



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN
A CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR
PM_{2.5} Y SOBREPESO/OBESIDAD
INFANTIL EN NIÑOS DE 6 A 59 MESES
EN LAS PROVINCIAS DE LIMA Y
CALLAO

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS AMBIENTALES
CON MENCIÓN EN SALUD AMBIENTAL

VALERIA MARCELA PAZ APARICIO

LIMA – PERÚ

2020

Asesor de la Tesis

Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo

JURADO DE TESIS

Dra. Stella María Hartinger Peña

PRESIDENTE

Dra. Mónica Jehnny Pajuelo Travezaño

VOCAL

Mg. Leopoldo Walter Bejarano Benites

SECRETARIO

*Por las amanecidas y cien tazas de café.
Por los viajes apurados en el metropolitano.
Por todos los planes que tuve que dejar pasar.
Ahora entiendo, sin querer, soy muy afortunada.*

Gustavo F. Gonzales

“En Ciencias hay que ver más allá de lo que otros ven”

Helen Fisher

“There’s biology in everything, even when you’re feeling spiritual”

Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Dios por ponerme en el camino de la Ciencia y la Biología, por bendecirme, guiarme y cuidarme todos los días.

Agradezco a mi maestro y mentor, el Dr. Gustavo F. Gonzales. Gracias por darme la oportunidad de aprender de su experiencia y conocimientos, por enseñarme cada día a ser una mejor científica y ver más allá de lo que otros ven. Gracias por el tiempo que me ha brindado para desarrollar mi tesis y por los infinitos alientos. Tengo mucha suerte de tenerlo como guía.

Agradezco a mis padres, Leonardo y Leonor, sin ustedes no hubiera llegado hasta donde estoy ahora. Esto es simplemente para ambos.

Agradezco a mis hermanos, Leonardo, Daniela y Carlos, son mis referentes siempre. Agradezco a mi Melala, sin ti que hubiera sido de mí, muchas gracias por tu amor. Gracias a mis sobrinos, Mateo y Emilia, sus sonrisas hacen todo más fácil.

Agradezco al Laboratorio de Endocrinología y Reproducción, en especial a Vilma Tapia por su tiempo para guiarme y enseñarme, y a Vanessa Vásquez por su aliento y ayuda a lo largo de la maestría.

Gracias Alejandra Ingunza, hicimos que las días enteros de tesis fueran momentos de aprendizaje y aliento mutuo. Gracias Patricio Tokeshi, compañero de esta aventura académica.

Finalmente, quiero agradecer al proyecto GEOHealth Hub centered in Peru y a las siguientes instituciones: Fogarty International Center, National Institutes of Environmental Health Sciences, National Cancer Institute, Centers for Disease Control y al NIH de los Estados Unidos por financiar mis estudios y tesis de maestría bajo el Grant N° U02 TW0101 07.

Fuente de Financiamiento

El presente trabajo ha sido financiado por el proyecto Regional GEOHealth Hub centered in Peru Grant N° U01 TW0101 07 – National Institution of Health, United States of America

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3.	MARCO TEORICO	9
3.1.	Asociación de la contaminación con sobrepeso/obesidad en el Mundo	9
3.2.	PM_{2.5}, contaminante atmosférico	12
3.3.	Sobrepeso y Obesidad Infantil	14
3.4.	Inflamación y Obesidad Infantil	17
3.5.	Inflamación y PM_{2.5}	19
3.5.1.	PM_{2.5} inflamación en el pulmón	20
3.5.2.	PM_{2.5} inflamación en el tejido adiposo	21
3.6.	PM_{2.5} como disruptor endocrino para Sobrepeso/Obesidad: Desbalance hormonal	23
3.6.1.	Marcadores fisiológicos	24
3.7.	PM_{2.5} y estrés oxidativo en la Obesidad Infantil	27
3.8.	PM_{2.5} y Genes Obesogénicos	29
3.9.	PM_{2.5} y enfermedad Cardiovascular	30
3.10.	Microbiota, PM_{2.5} y Obesidad Infantil	32
3.11.	PM_{2.5} y Conducta Obesogénica	33
4.	JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	36
5.	OBJETIVOS	37
5.1.	Objetivo General	37
5.2.	Objetivos Específicos	37
6.	METODOLOGÍA	38
6.1.	Diseño de estudio	38
6.2.	Obtención de base de datos	38
6.3.	Población y muestra	39

6.4.	Unidad de Análisis	40
6.5.	Criterios de inclusión y exclusión	40
6.5.1.	Base de datos de CENAN	40
6.5.2.	Base de datos ambientales	41
6.6.	Clasificación de variables y operacionalización	41
6.7.	Consideraciones éticas	46
6.8.	Análisis Estadístico	47
6.8.1.	Análisis Descriptivo	48
6.8.2.	Análisis Multivariado	49
7.	RESULTADOS	53
7.1.	Características generales descriptivas	53
7.2.	Contaminación por PM_{2.5} y Prevalencia de Sobrepeso/Obesidad Infantil en las provincias de Lima y Callao entre los años 2012 a 2016.	58
7.3.	Asociación entre la exposición a contaminación ambiental por PM_{2.5} y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao.	60
7.4.	Asociación entre la exposición a contaminación ambiental por cuartiles de PM_{2.5} y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao (población total).	65
7.5.	Asociación entre la exposición a PM_{2.5} superior a lo establecido por la OMS y MINAM y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao por grupo etario.	66
8.	DISCUSIÓN	68
9.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES	79
10.	CONCLUSIONES	82
11.	RECOMENDACIONES	83
12.	REFERENCIAS	85

Abreviaturas en Español

CENAN: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición

DIGESA: Dirección General de Salud Ambiental

ECA: Estándar de Calidad Ambiental

ENAHO: Encuesta Nacional de Hogares

ENDES: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar

IMC: Índice de Masa Corporal

INEI: Instituto Nacional de Estadística e Informática

INS: Instituto Nacional de Salud

MINAM: Ministerio del Ambiente del Perú

MINSA: Ministerio de Salud del Perú

NO₂: Dióxido de nitrógeno

NO_x: Especies reactivas de Nitrógeno

OEFA: Organismo de Evaluación y Fiscalización Ambiental

OMS: Organización Mundial de la Salud

PM₁₀: Material particulado de diámetro menor de 10 micrones

PM_{2.5}: Material particulado de diámetro menor de 2.5 micrones

RAE: Real Academia Española

S/O: Sobrepeso/Obesidad Infantil

SENAMHI: Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología

SIDISI: Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación

SIEN: Sistema de Información del Estado Nutricional

SNC: Sistema Nervios Central

SO₂: Dióxido de azufre

UPCH: Universidad Peruana Cayetano Heredia

Abreviaturas en Inglés

ATM: Macrophage of Adipose Tissue (Macrófagos del tejido adiposo)

BAT: Brown Adipose Tissue (Grasa parda)

CLS: Crown-Like Structures (Estructura en forma de corona)

ecSOD: Extracellular Superoxide Dismutase (Superóxido dismutasa extracelular)

eHSP72: Extracellular Heat-Shock Protein 72 (Proteína de shock térmico de 72kDa)

GEOHealth: Global Environmental and Occupational Health

GST- α : Glutathione Transferase Alpha

IFN γ : Interferon Gamma (Interferón Gamma)

IKBKe: Inhibitor of nuclear factor Kappa-B kinase

IL4: Interleukin 4 (Interleucina 4)

IQR: Interquertile Range (Rango intercuartil)

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein 1 (Proteína quimiotáctica de monocitos 1)

Nrf2: Nuclear Factor Erythroid 2 (Factor nuclear eritroide-2)

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor 1 (Inhibidor del activador del plasminógeno 1)

RBP4: Retinol Binding Protein 4 (Proteína transportadora de retinol tipo 4)

SOD₂: Superoxide Dismutase 2 (Superóxido dismutasa 2)

SOD₃: Superoxide Dismutase 3 (Superóxido dismutasa 3)

Tlr2: Toll-like receptor 2

Tlr4: Toll-like receptor 4

WAT: White Adipose Tissue (Grasa blanca)

RESUMEN

Se tiene evidencia que el $PM_{2.5}$ puede comportarse como agente obesogénico aumentando marcadores fisiológicos y conductuales para sobrepeso y obesidad. Lima es una de las ciudades más contaminadas de sudamérica, aún así no se ha evaluado la relación entre el $PM_{2.5}$ y ambas condiciones. El objetivo de este estudio fue determinar esta asociación en niños de 6 a 59 meses a partir del cálculo de los valores de z-score de peso para la talla. Se utilizaron datos del modelamiento de $PM_{2.5}$ en Lima y Callao; y los casos de sobrepeso y obesidad obtenidos por el Sistema de Información del Estado Nutricional (SIEN). Esta investigación es un estudio de series de tiempo para la cual se calcularó una media móvil de 6 meses de exposición. Se realizó la regresión binomial negativa para evaluar asociación entre casos y $PM_{2.5}$ del mismo día de diagnóstico y para una ventana de 6 meses de exposición. La probabilidad de sobrepeso/obesidad en niños de 6 a 59 meses aumentó cuando se considera la duración de la exposición a $PM_{2.5}$ y aumenta conforme el cuartil de exposición. Además, esta exposición se asocia con una aceleración del “*Rebote de adiposidad*” cuando se evalúa por edad para aquellos niños expuestos a niveles por encima de los límites establecidos por la OMS y MINAM, efecto que favorece tempranamente el desarrollo de sobrepeso y obesidad. En conclusión, existe una asociación entre la exposición a $PM_{2.5}$ y sobrepeso y obesidad infantil en niños de 6 a 59 en las provincias de Lima y Callao, siendo esta probabilidad mayor a exposiciones más prolongadas de $PM_{2.5}$. La exposición prolongada a $PM_{2.5}$ por encima de los límites de la OMS y MINAM se asocia con una aceleración del “*Rebote de adiposidad*” en los niños evaluados.

Palabras claves: *obesidad, sobrepeso, $PM_{2.5}$, contaminación del aire, salud infantil*

ABSTRACT

There is evidence that $PM_{2.5}$ can behave as an obesogenic agent increasing physiological and behavioral markers to develop overweight and obesity. Lima is one of the most polluted cities in South America, however, the relationship of $PM_{2.5}$ concentrations with both conditions has not yet been studied. The objective of this study was to determine this association in children aged 6 to 59 months from the calculation of the weight-for-height z-score values. Database of the modeling of $PM_{2.5}$ in Lima and Callao and number of cases of overweight and obesity specified through SIEN were used. This research is a time-series study in which it has been calculated a mobile media for a 6 months exposure window. Negative Binomial regression to assess the association between cases and $PM_{2.5}$ of the diagnosis day and for a 6-month exposure window were performed. The probability of developing overweight/obesity in children aged 6 to 59 months increases with the duration of the $PM_{2.5}$ exposure and is higher as quartiles of exposure increase. Furthermore, it was observed that this exposure is associated with an acceleration of the "Adiposity Rebound" when we evaluated by age in children whom are exposed to concentrations above those established by OMS and MINAM, the effect that promotes the development of overweight and obesity earlier. In conclusion, there is an association between $PM_{2.5}$ exposure and childhood overweight and obesity in children aged 6 to 59 months in Lima and Callao regions. Prolonged exposure to $PM_{2.5}$ above WHO and MINAM limits is associated with an acceleration of "Adiposity rebound" in evaluated children.

Keywords: *obesity, overweight, $PM_{2.5}$, air pollution, childhood health*

1. INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental es un problema de salud pública que aqueja tanto a los países industrializados como a aquellos en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 4.2 millones de personas mueren por enfermedades asociadas a la contaminación de aire de exteriores y el 91% de la población residen en zonas donde los niveles de contaminación exceden los guías establecida por esta organización ^[1].

La urbanización también puede afectar a la calidad del aire de manera dependiente al desarrollo económico y diferencialmente en las distintas regiones ^[2]. La calidad del aire puede verse afectada por contaminantes como el material particulado (PM_{2.5}, PM₁₀), CO, SO₂, NO₂, entre otros ^[3]; que provienen de diferentes fuentes de contaminación.

En el año 2019, el Perú se encontró en el puesto 33 de los países en el mundo con mayores concentraciones de PM_{2.5}, con un valor promedio de 23.3 µg/m³; siendo así, el primer país en América Latina con las concentraciones más altas de este contaminante ^[3]. Por su parte, Lima Provincia (Lima Metropolitana) se ubicó como la segunda ciudad más contaminada de Sudamérica por PM_{2.5}, después de Santiago de Chile, al igual que en el año 2018 ^[3].

Gran parte de la contaminación por PM_{2.5} es generada por el parque automotor y la combustión incompleta de los combustibles fósiles ^[4]. Además, esta

contaminación se agrava por la cantidad de zonas de alto tráfico vehicular ^[5] y por la calidad y antigüedad de vehículos que circulan ^[6].

Durante los últimos años, diferentes entes públicos y privados vienen monitoreando la calidad del aire en Lima Metropolitana. El Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI) realiza el monitoreo de la calidad del aire en sus 10 estaciones distribuidas en diferentes distritos de la ciudad. Sus resultados muestran que las concentraciones de PM_{2.5} son mucho mayores en Lima Norte y Lima Este ^[7], que por geografía y dirección de los vientos, los contaminantes del aire se encajonan y retienen en el inicio de la cordillera de Los Andes ^[4].

Entre los pocos estudios que evalúan contaminación del aire y condiciones de malnutrición en Lima, uno de ellos encuentra una asociación entre la exposición a PM_{2.5} y anemia moderada/severa en niños de 6-59 meses en Lima Metropolitana, evidenciando una mayor relación en distritos del este y norte de la ciudad ^[8]. Cabe mencionar, que la anemia infantil es una condición que puede ser causada por malnutrición, deficiencia de hierro e inflamación, entre otros factores ^[9].

El sobrepeso y la obesidad son otras dos condiciones de malnutrición que actualmente se les considera como problema de salud pública emergente a nivel mundial y están influidas por factores genéticos, nutricionales, sociales y ambientales ^[10]. En los Estados Unidos, 1 de cada 3 niños presenta sobrepeso u obesidad infantil ^[11] y en Perú, 1 de cada 4 niños entre 5 a 9 años presenta alguna de estas dos condiciones ^[12]. Existe mucha preocupación a nivel global, pues a

pesar de diversas intervenciones el problema no solo no ha reducido sino que tiende a aumentar [13]. Ambas condiciones son consideradas como problemas de tipo inflamatorio [14].

El nuevo concepto del exposoma viene siendo estudiado en salud ambiental y en epidemiología para conocer los efectos epigenéticos en el genoma de un individuo expuesto a diferentes factores ambientales o “no genéticos” a lo largo de su vida [15]. La sociedad, el clima, la ciudad, estilos de vida y otros factores, determinan el riesgo a desarrollar enfermedades [16] (Figura 1.). Dentro de los factores considerados como estresores se encuentra la contaminación ambiental, para la cual también se considera el cambio de su distribución en el tiempo y en el espacio; y su relación con factores sociodemográficos.

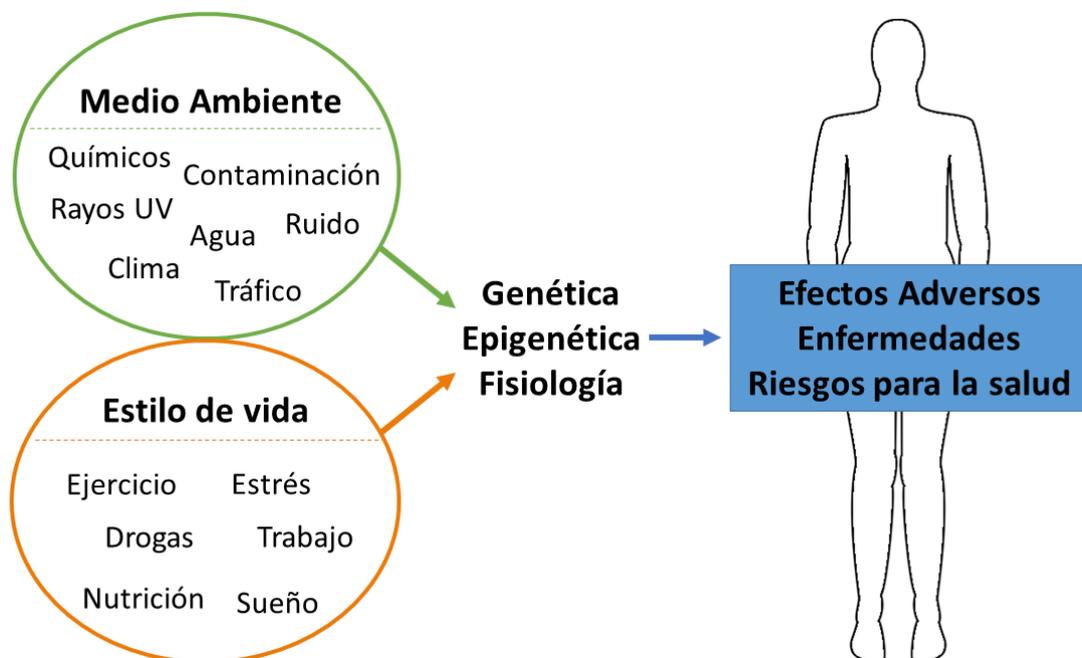


Figura 1. Factores ambientales y de estilo de vida y la ruta de causalidad de patologías y condiciones adversas en la salud. Fuente: Creación Propia

Un estudio realizado en China midió la metilación del ADN a 36 jóvenes 24 horas después de la exposición a altas y bajas concentraciones de PM_{2.5} observando un aumento de la metilación en jóvenes expuestos a concentraciones altas con respecto a aquellos expuestos a concentraciones más bajas. Asimismo, se vio que esta exposición estaba relacionada a estrés oxidativos, apoptosis, inflamación y desordenes metabólicos como resistencia a la insulina ^[17].

