene lugar al final de la primera década de vida, y parece estar en relación con un crecimiento acelerado y disminución relativa de la actividad antioxidante del plasma.

9. Bibliografía

- (1) Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 350:70-94.
- (2) Cemerski S, van Meerwijk JP, Romagnoli P. Oxidative-stress-induced T lymphocyte hyporesponsiveness is caused by structural modification rather than proteasomal degradation of crucial TCR signaling molecules. *Eur J Immunol* 2003; 33(8):2178-
- (3) Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969; (3) Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969; 129(6):1327-1348.
- (4) Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129(6):1307-1326.
- (5) Cardenosa N, Dominguez A, Orcau A, Panella H, Godoy P, Minguell S et al. Carriers of *Neisseria meningitidis* in household contacts of meningococcal disease cases in Catalonia (Spain). *Eur J Epidemiol* 2001; 17(9):877-884.
- (6) Coen PG, Cartwright K, Stuart J. Mathematical modelling of infection and disease due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica*. *Int J Epidemiol* 2000; 29(1):180-188.

- (9) Gagneux SP, Hodgson A, Smith TA, Wirth T, Ehrhard I, Morelli G et al. Prospective study of a serogroup X *Neisseria meningitidis* outbreak in northern Ghana. *J Infect Dis*
- (10) Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(11):2540-2545.
- (11) Sann L, Durand M, Picard J, Lasne Y, Bethenod M. Arm fat and muscle areas in infancy. *Arch Dis Child* 1988; 63(3):256-260.
- (12) Brook CG. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971; 46(246):182-184.
- (13) Sann L, Durand M, Picard J, Lasne Y, Bethenod M. Arm fat and muscle areas in infancy.
- (14) Arreaza L, Vazquez J. Portadores de meningococo: un enigma a finales del siglo xx. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(7):352-355.
- (15) Uberos J, Molina-Carballo A, Fernandez-Puentes V, Rodriguez-Belmonte R, Munoz-Hoyos A. Overweight and obesity as risk factors for the asymptomatic carrier state of *Neisseria meningitidis* among a paediatric population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:333-334.
- (16) Ala'Aldeen DA, Neal KR, Ait-Tahar K, Nguyen-Van-Tam JS, English A, Falla TJ et al. Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2311-2316.
- (17) Stollenwerk N, Jansen VA. Meningitis, pathogenicity near criticality: the epidemiology of meningococcal disease as a model for accidental pathogens. *J theor Biol* 2003; 222(3):347-359.

- (18) Dominguez A, Cardenosa N, Izquierdo C, Sanchez F, Margall N, Vazquez JA et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in the school population of Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2001; 127(3):425-433.
- (19) Melles DC, Bogaert D, Gorkink RF et al. Nasopharyngeal co-colonization with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in children is bacterial genotype independent. *Microbiology* 2007;153(Pt 3):686-692.
- (20) Sim RJ, Harrison MM, Moxon ER, Tang CM. Underestimation of meningococci in tonsillar tissue by nasopharyngeal swabbing. *Lancet* 2000; 356(9242):1653-1654.
- (21) Cemerski S, Cantagrel A, van Meerwijk JP, Romagnoli P. Reactive oxygen species differentially affect T cell receptor-signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277(22):19585-19593.
- (22) Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49(3):481-493.
- (23) Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4673-4676.
- (24) Chiang K, Parthasarathy S, Santanam N. Estrogen, neutrophils and oxidation. *Life Sci* 2004; 75(20):2425-2438.
- (25) Lussignoli S, Fraccaroli M, Andrioli G, Brocco G, Bellavite P. A microplate-based colorimetric assay of the total peroxy radical trapping capability of human plasma. *Anal Biochem* 1999; 269(1):38-44.
- (26) Kampa M, Nistilaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas E. A new automated method for the determination of the Total antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clinical Pathology* 2002; 2(3):1-16.

- (27) CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46[No.RR-5]:1--21), editor. 2000.
- (28) Baines PB, Hart CA. Severe meningococcal disease in childhood. Br J Anaesth 2003; 90(1):72-83.
- (29) Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences [published erratum appears in Free Radic Biol Med 1991;10(3-4):249]. Free Radic Biol Med 1990; 9(4):315-325.
- (30) Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Arch Biochem Biophys 2004; 430(1):97-103.
- (31) Yeum KJ, Booth SL, Sadowski JA, Liu C, Tang G, Krinsky NI et al. Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. Am J Clin Nutr 1996; 64(4):594-602.