Conociendo este concepto, la investigación en el campo de salud ambiental puede deducir un camino a respuestas evidentes sobre la explicación a diferentes patologías, condiciones y predisposición a enfermedades, que aún no se toman en cuenta como factores de riesgo e investigación.

En este contexto, las evidencias recientes muestran que una de las causas del Sobrepeso/Obesidad (S/O) podría estar asociado a la contaminación ambiental. Los contaminantes del aire, como el PM_{2.5}, pueden actuar como agentes “obesogénicos” (que promueven el sobrepeso u obesidad), ya que alteran la metilación de receptores y expresión de genes que regulan la adipogénesis; aumentando así, la cantidad de grasa acumulada en el cuerpo ^[18]. Incluso, se ha evidenciado una sinergia entre la exposición a contaminación del aire y tabaco en el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) en una población de niños en el sur de California ^[19].

De igual modo, el $PM_{2.5}$ al igual que otros contaminantes ambientales actúa como disruptor endocrino fomentando alteraciones en el metabolismo [20-21]. Se ha observado aumento en los casos de diabetes mellitus tipo 2 relacionados a contaminación atmosférica en países de altos y bajos ingresos [22]. En modelos animales se observa que la exposición a $PM_{2.5}$ se asocia a un aumento de la presión arterial, presencia de dislipidemia, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina [23].

La exposición fetal a contaminantes del aire por tráfico vehicular afecta el metabolismo y homeostasis hormonal en los recién nacidos haciéndolos más propensos a sobrepeso y obesidad en la etapa de lactancia y en la vida adulta [24]. Adicionalmente, se ha registrado que este tipo de exposición puede estar relacionada con la obesidad por un aumento del consumo calórico, disminución de la actividad física y preferencia por alimentos ricos en grasas trans [25].

Lima es una ciudad donde la prevalencia de obesidad infantil y de adolescentes ha ido en aumento en los últimos años [26]. Para el año 2019, Lima presentó una prevalencia de 10% de sobrepeso y 3,2% de obesidad en niños menores de 5 años [27]. Por ese motivo la presente tesis pretende demostrar una asociación entre los niveles de $PM_{2.5}$ en las provincias de Lima y Callao con el sobrepeso y la obesidad medidos a través de la valoración de z-score de peso por talla en niños de 6 a 59 meses de edad.

Esta investigación aportará información y contenido a esta problemática de salud ambiental y malnutrición infantil, y sobre todo, como es que se comporta esta relación por edad y sexo en estas provincias. Posteriormente, este estudio podría ser tomado como referencia para investigaciones a desarrollarse en todo el territorio peruano y que puedan complementar como es que esta asociación se comporta en diferentes regiones y condiciones geográficas y socioeconómicas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En muchas partes del mundo, como en el Perú y en particular en Lima, se han detectado dos problemas de salud pública con alto impacto: una alta tasa de obesidad infantil y una agravante contaminación ambiental, en particular PM_{2.5}.

La obesidad infantil es una pandemia que afecta a los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo. En el Perú, 8.6% de niños menores de 5 años padecen de sobrepeso u obesidad [27]. Durante las últimas décadas se han desplegado enormes esfuerzos desde la investigación científica para tratar de explicar este fenómeno y la manera de resolverlo.

Los efectos fisiológicos y patológicos que se presentan durante y después de una exposición a algún agente tóxico relacionado con la contaminación ambiental, vienen siendo estudiados conforme las autoridades han tomado conciencia del impacto ambiental causado por las actividades antropogénicas.

Los contaminantes ambientales pueden comportarse como disruptores endocrinos en el cuerpo humano y generar patologías relacionadas a un desbalance hormonal [28-30]. Así mismo pueden originar enfermedades cardiovasculares [31] y aquellas relacionadas al síndrome metabólico [32-33].

Dentro de las vías de acción del $PM_{2.5}$ para desarrollar sobrepeso u obesidad, se han estudiado mecanismos inflamatorios, moleculares (expresión y supresión de genes), de diferenciación celular; y como también su efecto fisiológico como disruptor endocrino y neuroendocrino desencadenante de otras afecciones metabólicas y cardiovasculares.

Aún la investigación en este campo es limitada y debe ser más estudiada, para entender el comportamiento fisiológico y epidemiológico de estas dos condiciones físicas (sobrepeso y obesidad) influenciadas por la exposición ambiental a $PM_{2.5}$; y que pueden conducir a diversas enfermedades y a acortar la esperanza de vida. Por ello, la presente tesis busca identificar si hay una asociación entre la contaminación del aire por $PM_{2.5}$ y la presencia de sobrepeso y obesidad infantil en Lima y Callao.

3. MARCO TEORICO

3.1. Asociación de la contaminación con sobrepeso/obesidad en el Mundo

Desde que la contaminación del aire se considera como un factor de riesgo para múltiples enfermedades en publicaciones científicas, los estudios en desordenes metabólicos han ido incrementando. Actualmente, se sabe que los contaminantes del aire pueden comportarse como agentes obesogénicos para el desarrollo de obesidad y sobrepeso. Aunque se han estudiado grupos etarios de escolares y adultos, no se han desarrollado estudios en edad infantil hasta donde se conoce.

La cantidad de tejido graso puede alterarse por los niveles de contaminación y ruido en el ambiente. Por ejemplo, el tráfico sería un factor desencadenante para ambos tipos de afecciones ambientales. Es así que se ha podido analizar la relación de obesidad inducida por ruido y contaminación de aire [34:35].

Por otro lado, los factores genéticos predisponen el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Así, la metilación y polimorfismos de genes obesogénicos puede verse alterados por factores ambientales. En un estudio se observó que la asociación entre el IMC y contaminación del aire fue más estrecha en aquellos individuos con mayor riesgo poligénico para el IMC [36].

Así también, la calidad de vida, educación y hábitos de la madre antes y durante el embarazo predispone el desarrollo de sobrepeso y obesidad en la descendencia. Por ejemplo, el hábito de fumar en mujeres embarazadas se relaciona con niños obesos [37].

Otros aspectos sociodemográficos como la densidad de la población también se asocian con obesidad en niños. Se ha visto que aquellos niños que residen en zonas con una densidad poblacional más alta tienen una mayor cantidad de grasa en el cuerpo y un mayor IMC [37].

Aun así los estudios que evalúan indicadores del peso (IMC, porcentaje de grasa, etc.) y contaminación del aire no son conclusivos, pues hay estudios que no encuentran relación significativa en las poblaciones que han estudiado [35-38]. Sin embargo, otros estudios conducen a una asociación significativa.

En la Figura 2. se detallan las vías de acción del $PM_{2.5}$ - hasta ahora conocidos y estudiados – para generar sobrepeso y obesidad, que incluyen mecanismos de inflamación, expresión de genes, diferenciación celular y disrupción endocrina evaluados mediante estudios experimentales (en animales y tejidos celulares) y en estudios observacionales en diferentes poblaciones. Posteriormente, se detalla cada mecanismo a lo largo del marco teórico de la presente tesis.

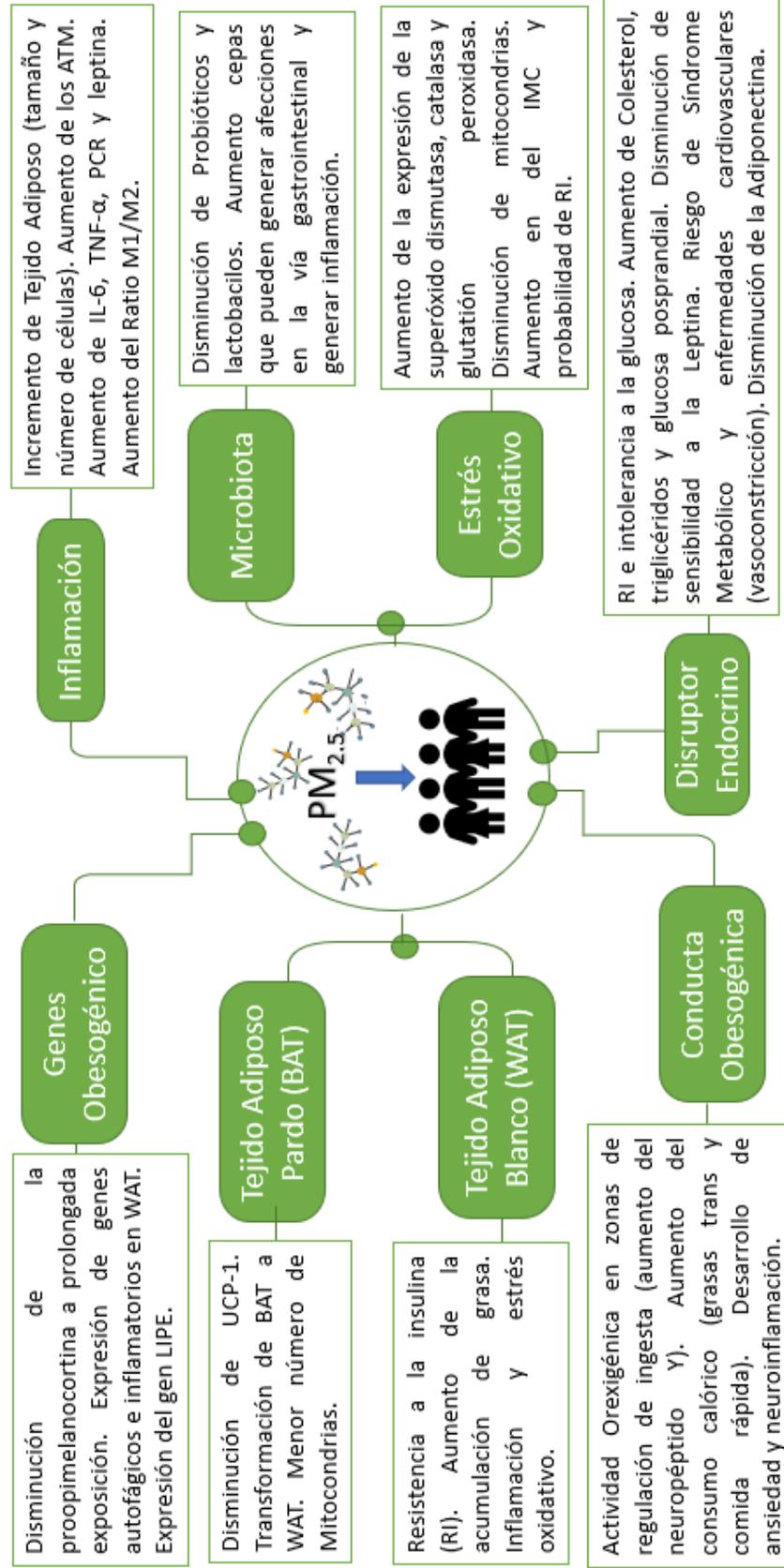


Figura 2. Mapa conceptual de los mecanismos de acción del PM_{2.5} para generar sobrepeso y/o obesidad.
Fuente: Creación Propia

3.2. PM_{2.5}, contaminante atmosférico

El PM_{2.5} se define como el material particulado menor a 2.5 micrones que se compone de partículas sólidas y líquidas de diferente origen – particularmente antropogénico - y estructura, que solo puede ser detectable por microscopio electrónico. El tamaño de las partículas es inferior al del grosor de un cabello. Debido a esto tiene gran impacto en la salud.

Entre sus fuentes de emisión podemos encontrar las siguientes:

- Fuentes fijas: Las industrias, restaurantes, hidroeléctricas, puntos de quema de basura, las construcciones, entre otras, son fuentes que emiten emisiones al aire de este contaminante [39].
- Fuentes móviles: Básicamente los vehículos y otros medios de transporte terrestre.
- Fuentes biogénicas: Mayormente proviene de los residuos biológicos y otros componentes orgánicos como el polen y esporas. También se consideran como fuente a los volcanes.

Este contaminante es un indicador de la calidad ambiental (contaminante criterio). La urbanización y crecimiento acelerado de las megaciudades y capitales aumentan los niveles de este contaminante en el aire. Un estudio sobre la distribución del PM_{2.5} en 33 ciudades (más de 1500 residentes por km²), concluyó que, en las zonas con mayor densidad poblacional, las concentraciones de PM_{2.5} son mayores. Este mismo estudio menciona que

alrededor de 452 millones de personas están expuestas a concentraciones por encima de los $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (límite anual establecido por la OMS) [40].

La OMS ha establecido sus niveles referenciales de $\text{PM}_{2.5}$ diarios y anuales a manera de guía para los estados [41]:

Anual $\rightarrow 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Diario $\rightarrow 25 \mu\text{g}/\text{m}^3$

En el Perú, de acuerdo al DS. 003-2017-MINAM, en donde se establecen los Estándares de Calidad Ambiental del Aire (ECA), la concentración de $\text{PM}_{2.5}$ en el cuerpo receptor no deben superar los siguientes valores [42]:

Anual $\rightarrow 25 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Diario $\rightarrow 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Si bien el ECA refiere a las concentraciones permitidas en un cuerpo receptor, los sectores que emiten emisiones y efluentes (cementeras, ladrilleras, pesquería, hidrocarburos y transporte) tienen sus propios Límites Máximos Permisibles (LMP, valor permitido para una fuente de emisión).

La vigilancia ambiental de la Calidad del Aire en el Perú viene siendo realizada por instituciones con competencias ambientales como SENAMHI, OEFA, DIGESA, MINAM y municipalidades. Para la ciudad de Lima Metropolitana, el Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI) cuenta con 10 estaciones en diferentes distritos de Lima que realizan la vigilancia a tiempo real. Actualmente, el último reporte de marzo

2020 emitido por esta institución muestra que los valores máximos registrados en Lima Norte, Lima Este y Lima Sur superan lo establecido por la OMS para la comparación de PM_{2.5} diario [43].

3.3. Sobrepeso y Obesidad Infantil

El sobrepeso y la obesidad se definen como la acumulación de grasa por encima de los estándares saludables, en donde para niños menores de 5 años, el sobrepeso y la obesidad refieren al peso para la talla por encima de dos y tres desviaciones de la mediana establecida por la OMS, respectivamente [44].

El Índice de Masa Corporal (IMC) es el indicador más usado para dar una referencia de la relación volumen talla, aunque este no distinga entre la cantidad de masa magra y grasa. También puede ser medida a partir del cálculo del valor de z-score de peso para la talla [44], donde se diagnostica sobrepeso cuando el z-score se encuentra entre +2DS a +3DS y obesidad cuando es mayor a +3DS.

Los tejidos grasos pueden diferenciarse en dos tipos: Tejido Adiposo Pardo (BAT) y Tejido Adiposo Blanco (WAT). El BAT está relacionado a la adaptación termogénica corporal frente al frío y se considera como el principal órgano termogénico. Es responsable de producir calor para mantener la temperatura corporal y se caracteriza por su forma poligonal y gran número de mitocondrias.

Por su parte, el WAT, es tejido adiposo formado por triglicéridos que acumulan energía proveniente de una dieta altamente calórica [45]. Ambos

tejidos son considerados como un órgano endocrino ya que producen diferentes hormonas relacionadas al metabolismo y regulación de la ingesta [45] (Tabla 1).

El PM_{2.5} puede actuar en ambos tipos de tejido adiposo.

Tabla 1. Adipoquinas producidas en el tejido adiposo

Moléculas	Función	Órgano blanco
Leptina	Regulación del apetito	Adipocitos, musculo esquelético, estómago, SNC, intestino
Resistina	Inducción de resistencia a la insulina	Músculo, hígado, adipocitos
Adiponectina	Sensibilidad a la insulina, balance de energía, angiogénesis, oxidación de ácidos grasos, reducción de triglicéridos plasmáticos	Adipocitos, músculo, hígado, endotelio
IL-6	Inducción de resistencia a la insulina y respuesta inflamatoria	Hígado, músculo
TNF-α	Disminución de la captación de ácidos grasos no esteáricos, resistencia a la insulina, regulación de adiponectinas	Adipocitos y otras células sistémicas
Visfarina	Estimula el uso de la glucosa en los adipocitos y miocitos	Hígado, musculo esquelético
PA1-1	Activador del Plasminógeno para la eliminación de trombos en sangre	Endotelio
Apelina	hipotensor, angiogénesis, vasodilatador, control del peso y apetito	Adipocitos y otras células sistémicas
Omentina	Sensibilizador de la insulina, antiinflamatorio	Endotelio, intestino, pulmón, corazón, adipocitos
RBP4	Suministrar vitamina A, resistencia a la insulina, inflamación	Hígado, adipocitos
MCP-1	Acumulación de lípidos en las arterias, reclutamiento de monocitos, inhibición de la captación de glucosa	Adipocitos, endotelio
Vaspina	Sensibilizador de la insulina y antiinflamatorio	Adipocitos y otras células sistémicas

La obesidad pediátrica es un problema de magnitud global que necesita de múltiples estrategias para afrontarla; entre estos, el cambio de dieta, el aumento de la actividad diaria y ambiente adecuado, son de suma importancia. De igual forma, las diferencias entre etnias y razas; y variables sociales y de estatus familiar influyen en la aparición de obesidad en la etapa preescolar y escolar [46].

Entre sus efectos, la obesidad en niñas puede acelerar el crecimiento de las mamas, vello púbico y aparición de la menarquia. En niños, se ha visto que puede detener el correcto desarrollo testicular [47]. Para ambos sexos, cuando se presentan entre los primeros 6 meses de vida aumenta la probabilidad de volver a aparecer entre los 5 a 7 años, intervalo de edad de riesgo [48].

El sobrepeso y la obesidad en la infancia pueden dar pie a la aparición de comorbilidades en la edad adulta, entre ellas es muy común el desarrollo de la diabetes tipo 2, hipertensión, apnea del sueño, proteinuria, arterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, desórdenes alimenticios, enfermedades cardiovasculares, etc. [47].

Un estudio que evaluó el IMC postparto de madres y el z-score de talla para edad (WHZ) en niños de 42 meses de edad concluyó que los niños de madres con IMC alto consumen una dieta con mayor contenido de calorías además de tener el doble de probabilidad de padecer obesidad comparada con

los niños de madres con IMC normal. Estos resultados revelan la importancia de la relación alimentaria y metabólica intrafamiliar [49].

En el Perú, se viene utilizando el valor del z-score peso sobre talla (WHZ) para diagnosticar sobrepeso y obesidad cuando está por encima de +2DS [50]. Se tiene registrado que al igual que otros países en la región, las prevalencias de estas dos condiciones en diferentes grupos etarios han ido en aumento conforme el tiempo.

La forma de comer en nuestro país (una dieta rica en carbohidratos) facilita el sobrepeso y obesidad en los niños por el exceso calórico. Asimismo, la modernidad y evolución de las comidas envasadas y sus componentes aportan de manera importante al incremento de la grasa, ya que estos alimentos se componen de un contenido elevado de grasas saturadas y carbohidratos refinados.

3.4. Inflamación y Obesidad Infantil

La obesidad genera un estado de constante inflamación leve de todo el organismo que provoca la activación de células proinflamatorias y aumenta considerablemente la producción de citoquinas proinflamatorias. Normalmente, el tejido adiposo mantiene en un balance las células inmunitarias que asegura la sensibilidad celular a diferentes hormonas y permiten la homeostasis metabólica en estos tejidos [51].

La excesiva acumulación de triglicéridos en las células del tejido adiposo genera cambios en la distribución y polarización de las células del sistema inmune como los linfocitos T, macrófagos y neutrófilos. Estos macrófagos reclutados fagocitan a los adipocitos apoptóticos y muertos formando “estructuras de corona”, que son marcadores de la inflamación en este tipo de células. Incluso, los macrófagos también pueden ser reclutados por la activación de las células CD8+ [52] (Figura 3.), estas células constituyen entre el 40% al 60% de las células inmunitarias en el tejido adiposo visceral (VAT) [53].

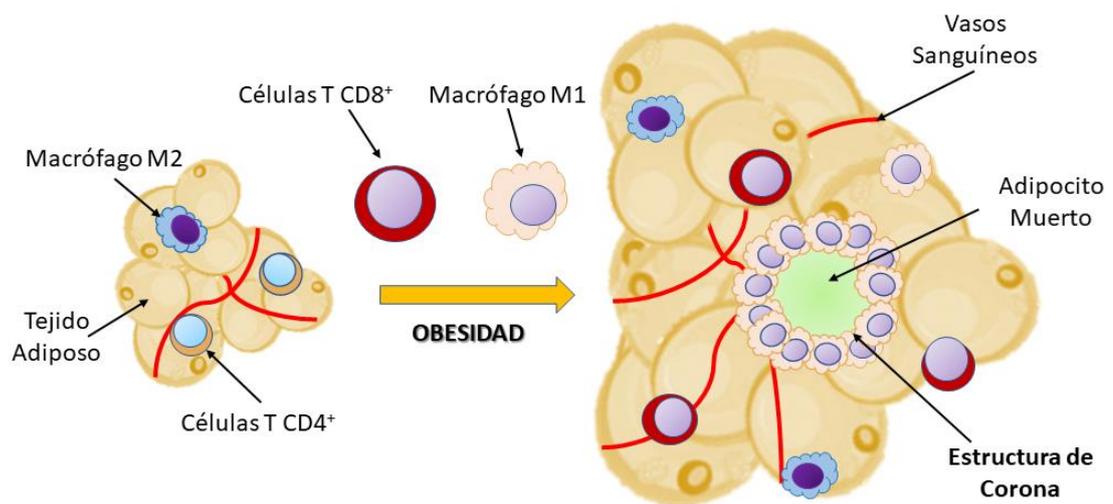


Figura 3. Estructuras de Corona en el Tejido Adiposo. Fuente: Creación Propia

Por otro lado, los macrófagos M2 secretan IL-10 que contribuye a la sensibilidad de la insulina en los adipocitos. Estas células se ven alteradas drásticamente en la obesidad al aumentar en número y reclutar macrófagos M1; ambos tipos de células aumenta la secreción de TNF- α . El ratio M1/M2 se utiliza como un marcador de la inflamación en los adipocitos y también es un referente asociado al desarrollo de resistencia a la insulina [51].

En niños, la inflamación y obesidad se relacionan a través del sistema inmune para potenciar el desarrollo de enfermedades como el asma, dermatitis alérgica, influenza, infecciones y otro tipo de alergias [53]. En general, para todas estas enfermedades, la IL-6, leptina, PCR y TNF- α se encuentran elevados en niños obesos y con sobrepeso por el aumento de citoquinas y células proinflamatorias; por su parte, marcadores antiinflamatorios como las adipocinas se ven disminuidas. Incluso, cuando la madre sufre de obesidad, el producto (hijo) tiende a presentar un perfil inmunológico similar al antes descrito [53].

Los estudios que relacionan la obesidad materna y desarrollo de obesidad en el producto sugieren que el sobrepeso u obesidad materna pueden alterar el sistema inmune de la descendencia a largo plazo, mostrando un perfil alterado de la proteína C reactiva (PCR) e IMC en púberes de 12 años. La PCR y neutrófilos pueden encontrarse elevados en niños obesos menores a 3 años [54].

3.5. Inflamación y PM_{2.5}

Los estudios sobre epidemiología de la salud ambiental han permitido establecer una relación entre la exposición a contaminantes ambientales e inflamación. La exposición a PM_{2.5} puede aumentar los valores de células inflamatorias como macrófagos y genes relacionados a inflamación en tejido adiposo visceral [55-56].

Adicionalmente, se puede presentar un aumento de citoquinas pro inflamatorias como IL-6 y TNF- α , [57]; y una disminución de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 e IL-1 β [56-58], en modelos animales expuestos a este contaminante. El aumento de macrófagos dependiente de monocitos en el tejido graso está relacionado con un aumento en el tamaño de las células adiposas así como un incremento en el tejido graso visceral, debido a un aumento de los macrófagos M1 que generan señales inflamatorias [59].

3.5.1. PM_{2.5} inflamación en el pulmón

Los pulmones son los primeros órganos en tener contacto con el aire contaminado, de acuerdo a ello, se han realizado varios estudios sobre inflamación en el tejido alveolar. Wei y col. expusieron a ratas preñadas a aire contaminado de Beijing observando, en primer lugar, un aumento en el peso de las madres y de las crías postnatal. Seguidamente, la evaluación histológica de tejidos vasculares y bronquiales arrojaron inflamación relacionada a TLR2 y TLR4, estrés oxidativo y oxidación de lípidos en los pulmones. Esta inflamación posteriormente fue sistémica [60].

Por otro lado, también se ha visto que la contaminación del aire atribuida al tráfico de Nueva York puede afectar (6 días), a corto plazo, la metilación de genes antiinflamatorios como IL4 e IFN γ en niños asmáticos de 9 a 14 años con sobrepeso u obesidad [61].

Los procesos inflamatorios desencadenados por la contaminación del aire de exteriores inducen un aumento de los casos de enfermedades respiratorias en diferentes edades y sobre todo en poblaciones vulnerables. En Jinan, China se registró que el incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ con un retraso de 1 día (Lag 1) aumentó la hospitalización de niños y adolescentes varones en 0.32%. Esta probabilidad fue mayor en individuos de 6 a 17 años [62].

En Sudamérica, el aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de material particulado menor a 2.5 micras con retraso de uno y dos días (Lag 1 y Lag 2) se relacionó con el incremento del 2% de hospitalizaciones atribuidas a enfermedades respiratorias en niños chilenos menores de 15 años y cuando el retraso fue de 8 días (Lag 8), el incremento fue de 8% [63]. En el Perú, Dávila- Córdova y col. observaron un aumento de los casos de neumonía, asma e infecciones respiratorias en niños menores de 5 años por aumento en los quintiles de las concentraciones de este contaminante [64].

3.5.2. $\text{PM}_{2.5}$ inflamación en el tejido adiposo

En el tejido adiposo blanco (WAT), el material particulado fino aumenta la expresión de genes que facilitan la transformación del BAT a WAT [65] afectando la composición corporal. Por otro lado, temperaturas ambientales altas pueden disminuir la cantidad

de BAT en respuesta a una regulación negativa de la termogénesis corporal [32]. Este último efecto refleja la importancia de la investigación en cambio climático y temperaturas elevadas sobre el desarrollo de obesidad y sobrepeso.

Igualmente, el aumento de macrófagos dependiente de monocitos en el tejido graso de ratones está relacionado con un incremento en el tamaño de las células adiposas, así como un incremento en el tejido graso visceral. Después de exponer a PM_{2.5} a estos animales se registró un aumento de los ATM (macrófagos del tejido adiposo), TNF- α e IL-6, acompañado de un incremento en el volumen de los adipocitos. Así también, hubo una retroalimentación negativa en la expresión de genes antiinflamatorios como los macrófagos M2 [59].

La obesidad aumenta la acumulación de neutrófilos y sobre todo fomenta la activación de células T. Ambos efectos inmunológicos provocan la formación de estructuras en forma de corona (CLS), que se producen en inflamación de bajo grado. También se observa un incremento en la diferenciación de monocitos y neutrófilos provenientes de granulocitos y macrófagos progenitores en el tejido adiposo [54].

3.6. PM_{2.5} como disruptor endocrino para Sobrepeso/Obesidad:

Desbalance hormonal

El principal efecto del PM_{2.5} para el desarrollo de sobrepeso y obesidad es el desequilibrio hormonal que se genera tras su exposición a corto y largo plazo. Una exposición aguda PM_{2.5} eleva las concentraciones de insulina y glucosa postprandial después de la ingesta en ratones [59]. Así también esta exposición puede generar resistencia a la insulina en células del tejido graso, hepáticas y del musculo esquelético cardiaco [66].

Xu y col. observaron intolerancia a la glucosa en ratones expuestos a PM_{2.5} en comparación al grupo control; además de un aumento en el tejido graso e inflamación [56]. Por otro lado, Sorensen y col. mostraron un aumento de 4,7 mg/dl y 0,7 mg/dl de colesterol en sangre en diabéticos y no diabéticos entre 50 a 64 años respectivamente, cuando las concentraciones de PM_{2.5} ambiental aumentan en 1 µg/m³ [67].

Por otro lado, se ha evidenciado una disminución de las catecolaminas que inducen lipólisis tras la exposición a hidrocarburos aromáticos en niños que viven cerca de carreteras [25].

Un estudio realizado en hombres mayores de 70 años concluyó que por cada aumento en 1 µg/m³ de PM_{2.5} ambiental, el riesgo de padecer síndrome metabólico y triglicéridos elevados aumenta en un 27% y 14%, respectivamente [32].

Este efecto va de la mano de la inflamación y estrés oxidativo. Se ha observado que la inflamación hepática inducida por PM_{2.5} y estrés oxidativo fomentan un metabolismo anormal de las grasas y acumulación en el hígado en la enfermedad del hígado graso no alcohólico en ratones [68]. En este mismo estudio, la exposición a largo plazo a este contaminante aumenta la probabilidad de desorden metabólico.

3.6.1. Marcadores fisiológicos

a) Leptina

El tejido adiposo es productor de la leptina, una hormona descubierta en el año 1994 y cuyas funciones se encuentran entorno a la regulación de la ingesta de alimentos y gasto energético. Sus receptores en el Núcleo Arcuato en el hipotálamo aseguran la homeostasis energética y producen la sensación de saciedad en el cerebro [69]. Sus concentraciones en el torrente sanguíneo está directamente relacionado con la cantidad de tejido adiposo [69].

En modelos animales también se ha visto que el PM_{2.5} en el desarrollo fetal de ratones altera la sensibilidad de la leptina y reduce las concentraciones en plasma de esta hormona [70].

Así también, esta hormona actúa sobre los macrófagos del tejido adiposo para aumentar la actividad fagocítica y aumentar la liberación de citoquinas pro-inflamatorias [52].

En humanos, la metilación del promotor de leptina en la placenta disminuye en 1.4% con el aumento en el IQR de los niveles de PM_{2.5} (7.5 µg/m³) [71]. Además, el aumento del IQR (0.11 µg/m³) de la exposición crónica a carbono elemental en adultos mayores incrementa los niveles de leptina [72], evidencia que estaría relacionada con un aumento de la masa grasa, órgano productor de esta hormona.

b) Proteína desacopladora 1.

La proteína llamada UCP-1 por su nombre en inglés “uncoupling protein 1”, es una proteína termogénica propia de las mitocondrias del tejido adiposo pardo, que permite el desprendimiento de energía en forma de calor [73]. Incluso, se ha postulado como proteína blanco para el tratamiento de la obesidad en humanos [74].

La exposición a material particulado fino (PM_{2.5}) regula negativamente la expresión de esta proteína [66] en BAT en ratones disminuyendo la producción de calor y consecuentemente, el consumo de O₂ y producción de CO₂. Además, dietas altas en

grasa aumenta la expresión del UCP-1 a manera de un mecanismo compensatorio para el exceso de energía [75].

c) Deficiencia de vitamina d y sobrepeso/obesidad

En personas con deficiencia de vitamina D hay sobrepeso y obesidad debido al mecanismo de respuesta al frío regulado por esta vitamina [76]. En invierno, la capacidad termogénica corporal es controlada por la vitamina D ya que esta estimula la adipogénesis y acumulación de grasa para que el calor perdido por la superficie corporal pueda ser más que compensado por un aumento en el volumen corporal. Esta vía se ve regulada por las concentraciones absorbidas de rayos UV-B y tiempo de exposición al sol que experimente una persona [76].

La exposición a los rayos UV-B así como su absorción, se ven alterados por la contaminación del aire y ozono troposférico [77]. Se ha encontrado una mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D en zonas urbanas a comparación de zonas rurales relacionadas a contaminación ambiental [78:79]. Así mismo, al ser la vitamina D una hormona lipídica, puede depositarse en compartimientos de grasa, disminuyendo su biodisponibilidad [80]. Por ello, la suplementación de vitamina D se considera una forma de atenuación del efecto obesogénico de la contaminación ambiental [18].

3.7. PM_{2.5} y estrés oxidativo en la Obesidad Infantil

La exposición a PM_{2.5} aumenta considerablemente los niveles de superóxido (O₂ •-), que cuando reacciona con el óxido nítrico (NO), puede causar efectos adversos vasculares. Para contrarrestar estos efectos, el cuerpo produce antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa, catalasa, metionina sulfóxido reductasa, etc. [81].

Por su parte, las mitocondrias son organelas encargadas de la producción de energía a partir de la oxidación de ácidos grasos y están presentes en BAT y WAT. En el proceso de oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, aumenta la producción de radicales libres que favorecen la formación de H₂O₂. Para controlar un posible daño celular, la célula aumenta la expresión del gen que codifica a la enzima catalasa. En ratones con una dieta alta en grasas hay un aumento en las concentraciones de esta enzima para contrarrestar la producción de H₂O₂ relacionados a dislipidemia [82].

Además, el conteo de mitocondrias puede afectarse al exponer a ratones a PM_{2.5}. Xu y col. observaron una disminución en el conteo de mitocondrias en la grasa visceral induciendo al mantenimiento de la grasa y obesidad [66].

En ratones expuestos a PM_{2.5} por 9 días se observó un incremento de la expresión de genes antioxidantes: SOD2, SOD3 y GST- α , y de la proteína ecSOD (superóxido dismutasa extracelular) en los pulmones. La expresión de esta proteína previno el estrés oxidativo dependiente de PM_{2.5} en otras células

periféricas. Además, este estrés oxidativo fue mediador de la resistencia a la insulina vascular e inflamación de los vasos sanguíneos [83].

También se ha evaluado que el consumo de una dieta rica en grasas y una exposición baja a PM_{2.5} puede desencadenar una intolerancia a la glucosa y aumentar la producción de antioxidantes en el tejido adiposo acompañado de bajos niveles de la proteína de shock térmico de 72kDa (eHSP72) que actúa frente a eventos de estrés oxidativo [84]. Esto indicaría que exposiciones bajas de material particulado igual podrían generar estrés oxidativo cuando se acompaña con una mala dieta.

En niños obesos hispanos, se ha observado una relación inversa de causa efecto entre la vitamina D y el estrés oxidativo [85]. Esto sugiere una necesidad del consumo de alimentos ricos en esta vitamina para atenuar la producción de radicales libres por obesidad.

Por su parte, Carmona-Montesinos et al. desarrollaron un estudio en niños de 3 a 5 años en la ciudad de México donde encontraron que para los niños obesos se presentó un estado crónico de estrés oxidativo con un incremento en el IMC para la edad, insulina, hemo oxigenasa 1 (HO-1), lípidos peroxidados e indicadores de resistencia a la insulina como HOMA-IR y HOMA-%B [86]. También se evidenció una disminución del glutatión reducido, tripéptido proteínico que protege a las células de peróxidos, ROS y radicales libres.

En niños obesos con resistencia a la insulina se midió el estado oxidativo después de una prueba de tolerancia a la glucosa donde los resultados mostraron una disminuida respuesta antioxidante y un incremento de los marcadores de estrés oxidativo [87].

3.8. PM_{2.5} y Genes Obesogénicos

En la literatura científica se registra la expresión de otros genes lipogénicos relacionados a la exposición a PM_{2.5}. Así, una exposición prolongada a PM_{2.5} aumenta la expresión de la acetil-CoA carboxilasa en ratones, una enzima que participa en la biosíntesis de ácidos grasos [88]; además de un incremento en la expresión del transportador de lípidos Fat/Co36 que se encarga de la absorción y almacenamiento de grasas en WAT. Sin embargo, en este mismo estudio se evidenció un aumento de la expresión del gen *LIPE* que codifica la lipasa sensible a la hormona en WAT, enzima encargada de la hidrólisis de triglicéridos en células adiposas para su liberación al torrente sanguíneo [88].

El factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide-2 (Nrf2) se encarga de proteger al cuerpo contra la inflamación y el estrés oxidativo provocado por el PM_{2.5}. En ratones con ausencia de este factor (Nrf2 -/-) expuestos a este contaminante tienen un crecimiento anormal de la masa grasa subcutánea y gonadal. Así también, en el hígado y plasma en estos mismos ratones se registró niveles anormales de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL) [89].

Una dieta alta en grasas con exposición a material particulado también altera la expresión de genes de la vía lisosomal y de las MAP quinasas en el pulmón, y WAT; para este último tejido, también se altera la expresión de genes autofágicos. La expresión de los genes *tlr2*, *tlr4* y *il-ra* se ven alterados en el pulmón; en BAT se alteran *tlr4*, *il1β*, *ho-1* y *gpx-1*, y en WAT e afecta *ho-1* cuando existe una sinergia entre este tipo de dieta y el material particulado [58]. Estos genes regulan la expresión del *Nrf2*, la inflamación y estrés oxidativo.

Recientemente, Machado y col. observaron que una dieta alta en grasas en ratones expuestos a material particulado menor a 2.5 micrones aumentaba la adiposidad e ingesta de alimentos después de 5 días. En células del BAT de estos ratones se registró un aumento de la proteína desacopladora 1 (UCP1) [90].

En el cerebro de estos animales, la exposición a $PM_{2.5}$ causó un aumento de la microglía hipotalámica (encargada de la defensa inmunitaria en el SNC y fagocitosis de agentes dañinos), *IKBKe* y *Tlr4*. Después de 12 semanas de exposición disminuyó la expresión de *POMC* (proopiomelanocortina, molécula precursora del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal) y fosforilación de *STAT3* hipotalámico. La deficiencia de *POMC* está relacionada con obesidad a temprana edad. No fue sorprendente que en estos animales se observará obesidad [90].

3.9. $PM_{2.5}$ y enfermedad Cardiovascular

El desarrollo de enfermedades cardiovasculares relacionadas a $PM_{2.5}$ pueden deberse a un efecto vasoconstrictor por la disminución de adiponectina

en sangre [65]. Esta hormona producida en el tejido graso es la encargada de estimular la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, disminuir los niveles de triglicéridos en sangre e incrementar el consumo de glucosa por un aumento en la sensibilidad a la insulina celular. Asimismo, se ha visto disminuida en pacientes con enfermedades coronarias [91].

Por otro lado, el proceso de vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO) se ha visto alterado en ratones expuestos a material particulado fino (PM_{2.5}), aumentando la tensión vascular y riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares [59].

En ratones obesos, el PM_{2.5} incrementa el tamaño del corazón, eleva la frecuencia cardíaca y presión arterial. A comparación con el grupo control (ratones no obesos), la exposición a PM_{2.5} induce a cardio-toxicidad severa en estos ratones, disminuyendo la glicolisis, producción de ATP y la B-oxidación de las grasas (lipotoxicidad) [92].

También se alteran las concentraciones en plasma de la molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM-1), marcador de función endotelial e inflamación [93]. Finalmente, la apo-lipoproteína E (APOE) se encarga del catabolismo de las lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos y se encuentra ligada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, Alzheimer y dislipidemia. En exposición a material particulado, enfermedades genéticas

asociadas a la expresión de esta proteína promueven la obesidad y resistencia a la insulina a edades tempranas [94].

3.10. Microbiota, PM_{2.5} y Obesidad Infantil

En las últimas décadas se ha estudiado la relación de la microbiota intestinal – conjunto de bacterias del intestino – y su acción en el metabolismo y obesidad. En la infancia, la microbiota va formándose progresivamente conforme el individuo adquiere nuevos hábitos alimenticios. La disbiosis intestinal relacionada a la obesidad tiene origen entre los 3 a 6 años de vida cuando recién se va a colonizando los intestinos. En niños con sobrepeso, a los seis meses de edad hay una mayor cantidad de *B. fragalis*, que pueden provocar infecciones en el peritoneo (algunas especies) y menos cantidad de lactobacilos, probióticos necesarios para el buen funcionamiento intestinal [95].

También se ha visto que en el calostro de las madres con niños con peso normal a los 10 años hubo una mayor concentración de adiponectina que en madres con niños con sobrepeso, estos niños también presentaron un mayor número de bífidobacterias, probióticos que ayudan a prevenir el estreñimiento y diarrea, entre otras complicaciones [96].

Una revisión de 3 estudios de cohorte prospectivos realizada por McLean y col. concluyó que en niños recién nacidos de madres fumadores se incrementaba la presencia de *Firmicutes* a los 3 meses, microorganismo que eleva el riesgo de padecer sobrepeso y obesidad infantil; y *Bacteroides* y *Staphylococcus* a los 6 meses [97]. También se ha registrado que la exposición

a contaminación por tráfico puede alterar la biodiversidad de la microbiota intestinal aumentando la presencia de taxas que se relacionan positivamente con los niveles de glucosa postprandial [98].

3.11. PM_{2.5} y Conducta Obesogénica

Dentro de los efectos obesogénicos del PM_{2.5} se ha contemplado su actividad orexigénica en las zonas que regulan el metabolismo y la ingesta de alimentos en el cerebro. Aunque aún no se ha abordado a profundidad, la ya existente pero escasa bibliografía científica postula que la exposición afecta el consumo calórico y equilibrio neuroendocrino.

Contemplando lo anterior, se ha visto que la exposición a concentraciones altas de NO₂ en la infancia aumenta la probabilidad de consumir alimentos con alto contenido de grasas trans en un 34% en la adolescencia. Así también, se ha registrado que exposiciones a concentraciones altas de NO₂, NO, PM₁₀, PM_{2.5}, vapor de agua y carbono elemental y orgánico estuvieron relacionadas a un mayor consumo de comida rápida; y que un aumento en 1% en el factor de consumo de comida rápida aumentó la probabilidad de padecer sobrepeso y obesidad en un 25% a comparación de aquellos voluntarios con peso normal en la misma cohorte. La exposición a NO_x en concentraciones por encima de la media también se relaciona con un mayor consumo de comida rica en azúcares, como galletas, chocolate, caramelos, etc [99].

Estos resultados refieren a que la exposición a contaminación atmosférica puede generar comportamientos obesogénicos [99]. Contrariamente, los mecanismos neuroendocrinos relacionados a exposición a contaminantes y desarrollo de sobrepeso y obesidad no están aun completamente comprendidos. Aun así, un estudio en ratas recién nacidos mostró que el PM_{2.5} puede cambiar la estructura y plasticidad de las sinapsis, disminuyendo la cantidad de sinapsis, densidad pos-sináptica y zonas activas en el cerebro. Además, de presentarse síntomas de ansiedad en los animales expuestos [100].

De igual manera, se ha evidenciado que la exposición prenatal a este contaminante programa una acumulación de grasa en ratones macho adultos relacionado a un aumento de la ingesta. En este mismo estudio los investigadores observaron un incremento del NPY, neuro-péptido orexigénico estimulante del apetito [70].

La exposición prenatal a diésel se asocia con un aumento de las concentraciones de citoquinas en el cerebro, además de la activación de microglías relacionadas a neuro-inflamación; ambos efectos, provocarían una programación positiva para el consumo de dietas altas en grasa en la edad adulta [101]. Campolim y col. evaluaron en ratones expuestos a PM_{2.5} un incremento en la inflamación hipotalámica, desequilibrio en la producción de leptina y un aumento de la ingesta alimenticia al cuarto día de exposición con respecto al grupo control [102].

Estos resultados podrían aclarar algunos efectos de los contaminantes ambientales en la estructura neurológica de las zonas cerebrales orexigénicas y la conducta alimenticia.

4. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Lima ha sido calificada por la OMS como una de las ciudades más contaminadas en América Latina. En esta misma ciudad se ha demostrado que la prevalencia de obesidad infantil va en aumento. Aun así, no se ha evaluado en el Perú como interactúan estas variables, ambas prevalentes.

Al tener evidencia del efecto obesogénico e inflamatorio del material particulado menor a 2.5 micrones, el presente estudio se justifica de manera científica y médica para la mejora de la salud pública de los niños menores de 5 años y para redireccionar los esfuerzos públicos planteados para combatir estas enfermedades, teniendo en cuenta este nuevo factor de obesogénico como la contaminación del aire por PM_{2.5}.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Determinar si hay una asociación entre la exposición a contaminación ambiental por $PM_{2.5}$ y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao.

5.2. Objetivos Específicos

1. Determinar la asociación entre la concentración de $PM_{2.5}$ del mismo día de evaluación y sobrepeso/obesidad infantil.
2. Determinar la asociación entre la exposición promedio de 6 meses a contaminación ambiental por $PM_{2.5}$ previos a presentar sobrepeso/obesidad infantil.
3. Determinar la asociación entre la exposición a contaminación ambiental por cuartiles de $PM_{2.5}$ y sobrepeso/obesidad infantil.
4. Determinar la asociación entre la exposición a contaminación ambiental por $PM_{2.5}$ por encima de los límites establecidos por el MINAM y OMS, y sobrepeso/obesidad infantil por grupo etario

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño de estudio

Este trabajo es un estudio de tipo serie de tiempo a partir del análisis de dos fuentes de datos secundarios obtenidos diariamente entre los años 2012 y 2016.

6.2. Obtención de base de datos

Para este estudio se utilizaron dos bases de datos secundarios. La primera base es del Sistema de Información del Estado Nutricional (SIEN) y ha sido proporcionada por el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) del Instituto Nacional de Salud (INS) a la Universidad Peruana Cayetano Heredia (base de datos antropométrica).

Para esta investigación, se analizaron los datos obtenidos de la base de datos antropométrica para las provincias de Lima y Callao entre los años 2012 y 2016. Esta base cuenta con datos de sexo, edad, peso, talla, distrito, año y fecha de atención. Cabe resaltar que esta base de datos es pública.

La segunda base de datos ha sido proporcionada por el Regional GEOHealth Hub centered in Peru. De estos datos se analizaron los valores promedio diarios de PM_{2.5} obtenidos para los diferentes distritos de Lima Metropolitana y Callao entre los años 2011 y 2016. Esta base cuenta con

datos diarios de la concentración promedio de PM_{2.5}, temperatura y humedad relativa de los años 2010 a 2016.

Esta base se originó de datos medidos diariamente entre marzo de 2010 y diciembre 2016 por el Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI) a partir de sus monitores localizados en 10 distritos de Lima metropolitana y 6 estaciones móviles localizadas en San Juan de Miraflores de la Universidad de Johns Hopkins con datos de los años 2011 y 2012.

Posteriormente y mediante el uso de datos meteorológicos locales y satelitales, se desarrolló un estimación que permite tener valores promedio predictores de PM_{2.5} en una resolución de 1 km² en Lima Metropolitana y Callao [7].

6.3. Población y muestra

La base de datos proporcionada por el CENAN contó con información de un total de 1 818 617 niños de los 43 distritos de Lima y 7 del Callao tomados por los diferentes servicios de salud del MINSA entre los años 2012 y 2016.

6.4. Unidad de Análisis

La unidad de análisis es el niño de 6 a 59 meses atendido por los centros públicos de salud de Lima y Callao entre los años 2012 a 2016 y registrado en la base de datos del SIEN.

6.5. Criterios de inclusión y exclusión

6.5.1. Base de datos de CENAN

Se incluyeron en este estudio aquellos individuos que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Observaciones con datos completos de sexo, edad, peso, talla y fecha de atención perteneciente a un año de estudio y a un distrito de Lima Metropolitana o del Callao.

Así también, se excluyeron de este estudio aquellos individuos que cumplían con los siguientes criterios:

Criterios de Exclusión:

- Datos de los distritos donde no se obtuvo datos ambientales (Ventanilla, Mi Perú, Cieneguilla y Chaclacayo).

- Datos implausibles en las variables antropométricas evaluadas como:
 - Edad \rightarrow <6 meses y >59 meses
 - Z-SCORE WHZ \rightarrow < -4.00 y > 6.00 [103]

6.5.2. Base de datos ambientales

Criterios de Inclusión:

- Datos diarios de PM_{2.5}, temperatura y humedad relativa en el periodo entre 2011 y 2016

Criterios de Exclusión:

- Datos de PM_{2.5}, temperatura y humedad relativa del año 2010

6.6. Clasificación de variables y operacionalización

a) Peso

Se tomó esta variable en kilogramos (kg) como variable continua (dos decimales) para ingresar a la fórmula del Z-score peso para talla.

b) Talla

Se tomó esta variable en centímetros (cm) como variable continua (dos decimales) para ingresar a la fórmula del Z-score peso para talla.

c) Sobrepeso/Obesidad Infantil (S/O)

Para el diagnóstico de Sobrepeso/Obesidad se calcularon los valores de Z-score Peso para Talla (WHZ) a partir de los valores de referencia de la OMS de la media y desviación estándar del peso según talla y sexo [104], a partir de la siguiente fórmula [105]:

$$WHZ = \frac{\text{media de peso observado} - \text{media del valor referencia de OMS para talla y sexo}}{\text{desviación standard de referencia de OMS según talla y sexo}}$$

Seguidamente, se clasificó la variable Sobrepeso/Obesidad como variable categórica dicotómica de la siguiente manera y según lo indica la OMS [44]:

Sin Sobrepeso/Obesidad (Normal): Z-score \geq -2 DS a +2 DS

Con Sobrepeso/Obesidad: Z-score \geq +2 DS

d) Material Particulado menor a 2.5 micrones (PM_{2.5})

Se tomó esta variable en microgramos por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) como variable continua (dos decimales) para el cálculo de las medias móviles.

e) Temperatura (T)

Se tomó esta variable en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$) como variable continua (dos decimales) para el cálculo de las medias móviles.

f) **Humedad Relativa (HR)**

Se tomó esta variable en porcentaje (%) como variable continua (dos decimales) para el cálculo de las medias móviles.

g) **Zona de Lima y Callao**

Esta variable cualitativa politómica permitió agrupar a los distritos de Lima y Callao en 5 zonas según los clasificación del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) [106].

- Lima Norte → Ancón, Carabayllo, Comas, Santa Rosa, Puente Piedra, Los Olivos, Independencia y San Martín de Porres
- Lima Centro → Rímac, Miraflores, Cercado de Lima, Breña, La Victoria, San Miguel, Pueblo Libre, Magdalena, Jesús María, Lince, San Isidro, San Borja, Surquillo, Surco y Barranco
- Lima Este → San Juan de Lurigancho, Lurigancho, El Agustino, Santa Anita, Ate Vitarte, San Luis y La Molina
- Lima Sur → Chorrillos, San Juan de Miraflores, Villa el Salvador, Villa María del Triunfo, Pachacamac, Lurín, Punta Hermosa, Punta Negra, San Bartolo, Santa María del Mar y Pucusana
- Callao → Callao, Carmen de la Legua, Bellavista, La Punta y la Perla

h) Día de la Semana

Para ajustar la regresión por esta variable politómica, se asignó a cada día de la semana un número siendo el lunes el día 1 y el domingo el día 7.

i) Día del Año

Se ajustó la regresión por esta variable que enumera el día del año de 0 a 365 o 366 según corresponda.

j) Pobreza

Se utilizó el índice de pobreza para cada distrito generado por el INEI 2018, que comprende datos sociodemográficos tomados por las encuestas ENDES, ENAHO de los años 2017 y 2018, y del CENSO de Población y Vivienda del año 2017 ¹⁰⁷.

Este índice considera características del hogar, miembros del hogar, educación, salud, empleo e ingresos, sistema de pensiones, etnicidad, inclusión financiera, desplazamiento, gastos del hogar, participación ciudadana y programas sociales.

En la Tabla 2. se resume la operacionalización de la variable dependiente, variable independiente y variables de ajuste. Esta matriz incluye conceptos, rango de valores posibles, criterios de medición y tipo de variable.

Tabla 2. Matriz de Operacionalización de Variables

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Sexo	Condición orgánica de los animales	Sexo del individuo	Femenino y Masculino	Cualitativa dicotómica, Escala: Nominal	Variable de clasificación	RAE
Edad	Meses cumplidos al momento que se reclutaron	1. En meses y días 2. 3 grupos de intervalos de edad en meses	1. 6 a 11,9 12 a 35,9 36 a 59,9	1. Cuantitativa continua, Escala: Razón 2. Categórica politómica Escala: Ordinal	Variable de clasificación	
Año	Tiempo que tarda la tierra en dar una vuelta al sol	Año de evaluación del niño y registro de variables	2012 2013 2014 2015 2016	Cualitativa politómica Escala: Ordinal	Variable de ajuste	RAE
Z-score	Es el valor obtenido de peso menos media de peso referencial sobre desviación estándar del valor obtenido para talla y sexo según OMS	Relación peso para talla menos el percentil 50 sobre la desviación estándar	En el rango: -4 a +6	Cuantitativa continua, Escala: Intervalo	Variable de clasificación	OMS
S/O	Acumulación anormal o excesiva de grasa perjudicial para la salud	Z-score ≥ 2 +DS	Con S/O y sin S/O	Cualitativa dicotómica, Escala: Nominal	Variable dependiente	OMS
Distrito	División territorial o de una población para distribuir y ordenar las funciones públicas, derechos civiles y servicios administrativos	49 distritos de las provincias de Lima y Callao	1. 43 distritos de la provincia de Lima y 6 de la provincia del Callao	Cualitativa politómica Escala: Nominal	Variable de clasificación	RAE
Zona de estudio	División del territorio de acuerdo a los puntos cardinales	5 zonas geográficas entre las 4 ubicadas en Lima y una en el Callao	Lima Norte, Lima Centro, Lima Este, Lima Sur y Callao	Cualitativa politómica Escala: Nominal	Variable de clasificación	
PM_{2.5}	Material particulado menor a 2.5 micras	En $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1. 12 a 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 2. En cuartiles	1. Cuantitativa continua, Escala: Razón 2. Categórica politómica Escala: Ordinal	Variable de exposición	OMS

Humedad relativa	Cantidad de vapor de agua presente en el aire con respecto a la máxima posible para condiciones de presión y temperatura	En %	0 – 100 %	Cuantitativa continua, Escala: Razón	Variable de ajuste	RAE
Temperatura	Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor del ambiente	En C°	Todos los valores posibles	Cuantitativa continua, Escala: Razón	Variable de ajuste	RAE
Pobreza	Cualidad de pobre	Índice de pobreza en %	Todos los valores posibles	Cuantitativa continua, Escala: Razón	Variable de ajuste	RAE

6.7. Consideraciones éticas

Este estudio se envió al Comité Institucional de Ética e Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su evaluación, adjuntando los permisos de uso de las bases de datos correspondientes y se ejecutó después de haber recibido la aprobación ética mediante el código de inscripción y SIDISI 201324 y con categoría de EXENTO, el día 3 de febrero del 2020.

Cabe resaltar, que cada observación referente a un niño perteneciente a este estudio se identificó con un código en números. No se han usado nombres ni alguna información que permita la identificación de cada individuo, garantizando la total confidencialidad de los datos.

Asimismo, la base de datos y los resultados obtenidos a lo largo de la investigación han sido almacenados en un disco duro. Sólo el investigador principal tiene acceso a este disco duro y a los resultados obtenidos.

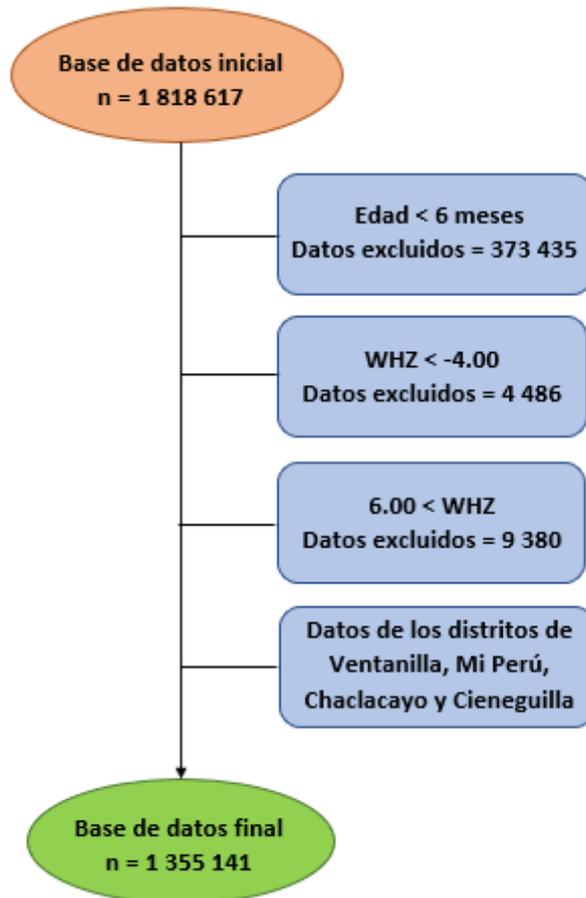
6.8. Análisis Estadístico

Se tuvieron los datos en el programa Excel 2016. Asimismo, el paquete estadístico utilizado para los análisis fue STATA versión 12 (College Station, TX: Stata Press). Adicionalmente, se utilizó el programa RStudio y STATA para la elaboración de gráficas.

En primer lugar, se llevó a cabo la limpieza de la base de datos antropométrica de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente detallados (Figura 4.), teniendo finalmente un total de 1 355 141 niños evaluados que ingresaron en el análisis. También, se consolidó la base de datos ambiental con las mediciones diarias de PM_{2.5}, temperatura y humedad relativa entre los años 2011 a 2016, utilizando los datos de este primer año para completar la información de las medias móviles de los primeros meses del año 2012. Para cada diagnóstico de S/O ocurrida en un día determinado, se tomó en cuenta el distrito donde reside el niño y se empareja con el valor de PM_{2.5} de ese día obtenido en el distrito de residencia del niño.

Cabe mencionar que para el análisis descriptivo solo se tomaron en cuenta los datos ambientales de los años 2012 al 2016.

Figura 4. Flujograma del tamaño final de la muestra de estudio de la base de datos antropométrica por criterios de inclusión y exclusión.



6.8.1. Análisis Descriptivo

Para el análisis descriptivo, se muestran las medias (promedio), desviación estandar (DS), P_{50} (mediana), P_{25} , P_{75} , MAX (límite superior) y MIN (límite inferior) de las variables continuas de este estudio.

Los datos de $PM_{2.5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) se representan por zona de estudio, año y distrito. Se generó una figura para presentar la prevalencia de

Sobrepeso/Obesidad (%) y promedio de $PM_{2.5}$ por mes y año de estudio. Además, se presentan los valores mensuales y anuales de $PM_{2.5}$ por zona de estudio entre los años 2012 a 2016.

La normalidad de la distribución de datos se realizó con la prueba de Shapiro-Wilk, para la cual un $p > 0.05$ indica que la distribución es normal y un $p < 0.05$ indica que la distribución no es normal y debe usarse un análisis no paramétrico. Después de realizar esta prueba se observó que los datos ambientales tuvieron una distribución no paramétrica.

Iniciando el análisis, se realizó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar diferencia significativa de proporciones entre variables cualitativas. Para el análisis por zona de Lima y Callao, se realizó el test de ANOVA para comparar de los promedios de WHZ y el test de Kruskal-Wallis para comparar más de dos grupos (distribución no paramétrica).

6.8.2. Análisis Multivariado

Se continuo el análisis estadístico, con el calculo de las medias móviles de $PM_{2.5}$, Temperatura y Humedad Relativa a partir del cálculo de los valores promedio de exposición a una ventana de 6 meses previos al día del diagnóstico de sobrepeso/obesidad para cada variable ambiental, con la siguiente formula:

$$\text{Media móvil} = \frac{\Sigma(\text{n valores anteriores})}{n}$$

Donde n es la cantidad de días previos al evento. Con ello se obtuvo la siguiente media móvil:

Lag0-6m → Promedio de una ventana de exposición de 6 meses. Este promedio se calcula de los valores de PM_{2.5} desde el día previo en que se diagnostica el S/O hasta los 6 meses previos de medición de PM_{2.5} en el distrito de procedencia del niño evaluado.

Se considera Lag0 a la concentración de PM_{2.5} obtenida para el día de diagnóstico de sobrepeso/obesidad infantil. Se utilizaron los datos ambientales del año 2011 para poder calcular las medias móviles del año 2012, a fin de tener el número requerido (n, en la fórmula) de concentraciones anteriores a un determinado día.

Al ser el sobrepeso y obesidad (S/O) condiciones crónicas de estado nutricional, el cálculo de las medias móviles de PM_{2.5} de 0-6 meses representa mejor una exposición crónica a la que ha estado expuesto un niño residente en un distrito determinado y diagnosticado con S/O un determinado día. De igual modo, suavizan las fluctuaciones estacionales de los contaminantes ambientales.

Para crear la base de datos de series de tiempo se unieron ambas bases usando el comando “merge” en STATA. Este comando une de acuerdo a variables presentes en ambas bases. Para este estudio, los datos ambientales y los casos de S/O se unieron por distrito y fecha.

Se continuó realizando la regresión de series de tiempo con el modelo Binomial Negativo para evaluar la asociación entre la exposición a PM_{2.5} diario y casos de Sobrepeso/Obesidad. El modelo de distribución Binomial Negativo se utiliza para el análisis multivariante de números de eventos poco comunes que muestran una sobredispersión de los datos. En esta distribución, la varianza es mayor a la media, por ello no aplica la regresión de Poisson.

Para el caso de los resultados binarios como el que se usa para la regresión de Binomial Negativo se calcula la razón de prevalencia (prevalence ratio, PR). Para obtener la salida PR, en lugar de los coeficientes, debe utilizar la extensión “eform” después de ajustar el modelo en Stata.

Se calculó el PR para determinar la asociación entre el número de casos de S/O y los dos tiempos de exposición a evaluar (día de diagnóstico y ventana de 6 meses). De igual manera, se evaluó el PR para aquellos individuos expuestos a concentraciones por encima de

los límites establecidos por el MINAM y OMS para cada grupo etario. Estas regresiones fueron ajustadas por sexo, edad, año, mes, día de la semana, día del año, humedad relativa, temperatura, feriados, zona de estudio y pobreza. Se consideró significancia estadística cuando $p < 0.05$.

Además se ajustó por variables de tiempo para eliminar el sesgo del comportamiento estacional en periodos cortos de las variables ambientales. Con el uso de los Criterios de Akaike se eligió el mejor modelo estadístico donde se ajusta la regresión por la siguiente variable de tiempo cuadrática: Variable de tiempo 1 = día del año * día del año.

7. RESULTADOS

7.1. Características generales descriptivas

En la Tabla 3 se presentan las características de la población evaluada de las provincias de Lima y Callao consolidadas entre los años 2012 a 2016. La población masculina (50.94%; IC 95%: 50.86% - 51.03%) fue ligeramente mayor a la población femenina (49.06 %; IC 95%: 48.97% – 49.14%). Así también, la mayoría de los niños del estudio se encuentran en el rango de 12 a 35 meses de edad (52.5%) y el 30.52% residen en los distritos de Lima Este. Finalmente, se evaluaron casi la misma cantidad de niños para cada año (alrededor del 21%, en excepción al año 2012, que representó el 15.1%.

Tabla 3. Distribución de la población de estudio según edad, zona de estudio y año de evaluación.

	Categoría	n	Porcentaje (%)	Femenino (%)	Masculino (%)
Edad (meses)	6 a 11	373,367	27.55	27.63	27.48
	12 a 35	711,382	52.5	52.33	52.65
	36 a 59	270,392	19.95	20.04	19.87
Zona de Lima	Lima Norte	374,030	27.6	27.62	27.58
	Lima Este	413,530	30.52	30.57	30.47
	Lima Centro	198,508	14.65	14.64	14.66
	Lima Sur	282,550	20.85	20.8	20.9
	Callao	86,523	6.38	6.37	6.4
Año de Evaluación	2012	204,425	15.09	15.09	15.08
	2013	285,023	21.03	21.09	20.98
	2014	286,524	21.14	21.14	21.15
	2015	291,139	21.48	21.45	21.52
	2016	288,030	21.25	21.23	21.28

Porcentaje (%) se refiere a la población conjunta de niños y niñas para cada categoría establecida (edad, zona de Lima o año de la encuesta)

La media de edad de la población evaluada (n=1 355 141) fue de 22.73 \pm 14.31 meses, 82.35 \pm 11.58 cm de la talla y 11.92 \pm 3.30 kg del peso. La media del Z-score de peso para talla (WHZ) fue de 0.78 \pm 1.10 (Tabla 4.).

Tabla 4. Características antropométricas de la población de niños entre 6 y 59 meses

	Media	DS	Mediana	P₂₅	P₇₅
Edad (meses)	22.73	14.31	18.27	11.17	31.24
Talla (cm)	82.35	11.58	80.4	73	90.3
Peso (kg)	11.92	3.30	11.2	9.5	13.8
WHZ	0.78	1.10	0.76	0.08	1.45

DS. Desviación standard. P25: percentil 25. P75: percentil 75. WHZ: Z-score peso para talla

En la Figura 5. se presentan los valores de z-score de peso para la talla (WHZ) de los niños de 6 a 59 meses estudiados en esta tesis. Se observa una distribución normal de los valores calculados de WHZ. De igual manera, la mayor densidad de los datos se encuentra por encima de la media de la z-score establecido por la OMS (z-score = 0.00), siendo el valor de la media de 0.78 (Tabla 4.)

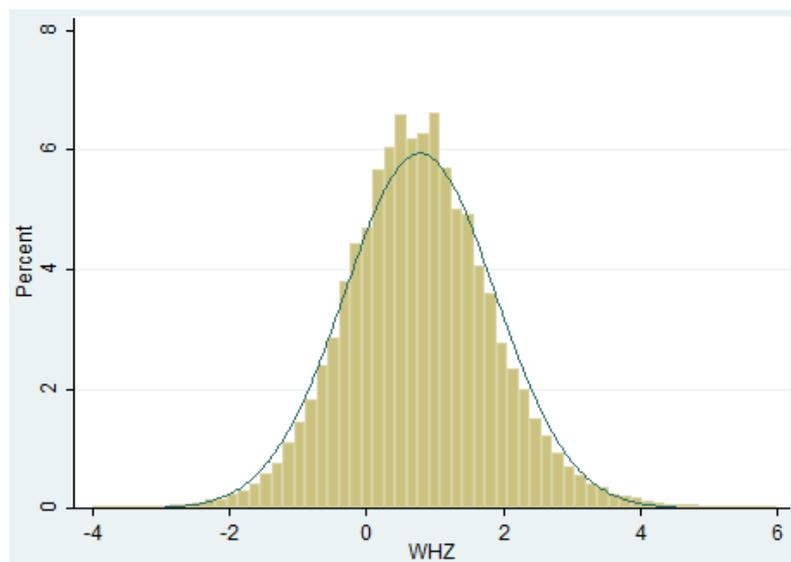


Figura 5. Distribución de los valores de WHZ (z-score de talla para edad) de la población de niños en estudio. Percent: Porcentaje. Fuente: Creación Propia

En la Tabla 5 se muestran los porcentajes de niños con sobrepeso, obesidad y S/O juntas. Esta tabla compara entre las 3 edades (6 a 11 vs. 12 a 35 y 36 a 59 meses), entre los 2 sexos (masculino vs. femenino) y entre los 5 años (2012 vs. 2013, 2014, 2015 y 2016). La prevalencia de sobrepeso fue mayor que la obesidad para todos los grupos etarios y años en que se realizó la evaluación, y en ambos sexos.

Los porcentajes de S/O disminuye de 12 a 35 meses respecto a 6-11 meses y luego aumenta de 36 a 59 meses ($p < 0.001$). Asimismo, existe una diferencia significativa entre la prevalencia de S/O para los tres grupos etarios, siendo mayor para los niños de 36 a 59 meses (14.02%). De igual manera, la prevalencia de S/O entre ambos sexos es significativamente diferente, siendo más frecuente en niños (12.85%) que en niñas (11.69%) ($p < 0.001$) (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje de niños con sobrepeso, obesidad y sobrepeso/obesidad (S/O) según edad (meses), sexo, Z-score peso/talla (WHZ) y año de evaluación.

Variable	Categoría	n	Sobrepeso	Obesidad	S/O
TOTAL		1			
		355141	9.58	2.70	12.28
Edad (meses)	6 – 11	373,367	11.21*	2.40*	13.61*
	12 – 35	711,382	8.62	2.31	10.93
	36 – 59	270,392	9.84	4.17	14.02
Sexo	Masculino	690,345	9.84*	3.01*	12.85*
	Femenino	664,796	9.31	2.39	11.69
WHZ	+	1355141	2.382	3.675	2.667
Año de evaluación	2012	204,425	9.21*	2.69*	11.90*
	2013	285,023	9.68	2.79	12.47
	2014	286,524	10.01	2.85	12.86
	2015	291,139	9.59	2.66	12.25
	2016	288,030	9.30	2.52	11.82

⁺WHZ evaluado por promedio de Z-score de peso para talla. *Chi-cuadrado: $p < 0.001$, cuando se compara entre las edades, entre ambos sexos y entre los años.

En la Tabla 6 se muestran las medidas de tendencia central del PM_{2.5} (µg/m³) por zona de estudio. El mayor promedio de PM_{2.5} entre los años 2012 a 2016 se presentó en Lima Este (29.10 ± 6.58 µg/m³), seguido de Lima Norte (23.89 ± 5.55 µg/m³); que son ambas zonas que presentan el límite superior (MAX) más elevado. Por su parte Lima Centro y Callao (17.95 ± 2.38 µg/m³ y 20.15 ± 3.34 µg/m³, respectivamente) fueron las zonas con menor contaminación promedio de PM_{2.5} para los años evaluados. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

Tabla 6. Niveles promedio de PM_{2.5} (µg/m³) por zona de Lima y Callao entre los años 2012 a 2016.

Zona de Lima	Media	Mediana	P₂₅	P₇₅	MIN	MAX
Norte	23.89 ± 5.55 ^a	22.72	19.88	26.80	13.20	58.63
Este	29.10 ± 6.58 ^a	28.12	24.95	32.63	16.37	60.18
Centro	17.95 ± 2.38	17.57	16.36	19.14	11.27	34.36
Sur	20.15 ± 3.34 ^a	19.08	17.88	21.04	15.31	39.88
Callao	18.76 ± 1.54 ^a	18.48	17.74	19.58	15.71	28.72

Los datos son medias±DS y medianas y percentiles. P₂₅= percentil 25. P₇₅= percentil 75. ^aKruskal-Wallis: p<0.001, Lima Centro vs. demás zonas.

La Figura 6 muestra la tendencia de las concentraciones mensuales de PM_{2.5} (µg/m³) en las provincias de Lima y Callao. Se observa que las mayores concentraciones se presentaron entre los meses de mayo a agosto para todos los años evaluados (Figura 6A.). Además, en el año 2016, los valores promedio de PM_{2.5} de los meses de mayo, junio, julio y setiembre (26.53 µg/m³, 27.88 µg/m³, 23.57 µg/m³, 23.28 µg/m³, respectivamente) fueron mayores que en los mismos meses de los otros años previos.

La evaluación mensual por zona de estudio del promedio mensual de $PM_{2.5}$ muestra que las mayores concentraciones para todos los meses y años tomaron lugar en Lima Este y Lima Norte; y las menores en Lima Sur y Callao (Figura 6B.).

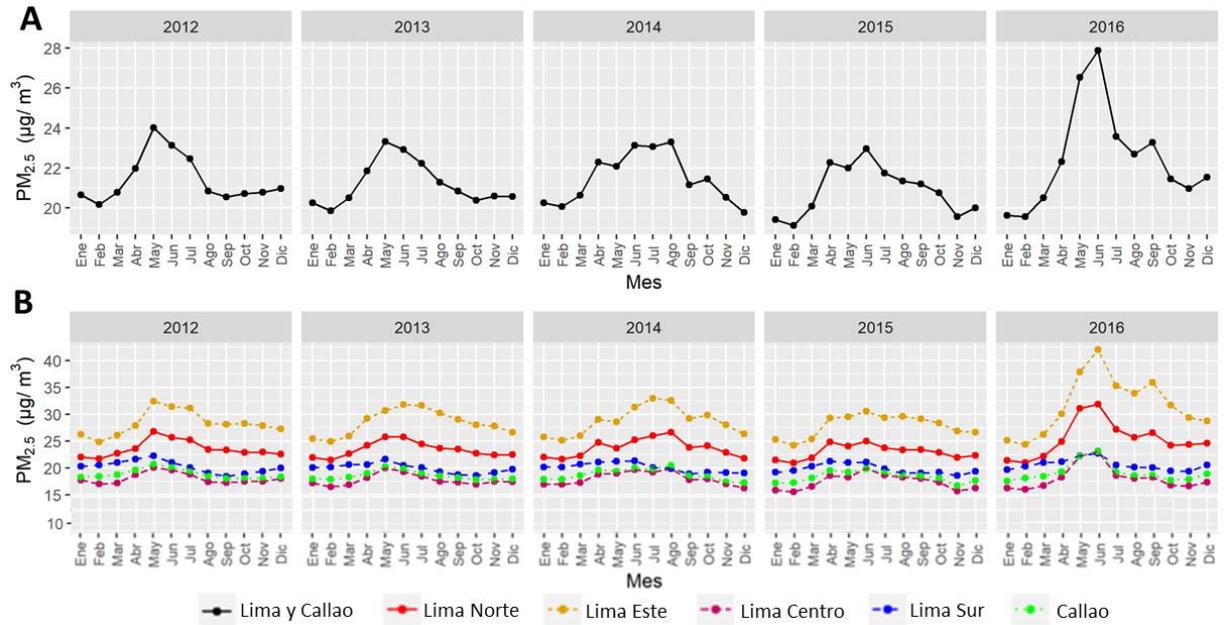


Figura 6. Concentración mensual de $PM_{2.5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao, y por diferentes zonas de estudio.

Fuente: Creación Propia

En la Figura 7. se grafican las concentraciones promedio anuales para cada zona de estudio y para Lima y Callao (línea negra). Las líneas en puntos azul oscuro presentan el límite establecido por el MINAM para un promedio anual de $PM_{2.5}$ ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y la línea en puntos fucsia representa el límite establecido por la OMS para el mismo promedio ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

A partir de la figura se puede observar que, para todos los años y zonas de estudio, las concentraciones promedio fueron mayores que el límite de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ establecido por la OMS. Asimismo, para todos los años, el promedio de

PM_{2.5} en Lima Este fue mayor que los límites establecidos por el MINAM. Además, en el año 2016, el valor promedio de PM_{2.5} para Lima Norte (25.52 µg/m³) fue mayor a lo establecido por el MINAM. Las concentraciones más bajas se presentaron en Lima Centro para los 5 años de estudio.

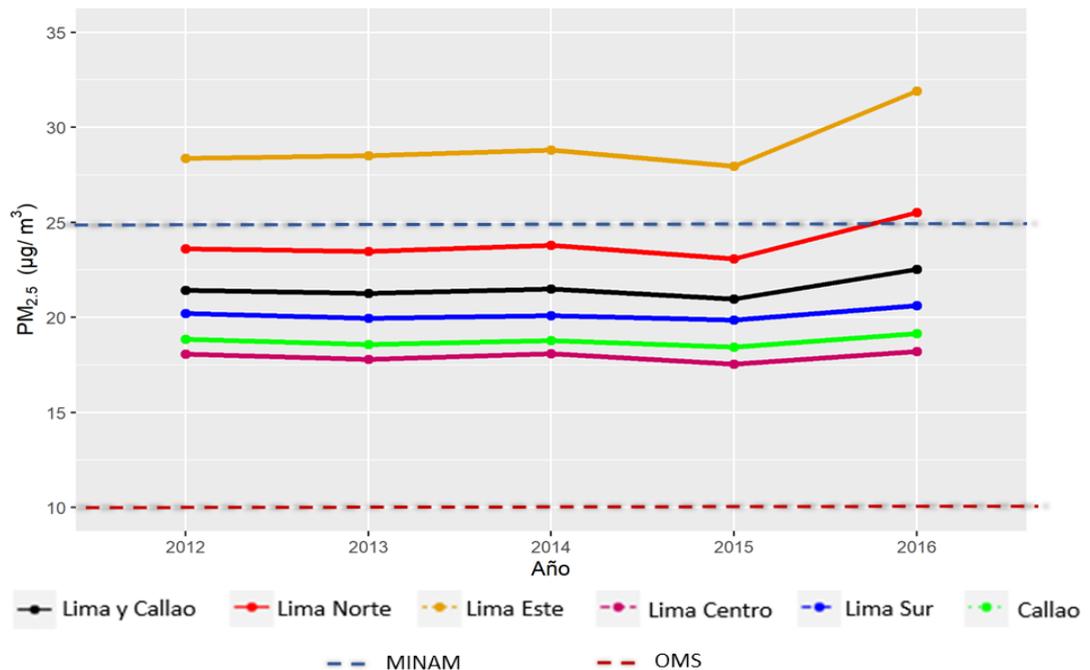


Figura 7. Concentración anual de PM_{2.5} (µg/m³) entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao, y por diferentes zonas de estudio.

Fuente: Creación Propia

7.2. Contaminación por PM_{2.5} y Prevalencia de Sobrepeso/Obesidad Infantil en las provincias de Lima y Callao entre los años 2012 a 2016.

En la Tabla 7. se muestra las prevalencias de S/O (%) y promedios de WHZ, porcentaje de pobreza, PM_{2.5}, temperatura y humedad relativa por zona de Lima y Callao. Se observa una diferencia significativa entre las prevalencias de S/O de cada zona de estudio, siendo Callao la zona con porcentaje más alto

de S/O (13.58%). Además, el promedio mayor de WHZ se presentó en Lima Sur (0.818) y Lima Este (0.802).

La zona de estudio más pobre (promedio de índices de pobreza de los distritos de cada zona) fue Lima Sur, en donde los distritos de Pucusana (29.27%) y Santa Rosa (29.07%) fueron los de mayor porcentaje de pobreza. Los distritos de Miraflores (0.23%) y San Isidro (0.17%) presentaron los valores más bajos para este indicador.

Por su parte, las temperaturas mayores se encontraron en Lima Este (24.72°C) y Lima Sur (24.78°C). En el caso de la Humedad Relativa, el porcentaje fue mayor en el Callao (76.59%) y en Lima Norte (75.85%).

Tabla 7. Frecuencia de S/O, z-score peso por talla (WHZ), Medias de PM_{2.5}, temperatura media, humedad relativa media y porcentaje de pobreza por zona de Lima y Callao entre los años 2012 a 2016.

Zona de estudio	n	S/O (%)	WHZ	PM_{2.5} (ug/m3)	T (°C)	HR (%)	Pobreza (%)
Norte	374,030	11.81*	0.735 ^a	23.89 ^b	23.82 ^b	75.85 ^b	20.00*
Este	413,530	12.20	0.802 ^a	29.10 ^b	24.72 ^b	73.44 ^b	13.78
Centro	198,508	12.42	0.782	17.95	22.72	74.19	4.50
Sur	282,550	12.54	0.818 ^a	20.15 ^b	24.78 ^b	73.36 ^b	20.64
Callao	86,523	13.58	0.781	18.76 ^b	20.57 ^b	76.59 ^b	16.85

*Chi-cuadrado: p<0.001, cuando se compara entre zonas. ^aANOVA-Scheffe: p<0.001, Lima Centro zona comparativa. ^bKruskal-Wallis: p<0.001, Lima Centro vs. las demás zonas.

En la Figura 8. se grafica en barras las prevalencias de S/O (%) por mes y año. Se observa que el porcentaje de niños diagnosticados con sobrepeso u obesidad (S/O) se eleva después de la segunda mitad del año (entre los meses de agosto y noviembre), para todos los años. Por su parte, las concentraciones

de $PM_{2.5}$ ($\mu g/m^3$) son mayores en la primera mitad del año, para todos los años evaluados.

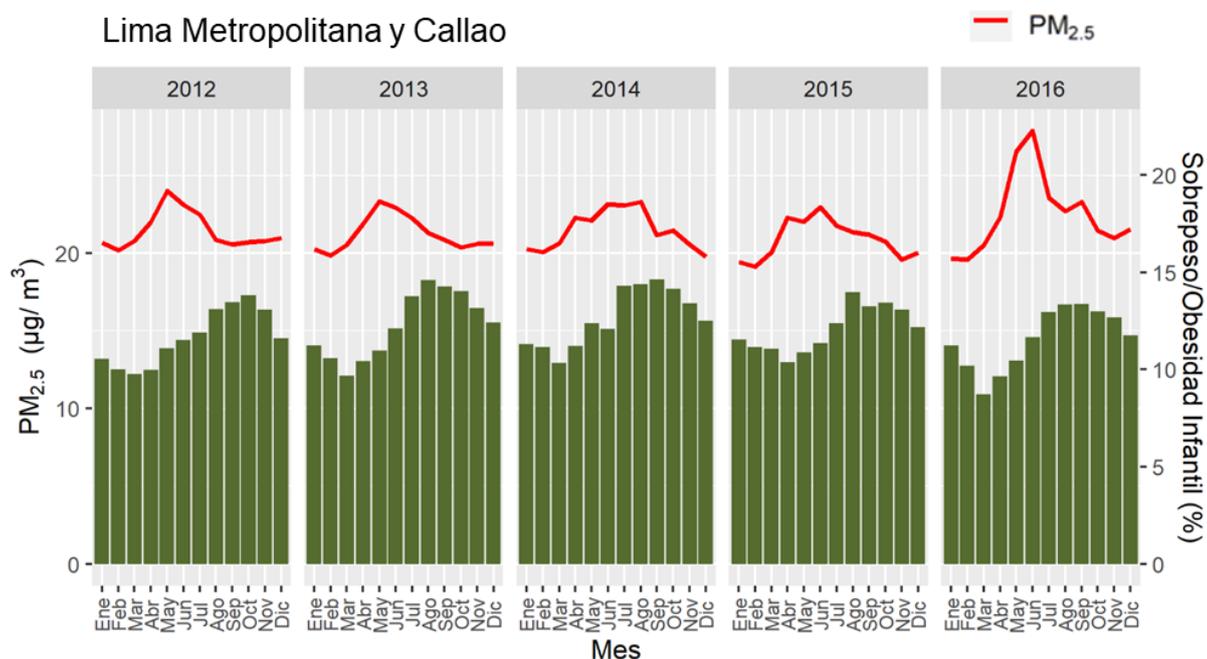


Figura 8. Prevalencia mensual de Sobrepeso/Obesidad (%) y distribución mensual de $PM_{2.5}$ ($\mu g/m^3$) entre los años 2012 a 2016 en Lima Metropolitana y Callao. Fuente: Creación Propia

7.3. Asociación entre la exposición a contaminación ambiental por $PM_{2.5}$ y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao.

La Tabla 8. presenta la asociación (modelo crudo) entre de la concentración de $PM_{2.5}$ del día de evaluación y el número de casos de S/O en niños de 6 a 59 meses para las provincias de Lima y Callao. Se observa que existe una asociación entre las concentraciones de $PM_{2.5}$ y S/O con significancia estadística $p < 0.001$.

Tabla 8. Asociación entre las concentraciones de PM_{2.5} del día de evaluación y S/O en niños de 6 a 59 meses entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao

Casos de S/O	PR Crudo	DS	p	IC 95%	
Lag0	1.066	0.001	<0.001	1.065 -	1.067
constante	0.074	0.001	<0.001	0.072 -	0.075

En la Tabla 9. Se presenta la asociación previamente descrita ajustada por variables de estacionalidad y ambientales (modelo ajustado). El número de casos de S/O por un aumento de PM_{2.5} disminuye en el modelo ajustado en comparación al modelo crudo.

Además, Se observa que la probabilidad de S/O aumenta en 24% para los niños de 12 a 35 meses en comparación a los niños de 6 a 11 meses. Para los niños de 36 a 59, la probabilidad de S/O disminuye en 29.9% en comparación a los niños de 6 a 11 meses. Además, la probabilidad S/O disminuyen en 34.9% para el sexo femenino en comparación al sexo masculino. Para los niños evaluados, cuando la pobreza aumenta en una unidad, el número de casos de S/O aumenta en 1.9%.

Por su parte, se observa que cuando la temperatura y la humedad relativa aumenta en una unidad el número de casos de S/O disminuyen en 8.5% y 0.5%, respectivamente. La probabilidad de S/O aumenta significativamente a partir del mes de agosto en adelante, llegando a ser hasta 26 veces más en el mes de diciembre en comparación al mes de enero. Para Lima Este la probabilidad de S/O aumenta en 24,7% y hasta dos veces para el Callao, cuando se compara con Lima Norte.

Tabla 9. Asociación entre las concentraciones de PM_{2.5} del día de evaluación y S/O en niños de 6 a 59 meses entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao ajustado por las variables confusoras

Casos de S/O	PR	DS	p	IC 95%	
Lag0	1.036	0.001	<0.001	1.034 -	1.038
12 a 35 meses	1.240	0.010	<0.001	1.220 -	1.260
36 a 59 meses	0.701	0.006	<0.001	0.688 -	0.713
Sexo Femenino	0.651	0.005	<0.001	0.642 -	0.660
Pobreza	1.019	0.001	<0.001	1.017 -	1.020
Temperatura	0.916	0.002	<0.001	0.912 -	0.920
Humedad Relativa	0.995	0.001	<0.001	0.994 -	0.997
Feriado	0.093	0.005	<0.001	0.084 -	0.103
Martes	0.835	0.010	<0.001	0.817 -	0.855
Miércoles	0.809	0.009	<0.001	0.791 -	0.828
Jueves	0.762	0.009	<0.001	0.744 -	0.780
Viernes	0.787	0.009	<0.001	0.769 -	0.806
Sábado	0.804	0.009	<0.001	0.786 -	0.823
Domingo	0.043	0.001	<0.001	0.041 -	0.046
Febrero	1.304	0.039	<0.001	1.229 -	1.384
Marzo	1.566	0.076	<0.001	1.425 -	1.722
Abril	1.702	0.111	<0.001	1.498 -	1.935
Mayo	1.578	0.127	<0.001	1.348 -	1.847
Junio	1.633	0.151	<0.001	1.361 -	1.958
Julio	1.968	0.203	<0.001	1.607 -	2.409
Agosto	2.759	0.311	<0.001	2.212 -	3.441
Setiembre	4.366	0.524	<0.001	3.450 -	5.524
Octubre	7.622	0.966	<0.001	5.946 -	9.770
Noviembre	14.391	1.922	<0.001	11.076 -	18.698
Diciembre	26.347	3.718	<0.001	19.981 -	34.741
2013	1.426	0.016	<0.001	1.394 -	1.458
2014	1.501	0.017	<0.001	1.467 -	1.535
2015	1.613	0.020	<0.001	1.574 -	1.652
2016	1.403	0.017	<0.001	1.370 -	1.437
Lima Este	1.247	0.015	<0.001	1.218 -	1.276
Lima Centro	0.473	0.006	<0.001	0.460 -	0.485
Lima Sur	0.692	0.008	<0.001	0.678 -	0.707
Callao	2.071	0.039	<0.001	1.996 -	2.149
Día del año	0.994	0.001	<0.001	0.992 -	0.996
Día del año*Día del año	1.000	0.000	0.008	1.000 -	1.000
constante	2.130	0.163	<0.001	1.834 -	2.474

PR ajustado: modelo ajustado por edad (grupo de comparación: 6 a 11 meses), por sexo (grupo de comparación: sexo masculino), temperatura, humedad relativa, mes (grupo de comparación: enero), año (grupo de comparación: 2012), día de la semana (grupo de comparación: Lunes), día del año, feriado (grupo de comparación: día no feriado), zona de estudio (grupo de comparación: Lima Norte) y pobreza.

La Tabla 10. presenta la asociación (modelo crudo) entre de la concentración de PM_{2.5} de una ventana de exposición de 6 meses (Lag0-6m) y el número de casos de S/O en niños de 6 a 59 meses para las provincias de Lima y Callao. Se observa que existe una asociación entre las concentraciones de PM_{2.5} y S/O con significancia estadística $p < 0.001$.

Tabla 10. Asociación entre las concentraciones de PM_{2.5} de una ventana de exposición de 6 meses y S/O en niños de 6 a 59 meses entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao

Casos de S/O	PR	DS	p	IC 95%	
	Crudo				
Lag0-6m	1.086	0.001	<0.001	1.085 -	1.087
constante	0.048	0.001	<0.001	0.047 -	0.049

Al ajustar el modelo por variables de estacionalidad y ambientales (modelo ajustado), se observa que el número de casos de S/O por un aumento de PM_{2.5} disminuye en comparación al modelo crudo (Tabla 11.).

Además, Se observa que la probabilidad de S/O aumenta en 23,9% para los niños de 12 a 35 meses en comparación a los niños de 6 a 11 meses. Para los niños de 36 a 59, la probabilidad de S/O disminuye en 30.3% en comparación a los niños de 6 a 11 meses. Además, la probabilidad S/O disminuyen en 35% para el sexo femenino en comparación al sexo masculino. Para este análisis, cuando la pobreza aumenta en una unidad, el número de casos de S/O aumenta en 2.2%.

Por su parte, se observa que cuando la temperatura y la humedad relativa aumenta en una unidad el número de casos de S/O disminuyen en 18.6% y 4.9%,

respectivamente. La probabilidad de S/O aumenta significativamente para los meses de noviembre y diciembre, y son significativamente menores para los meses de febrero y abril. Para Lima Este la probabilidad de S/O aumenta en 15.2% y en 59.8% para Callao, cuando se compara con Lima Norte.

Tabla 11. Asociación entre las concentraciones de PM_{2.5} de una ventana de exposición de 6 meses y S/O en niños de 6 a 59 meses entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao ajustado por las variables confusoras

Casos de S/O	PR	DS	p	IC 95%	
Lag0-6m	1.050	0.001	<0.001	1.048 -	1.052
12 a 35 meses	1.239	0.009	<0.001	1.221 -	1.258
36 a 59 meses	0.697	0.006	<0.001	0.685 -	0.709
Sexo Femenino	0.650	0.004	<0.001	0.642 -	0.659
Pobreza	1.021	0.001	<0.001	1.020 -	1.022
Temperatura	0.814	0.002	<0.001	0.809 -	0.819
Humedad Relativa	0.951	0.001	<0.001	0.948 -	0.954
Feriado	0.080	0.004	<0.001	0.072 -	0.088
Martes	0.848	0.009	<0.001	0.829 -	0.866
Miércoles	0.824	0.009	<0.001	0.806 -	0.842
Jueves	0.773	0.009	<0.001	0.756 -	0.790
Viernes	0.798	0.009	<0.001	0.781 -	0.816
Sábado	0.804	0.009	<0.001	0.787 -	0.822
Domingo	0.043	0.001	<0.001	0.040 -	0.045
Febrero	1.324	0.038	<0.001	1.252 -	1.400
Marzo	1.953	0.089	<0.001	1.786 -	2.135
Abril	3.459	0.218	<0.001	3.058 -	3.913
Mayo	4.754	0.367	<0.001	4.087 -	5.530
Junio	5.738	0.505	<0.001	4.829 -	6.819
Julio	5.950	0.578	<0.001	4.918 -	7.199
Agosto	5.791	0.611	<0.001	4.709 -	7.121
Setiembre	5.619	0.634	<0.001	4.505 -	7.010
Octubre	6.811	0.814	<0.001	5.388 -	8.610
Noviembre	11.585	1.457	<0.001	9.054 -	14.824
Diciembre	29.488	3.892	<0.001	22.767 -	38.193
2013	1.323	0.015	<0.001	1.295 -	1.352
2014	1.495	0.016	<0.001	1.463 -	1.527
2015	2.108	0.030	<0.001	2.049 -	2.168
2016	1.933	0.028	<0.001	1.879 -	1.988
Lima Este	1.152	0.014	<0.001	1.126 -	1.179
Lima Centro	0.429	0.006	<0.001	0.418 -	0.440
Lima Sur	0.679	0.008	<0.001	0.663 -	0.695
Callao	1.598	0.030	<0.001	1.540 -	1.658

Día del año	1.010	0.001	<0.001	1.008 -	1.011
Día del año*Día del año	1.000	0.000	<0.001	1.000 -	1.000
constante	185.674	23.093	<0.001	145.51 -	236.929

PR ajustado: modelo ajustado por edad (grupo de comparación: 6 a 11 meses), por sexo (grupo de comparación: sexo masculino), temperatura, humedad relativa, mes (grupo de comparación: enero), año (grupo de comparación: 2012), día de la semana (grupo de comparación: Lunes), día del año, feriado (grupo de comparación: día no feriado), zona de estudio (grupo de comparación: Lima Norte) y pobreza.

Al comparar el PR crudo de las asociaciones para ambos tiempos de exposición, se observa que este es mayor cuando se considera una ventana de exposición de 6 meses. De igual manera, al ajustar el modelo, se observa que el PR aumenta significativamente para el Lag0-6m en comparación al Lag0.

Por su parte, los PR para las diferentes edades (en comparación a los niños de 6 a 12 meses) y para el sexo femenino (en comparación al sexo masculino) disminuye al considerar el Lag0-6m, sin embargo, esta disminución es no significativa.

7.4. Asociación entre la exposición a contaminación ambiental por cuartiles de PM_{2.5} y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao (población total).

La Tabla 12. muestra la asociación entre cuartiles de PM_{2.5} del mismo día de la evaluación y para una ventana de exposición de 6 meses (Lag0-6m) y casos de S/O. Se observa un incremento de la probabilidad de S/O cuando se incrementan los cuartiles de exposición para el Lag0 y Lag0-6m. Además, la cantidad de casos de S/O aumenta cuando la exposición es prolongada para cada cuartil evaluado. Asimismo, la probabilidad de S/O es significativamente

diferente para cada cuartil, siendo 3.9 veces mayor en el cuarto cuartil (Q4) de una media móvil de 6 meses.

Tabla 12. PR de la asociación entre cuartiles de PM_{2.5} y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao.

PM_{2.5} (IQR)	PR*	IC* 95%
Lag0 Q1 (11.272– 17.579)	1	
Lag0 Q2 (17.580 – 19.482)	1.259	1.220 – 1.301
Lag0 Q3 (19.483 – 24.302)	1.513	1.463 – 1.565
Lag0 Q4 (24.303 – 60.177)	2.101	2.014 – 2.192
Lag0-6m Q1 (14.346 – 17.816)	1	
Lag0-6m Q2 (17.817 – 19.310)	2.021	1.953 - 2.091
Lag0-6m Q3 (19.311 – 24.672)	2.235	2.154 – 2.319
Lag0-6m Q4 (24.672 – 46.114)	3.901	3.716 – 4.095

*p<0.001, modelo ajustado por temperatura, humedad relativa, mes, año, día de la semana, día del año, feriado, zona de estudio y pobreza.

7.5. Asociación entre la exposición a PM_{2.5} superior a lo establecido por la OMS y MINAM y Sobrepeso/Obesidad Infantil en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao por grupo etario.

En la Tabla 13. se muestra el PR de la asociación de S/O con la concentración promedio de 6 meses de PM_{2.5} que supera el valor límite anual establecido por el MINAM y diario por la OMS de 25 ug/m³. Se observa que el número de casos disminuye para el segundo grupo etario al comparar con los niños de 6 a 11 meses en el modelo ajustado. Seguidamente el número de casos vuelve a aumentar para los niños de 36 a 59 meses en este mismo modelo.

Tabla 13. PR de la asociación de Sobrepeso/Obesidad Infantil con las concentraciones de una media móvil de 6 meses de PM_{2.5} por encima de lo

establecido por el MINAM para un promedio anual en niños de 6 a 59 meses entre los años 2012 a 2016 en las provincias de Lima y Callao.

Grupo etario	PR crudo	IC 95%	PR ajustado	IC 95%
6 a 11	3.270*	3.193 – 3.349	2.275*	2.184 – 2.369
12 a 35	2.614*	2.558 – 2.671	1.684*	1.623 - 1.749
36 a 59	2.340*	2.280 – 2.403	1.702*	1.630 - 1.777

*p<0.001, PR ajustado: modelo ajustado por temperatura, humedad relativa, mes, año, día de la semana, día del año, feriado, zona de estudio y pobreza.

8. DISCUSIÓN

La presente investigación ha sido diseñada para establecer la asociación entre las concentraciones de $PM_{2.5}$ y la prevalencia de S/O en infantes de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao entre los años 2012 a 2016.

Los resultados obtenidos muestran una asociación entre ambas variables en la población estudiada de Lima y Callao, análisis que no se ha realizado previamente en ninguna población de Perú. Estos resultados fortalecen la hipótesis del efecto obesogénico de $PM_{2.5}$ y otros contaminantes del aire previamente estudiados en niños de edad escolar y adolescentes [108-109].

La probabilidad de desarrollar S/O incrementa conforme aumenta la duración de la exposición al $PM_{2.5}$. En efecto, la asociación es significativamente superior para la ventana de exposición de 6 meses de $PM_{2.5}$ con respecto a la concentración de este contaminante obtenido el mismo día del diagnóstico. Este mismo efecto se ha visto previamente en adultos en China, para los cuales la acumulación prolongada de exposición aumentó la obesidad sistémica y abdominal [110].

De igual manera se observa que la probabilidad de S/O infantil es significativamente mayor para el cuartil más alto de exposición (Q4) para ambos tiempos de exposición evaluados, cuartiles que supera los límites establecidos por la OMS y MINAM. Estos resultados confirman nuevamente que la probabilidad de

S/O infantil aumenta a una exposición alta de PM_{2.5} y aún más cuando esta es prolongada, sugiriendo un aumento de la probabilidad de desarrollar S/O si se reside en zonas con un historial prolongado de contaminación.

Un estudio en Alemania concluyó que la exposición prolongada a PM_{2.5}, PM₁₀ y NO₂ (60 a 120 días) se asocia negativamente con niveles de adiponectina y citoquinas antiinflamatorias, además de un aumento en la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, marcador de respuesta inflamatoria [111]. Estos resultados demuestran a su vez que exposiciones prolongadas a contaminación del aire se relaciona con una desregulación de marcadores para el desarrollo de diabetes [112]. Además, se sabe que la obesidad se asocia fuertemente a la presencia de diabetes mellitus tipo 2 [113], por lo que ambos factores (exposición a PM_{2.5} y obesidad) provocarían una sinergia para el desarrollo de diabetes, enfermedad que aqueja a 2 de 100 peruanos al año [114].

La obesidad y sobrepeso infantil pueden ser causados por otros factores no evaluados en la presente tesis como: factores genéticos, tipo de alimentación y lactancia, contenido calórico de la dieta, actividad física, peso y dieta de la madre, enfermedades nutricionales, infecciosas y respiratorias.

Un exceso de calorías en la ingesta con preferencia a los azúcares refinados, grasas y bebidas azucaradas puede desencadenar un aumento del tejido adiposo. Sin embargo, los estudios sobre el consumo de jugos de frutas y el exceso de peso no son conclusivos y dependen de la cantidad de sucrosa de la fruta [115]. Un estudio

en niños coreanos concluyó que el consumo de jugos de fruta se relacionó con un menor IMC y porcentaje de grasa; y que el consumo de bebidas azucaradas aumenta la probabilidad de síndrome metabólico [116].

Por otro lado, se ha registrado que un tiempo menor de 3 meses de lactancia exclusiva se presenta 4 veces más en niños obesos de 2 a 4 años y que el inicio de la alimentación complementaria a la lactancia iniciada antes de los 6 meses de vida aumenta el riesgo de obesidad infantil tres veces más en esta misma población [117]. Esto debido que al suplir la leche materna con la leche artificial se utiliza azúcar refinada para endulzarlo.

La probabilidad de ser un adulto obeso cuando es hijo de un padre obeso es de tres veces más de aquellos que nacen de padres no obesos [115]. Por ello es necesario tomar en cuenta el factor nutricional parental al momento de tratar la obesidad infantil, pues involucra una predisposición genética que puede estar acompañada de malos hábitos alimenticios familiares. Sin embargo, al ser PM2.5 partícula proinflamatorias puede exacerbar o acelerar la obesidad en niños predispuestos genéticamente.

Por otro lado, se ha recomendado actividad física diaria no menor a 60 minutos, 5 días a la semana, para niños y adolescentes a fin de prevenir el sobrepeso y obesidad [118], pues se ha visto que independientemente del tipo de ejercicio, la actividad física mantiene la homeostasis celular y cardiovascular mejorando el perfil lipídico e inflamatorio en niños obesos [119].

Otros factores como la calidad del sueño y tiempo de descanso también se discuten dentro de la prevención de la obesidad infantil [118]. De igual modo, una disbiosis de la microbiota intestinal, provocada por el consumo de antibióticos o una mala dieta, puede ser un factor desencadenante de obesidad infantil [120]. Además, concentraciones altas de cortisol y cortisona se registran como factores de riesgo para obesidad infantil y mala distribución corporal de la grasa [121].

Sin embargo, a pesar de lo anterior los resultados del presente estudio muestran una asociación entre $PM_{2.5}$ y casos de S/O y que la misma es mayor a medida que aumenta el cuartil de $PM_{2.5}$. Más, aun controlando por diferentes variables como edad, sexo, temperatura ambiental, humedad relativa y puntaje de pobreza, la asociación entre $PM_{2.5}$ y S/O se mantiene.

Se conoce que el valor elevado del perímetro abdominal, marcador principal de S/O, está relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares [122:123]. De acuerdo con ello, los niños evaluados en la presente tesis que son diagnosticados de S/O tendrían una mayor susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares. Esto es importante pues los problemas cardiovasculares pueden ocurrir muchos años después y significar un costo alto para los sistemas de salud, y un problema social para el enfermo y su entorno familiar. Previamente ya se ha demostrado una asociación entre $PM_{2.5}$ y la mortalidad por enfermedad cardiovascular en Lima [124]. El riesgo de esta enfermedad es prevenible reduciendo la exposición a los contaminantes ambientales.

En las regiones de Lima y Callao, los valores de $PM_{2.5}$ entre los años 2012 a 2016 mostraron que los promedios anuales pueden superar los límites anuales y diarios establecido por la OMS y por el MINAN. Por ejemplo, para Lima Norte y para Lima Este se pudo registrar valores diarios alcanzados de hasta $58.63 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $60.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para cada zona, respectivamente. Esto indica, que los habitantes de Lima tienen mayor probabilidad a sufrir enfermedades relativas a una mala calidad de aire y que su población tiene más probabilidades de sufrir S/O; que con ello aumentaría el riesgo de ingreso a emergencias por enfermedades cardio respiratorias [125] y el riesgo de mortalidad [124].

De igual manera, se observa que las concentraciones de $PM_{2.5}$ son superiores en los meses de otoño e invierno a comparación de los meses de verano y primavera. El $PM_{2.5}$ es hidrosκόpico y su distribución estacional sería explicado al conocer que en los meses de otoño e invierno la humedad relativa aumenta y la temperatura disminuye. Este comportamiento se ha visto en años previos a este análisis [126].

Se ha observado que el aumento brusco de la humedad relativa puede aumentar las concentraciones de material particulado menor a 2.5 micras cuando se modela datos ambientales [127] y en zonas residenciales con alto tráfico [128].

En la presente tesis, se ha observado que los niveles de $PM_{2.5}$ son mayores en la primera mitad del año (Figura 8.). Este comportamiento precede a un aumento de las prevalencias de S/O en la segunda mitad del año, evidenciando que podría haber una asociación entre el aumento de los casos de sobrepeso y obesidad infantil

después de una exposición crónica a PM_{2.5}. Cabe mencionar que las prevalencias de sobrepeso/obesidad infantil en la población de estudio pueden ser mayores posterior a los meses de invierno ya que son en estos meses donde se consume mayor cantidad de alimentos (alto contenido calórico) para mantener la temperatura corporal [129]. En ratones expuestos a temperaturas frías diariamente se observó un aumento de la ingesta alimenticia, peso corporal y glucosa en suero [130].

De igual manera, en los meses de verano, estos niños pueden haber pasado mayor tiempo en espacios cerrados para estar menos expuestos a la luz solar y altas temperaturas, lo que también involucra una menor exposición a la contaminación por PM_{2.5}. Lo cierto es que todos los niños están expuestos a estos mismos cambios ambientales de temperatura y humedad relativa, y se ha visto una asociación positiva entre el PM_{2.5} y el número de casos de S/O.

Por otro lado, los resultados del presente estudio muestran una disminución de la probabilidad de S/O cuando el individuo es de género femenino en comparación al género masculino cuando se evalúa la asociación para ambas ventanas de exposición. En la presente tesis los valores del PR para el género femenino no mostraron diferencia significativa al evaluar el Lag0 y Lag0-6m, evidenciando la asociación del sexo con S/O no se ve modificada por la prolongación de la exposición.

En Finlandia, cuando se evaluó la composición corporal en niños de edad pre-escolar, los niños a la edad de 5 años presentaron menor masa grasa, menor

porcentaje de masa grasa y mayor masa magra que las niñas ^[131]. En esta investigación, el porcentaje de S/O fue significativamente mayor en niños que en niñas. Estos resultados antropométricos podrían deberse a factores genéticos y/o sociodemográficos ^[132] y no a la contaminación ambiental como se plantea en la presente tesis.

Múltiples estudios han evaluado el efecto de la exposición a PM_{2.5} durante el embarazo, evidenciando un deterioro del crecimiento fetal y ganancia de peso posnatal. Un estudio desarrollado en Boston encontró que niñas cuyas madres expuestas a una concentración prenatal promedio de PM_{2.5} mayor a 9.5 µg/m³ tuvieron pesos más altos en comparación de las niñas cuyas madres fueron expuestas a PM_{2.5} menor a 9.5 µg/m³ (0,16 kg y 0,61 kg respectivamente); incluso esta asociación fue más robusta en niñas recién nacidas con peso por debajo de los 2.5 kg.

En el caso de los varones, la exposición prenatal a PM_{2.5} por encima de 9.5 µg/m³ se relacionó notoriamente con pesos más bajos después de los 24 y 60 meses de edad (-0.17 kg y -0.72 kg, respectivamente) ^[133]. Esta evidencia muestra que la exposición prenatal puede influenciar sobre la trayectoria del peso en la infancia diferenciado por el sexo.

Si bien las madres de los niños pueden haber estado expuestas a diferentes niveles de contaminante PM_{2.5} durante la gestación, los resultados de esta tesis muestran el efecto propio de la vida extra-uterina.

El mecanismo de esta asociación entre PM_{2.5} y el S/O podría estar a nivel inflamatorio. Así, de manera experimental se ha mostrado en ratas adultas, que la exposición a aire con PM_{2.5} durante 6 meses aumentó el porcentaje de células T CD4 y células T en la sangre, que post exposición disminuyeron en ratas macho y hembra, sin diferencia por efecto del sexo [134]. Tampoco se ha observado asociación diferencial del sexo en la asociación de PM_{2.5} y visitas hospitalarias por enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC) [135].

Sin embargo, otros estudios muestran una asociación de PM_{2.5} con diferentes enfermedades diferenciado por el sexo. Por ejemplo, con respecto a la S/O, un estudio en ratones demostro que la descendencia femenina de hembras con una dieta alta en grasas presentaron una tendencia al aumento de la adiposidad y peso a comparación de la descendencia masculina [136]. Por otro lado, la mortalidad en adultos mayores atribuida al PM_{2.5} fue más alta en varones que en mujeres [137]. De igual modo, un incremento de PM_{2.5} en 10 µg/m³ afecta la tasa de incidencia anual de cáncer de pulmón en 4.20% y 2,48% en varones y mujeres, respectivamente [138].

Con respecto a los resultados obtenidos para los grupos etarios, se observa que el la probabilidad de S/O aumenta entre los 12 a 35 meses en comparación del grupo etario de 6 a 12 meses tanto para el modelo que evalua Lag0 y para el modelo que evalua Lag0-6m, sin mostrar diferencia significativa entre ellos. Por otro lado, el número de casos de S/O disminuye para el grupo etario de 36 a 59 meses en ambos modelos, nuevamente sin mostrar diferencia entre ellos.

Estos resultados indicarían que el aumento de la edad reduce la probabilidad de S/O. Paz-Aparicio en el año 2019 demostró que la prevalencia de desnutrición crónica infantil aumentó conforme la edad en niños de 6 a 59 meses de edad de Lima y Callao [139]. Así también, un estudio en Corea concluyó que el S/O es menor en niños de 48 a 59 meses con un posterior aumento a los 72 meses [140]. De lo anterior se deduce que el z-score de peso para talla disminuye conforme aumenta la edad hasta 59 meses.

La evolución de la adiposidad con la edad muestra que durante el primer año de vida la masa grasa aumenta y luego disminuye conforme aumenta la edad. Este es un patrón biológico que se muestra en diferentes poblaciones independiente de la región geográfica, estatus socioeconómico y sexo [141]. Posteriormente, ocurre un nuevo ascenso, llamado “rebote de la adiposidad”, que se presenta a partir de los 6 años de edad [141-143]. El inicio de esta etapa es un indicador del próximo desarrollo de obesidad, es decir, que cuanto a más temprana edad se presente el rebote de la adiposidad en el niño, mayor será el riesgo de aumentar el tejido graso en la vida adulta [143-144].

De igual manera, se ha visto que cuanto más temprano se presente el rebote, mayor es el riesgo de hipertensión arterial en adultos jóvenes [145]. Además, se ha visto en pobladores de Helsinki que el riesgo de diabetes tipo 2 fue de 8.6% en sujetos que presentaron el rebote de adiposidad antes de los 5 años y solo 1.8% cuando este evento se presentó tardíamente (después de los 7 años de edad) [146].

Este patrón de disminución con la edad (de 6 a 59 meses) del PR de S/O se ve contrapuesto por la exposición a $PM_{2.5}$ por encima de los establecido por el MINAM para un límite anual ($25 \mu g/m^3$) y por la OMS para un límite diario ($25 \mu g/m^3$). Al evaluar la probabilidad de S/O cuando la exposición al material particulado esta por encima de estos límite (Tabla 13), el número de casos de S/O vuelve a aumentar para el último grupo etario. En efecto, cuando la exposición a $PM_{2.5}$ es mayor a estos límites, el PR de S/O aumenta de tal manera que el efecto protector de la edad en niños sobre S/O desaparece entre los 36 a 59 meses. Estos datos sugieren que la exposición a $PM_{2.5}$ estaría adelantando el “rebote de adiposidad” al aumentar el número de casos de S/O a edades más tempranas.

Este hallazgo es importante pues se sabe que el rápido crecimiento en los primeros años de vida comprendido por un aumento de peso y longitud, además de un rebote temprano de la adiposidad está asociado al desarrollo de enfermedades como obesidad, diabetes mellitus, cáncer y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta ^[147]. Otras investigaciones realizadas en diferentes países confirman que el “rebote” temprano de la adiposidad aumenta el riesgo de presión arterial alta y obesidad en adultos jóvenes; e intolerancia a la glucosa en la edad adulta ^[148].

Hay que recalcar, que la OMS establece este límite ($PM_{2.5} = 25 \mu g/m^3$) para un día y en el Perú, el MINAM establece este valor ($PM_{2.5} = 25 \mu g/m^3$) para un promedio anual, pudiendo haber concentraciones superiores para los diferentes días del año. Esto significa un riesgo importante para la salud de los peruanos, sugiriendo que deben revisarse las normativas ambientales de la calidad del aire de nuestro país. Casualmente, no se pudo evaluar la variación de la asociación de S/O

infantil con $PM_{2.5}$ cuando la exposición supera el límite anual de la OMS ($PM_{2.5} = 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ya que todas las concentraciones observadas superan este valor.

Adicionalmente, en mujeres obesas después del parto se ha evidenciado dificultad para amamantar y un incremento en el riesgo de trombo-embolismo venoso y depresión [149]. Finalmente, en Colombia también se ha observado este patrón de cambio de menor tasa de obesidad en niños menores de 5 años y un aumento conforme la edad [150].

De acuerdo con toda esta evidencia es de suma importancia la adecuada intervención en el desarrollo de sobrepeso y obesidad en edades tempranas, pues es un factor de riesgo para desarrollar enfermedades atribuidas a inflamación y otras patologías relacionadas a desbalance hormonal y metabólico en la vida futura. Asimismo, el buen control de los contaminantes del aire – con especial énfasis en el $PM_{2.5}$ – es de suma importancia para evitar futuros efectos adversos crónicos en la salud en la edad adulta y juvenil.

Es necesario seguir estudiando la bi-direccionalidad entre la existencia humana y el medio ambiente para comprender como los humanos podemos alterar los sistemas en la naturaleza desde la genética hasta la ecología; y como es que el desequilibrio ambiental afecta en la salud de la población. Esta información podría ser útil para mejorar las políticas públicas y estrategias para combatir enfermedades.

9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Las fortalezas del presente estudio son las siguientes:

1. La presente tesis es el primer estudio que relaciona el $PM_{2.5}$ y sobrepeso/obesidad en Lima y Callao; incluso, aun no se ha estudiado esta relación en ninguna otra ciudad del Perú. Esta investigación muestra la asociación a un nuevo factor obesogénico para presentar estas condiciones de malnutrición en el país, que debe seguir siendo estudiado y tomado en cuenta para mejorar las estrategias para combatir el sobrepeso y obesidad en el Perú.
2. No se han realizado muchos estudios epidemiológicos de series de tiempo en el Perú. Este tipo de estudio permite evaluar el comportamiento de diversas variables a través del tiempo, por lo que es muy útil para asociar la contaminación ambiental con probables efectos en la salud.
3. El gran tamaño muestral de este estudio permite estratificar por los diferentes distritos, por edad y sexo sin disminuir la potencia estadística.
4. Actualmente, la normativa ambiental no considera en su totalidad los posibles impactos de los contaminantes ambientales sobre la salud cuando no están bien controlados. Esta investigación puede ser usada como sustento científico para ajustar los Estándares de Calidad Ambiental del $PM_{2.5}$ en el aire y fiscalizar vigorosamente a las diferentes fuentes de emisiones.

5. Debido a que el monitoreo de la calidad del aire en Lima solo cuenta con 10 monitores en diferentes distritos de Lima, el uso de herramientas de modelamiento de la distribución de contaminantes permite estimar valores significativos para zonas donde no se conoce las concentraciones de estos. Estos datos posibilitan el desarrollo de estudios epidemiológicos que muestran impactos en la salud no notorios.

Por otro lado, las limitaciones del presente estudio son las siguientes:

1. La naturaleza de los datos y análisis estadístico de esta investigación refieren a un estudio ecológico, por lo cual no se ha podido mostrar el efecto individual de la exposición a $PM_{2.5}$ sobre el desarrollo de sobrepeso y obesidad para cada niño evaluado.
2. Al haber evaluado una base de salud pública no se han incluido datos antropométricos de niños residentes en Lima y Callao evaluados y atendidos en centros privados de salud o por el Seguro Social (ESSALUD).
3. El diseño empleado no permite una asociación causa-efecto.
4. No se han evaluado otros indicadores sociodemográficos y de salud que pueden afectar la asociación estudiada como: tipo de alimentación (lactancia, lactancia mixta, comida sólida), diversidad y composición de la

dieta, ingesta calórica diaria, actividad física, saneamiento, suplementación, uso de medicamentos, peso, dieta y educación de la madre, otras enfermedades (metabólicas, infecciosas e inflamatorias) del niño, etc., debido a que no se ha tenido información de estas variables en la base de datos.

5. La base de datos de CENAN engloba evaluaciones periódicas de los niños atendidos por los centros de salud, sin embargo, la base de datos manejada en esta tesis no contó con información que permita identificar al individuo de cada observación, por lo que no es posible determinar el número de muestras repetidas. Sin embargo, dado que un niño-distrito-día de diagnóstico representa un dato que es diferente a uno siguiente, pues el niño al crecer tiene diferente antropometría y tiempo y concentración de exposición por lo que podría asumirse que el dato puede actuar como una muestra independiente.

10. CONCLUSIONES

1. Existe una asociación entre la contaminación ambiental por $PM_{2.5}$ y sobrepeso y obesidad infantil en niños de 6 a 59 en Lima Metropolitana y Callao, siendo esta probabilidad mayor a exposiciones más prolongadas de $PM_{2.5}$.
2. La exposición prolongada a $PM_{2.5}$ por encima de los límites de la OMS y MINAM se asocia con una aceleración del “*Rebote de adiposidad*” en los niños evaluados de 6 a 59 meses en las provincias de Lima y Callao.
3. El número de casos de S/O infantil es significativamente mayor al aumentar el cuartil de exposición, aumentando la probabilidad conforme la exposición es más prolongada.

11. RECOMENDACIONES

A partir de lo observado en la presente tesis, se detallan las siguientes recomendaciones:

1. Se debe reforzar la Red de Monitoreo de la calidad del aire en el Perú. Es necesaria la integración de todos los datos obtenidos a nivel nacional por las diferentes instituciones evaluadoras de la calidad ambiental en el país. Asimismo, se requiere aumentar el número de monitores de calidad del aire en el Perú.
2. El trabajo interinstitucional entre instituciones del estado, universidades y academias permitirá desarrollar estudios epidemiológicos a gran escala en diferentes poblaciones del país en relación con múltiples enfermedades de alta prevalencia en el Perú, como el sobrepeso y la obesidad.
3. Aunque en este estudio no se han evaluado otros indicadores sociodemográficos y de sanidad mencionados anteriormente, se recomienda estudiar el efecto de estas en la relación del $PM_{2.5}$ y S/O Infantil a partir de estudios que permitan el seguimiento del individuo a través del tiempo, como estudios de cohorte y panel. De igual manera, debe evaluarse factores genéticos, de etnicidad y estilo de vida; y otras variables ambientales como dirección del viento y precipitaciones.

4. De acuerdo con lo discutido, es necesaria la replicación de la evaluación de esta misma asociación en otras poblaciones de riesgo como por ejemplo mujeres embarazadas y adultos con comorbilidades, con el fin de evitar futuros problemas de salud y deterioro de la calidad de vida de estas poblaciones y su descendencia. Esta asociación debe ser estratificada por sexo y grupo etario.
5. Además, se tiene registro de que las concentraciones de PM_{2.5} en Lima y Callao, posterior al último año evaluado en esta tesis, fueron en aumento [151]. De acuerdo con esto, se recomienda seguir estudiando esta relación en zonas con alta contaminación del aire en Lima y Callao, y también a nivel nacional.
6. Con el fin de aportar a la política pública, esta investigación debe considerarse como sustento científico para el reajuste y fiscalización del cumplimiento de la normativa ambiental vigente relativa a la calidad del aire. De igual modo, el sector salud y autoridades deben considerar esta investigación para mejorar sus estrategias para combatir el sobrepeso, obesidad y malnutrición infantil considerando nuevos factores ambientales obesogénicos.

12. REFERENCIAS

1. WHO. Air Pollution [Internet]. WHO. 2020 [cited 2020 Jul 14].
2. Wang Q, Kwan M-P, Zhou K, Fan J, Wang Y, Zhan D. The impacts of urbanization on fine particulate matter (PM_{2.5}) concentrations: Empirical evidence from 135 countries worldwide. *Environ Pollut*. 2019;247:989–98.
3. IQAir. The 2019 World Air Quality Report. 2019.
4. Silva J, Rojas J, Norabuena M, Molina C, Toro RA, Leiva-Guzmán MA. Particulate matter levels in a South American megacity: the metropolitan area of Lima-Callao, Peru. *Environ Monit Assess*. 2017;189(12):635.
5. Tapia V, Carbajal L, Vásquez V, Espinoza R, Vásquez-Velásquez C, Steenland K, Gonzales GF. [Traffic regulation and environmental pollution by particulate material (2.5 and 10), sulfur dioxide, and nitrogen dioxide in Metropolitan Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 35(2):190–7.
6. Wallington TJ, Anderson JE, Kurtz EM, Tennison PJ. Biofuels, vehicle emissions, and urban air quality. *Faraday Discuss*. 2016;189:121–36.
7. Vu B, Sánchez O, Bi J, Xiao Q, Hansel N, Checkley W, Gonzales G, Steenland K, Liu Y. Developing an advanced PM_{2.5} exposure model in Lima, Peru. *Remote Sens*. 2019;11(6):641.
8. Morales-Ancajima VC, Tapia V, Vu BN, Liu Y, Alarcón-Yaquette DE, Gonzales GF. Increased Outdoor PM_{2.5} Concentration Is Associated with Moderate/Severe Anemia in Children Aged 6-59 Months in Lima, Peru. *J Environ Public Health*. 2019;2019:6127845.
9. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):15–31.
10. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):821–40.
11. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251–65.
12. Medina Valdivia JL. SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTIL EN EL HOSPITAL REGIONAL MOQUEGUA. *Rev la Fac Med Humana*. 2019;19(2):16–26.
13. Cordero D, Aguilar AM, Casanovas C, Vargas E, Lutter CK. Anemia in Bolivian Children: A Comparative Analysis Among Three Regions of Different Altitudes. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1).
14. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. [Inflammation and obesity (lipoinflammation)]. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2352–8.
15. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24–32.
16. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24–32.
17. Li H, Chen R, Cai J, Cui X, Huang N, Kan H. Short-term exposure to fine particulate air pollution and genome-wide DNA methylation: A randomized, double-blind, crossover trial. *Environ Int*. 2018;120:130–6.
18. Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, Orio F, Colao A. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):207–14.

19. McConnell R, Shen E, Gilliland FD, Jerrett M, Wolch J, Chang C-C, Lurmann F, Berhane K. A longitudinal cohort study of body mass index and childhood exposure to secondhand tobacco smoke and air pollution: the Southern California Children's Health Study. *Environ Health Perspect*. 2015;123(4):360–6.
20. Darbre PD. Overview of air pollution and endocrine disorders [Internet]. Vol. 11, *International Journal of General Medicine*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 191–207.
21. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental obesogens: Mechanisms and controversies [Internet]. Vol. 59, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. Annual Reviews Inc.; 2019. p. 89–106.
22. Liu F, Chen G, Huo W, Wang C, Liu S, Li N, Mao S, Hou Y, Lu Y, Xiang H. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2019;252(Pt B):1235–45.
23. Zhang J, Zeng X, Du X, Pan K, Song L, Song W, Xie Y, Zhao J. Parental PM2.5 Exposure-Promoted Development of Metabolic Syndrome in Offspring Is Associated With the Changes of Immune Microenvironment. *Toxicol Sci*. 2019;170(2):415–26.
24. Alderete TL, Song AY, Bastain T, Habre R, Toledo-Corral CM, Salam MT, Lurmann F, Gilliland FD, Breton C V. Prenatal traffic-related air pollution exposures, cord blood adipokines and infant weight. *Pediatr Obes*. 2018;13(6):348–56.
25. McConnell R, Gilliland F, Goran M, Allayee H, Hricko A, Mittelman S. Does Near-Roadway Air Pollution Contribute to Childhood Obesity? *Pediatr Obes*. 2016;11(1):1.
26. Pajuelo Ramírez J. La obesidad en el Perú. *An la Fac Med*. 2017;78(2):73.
27. Nutrición CN de A y. ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS PERUANOS MENORES DE 5 AÑOS 2019. Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. [Internet]. 2019.
28. Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics*. 2017;9(3):333–50.
29. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):24–40.
30. Solomon O, Yousefi P, Huen K, Gunier RB, Escudero-Fung M, Barcellos LF, Eskenazi B, Holland N. Prenatal phthalate exposure and altered patterns of DNA methylation in cord blood. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(6):398–410.
31. Kim JS, Chen Z, Alderete TL, Toledo-Corral C, Lurmann F, Berhane K, Gilliland FD. Associations of air pollution, obesity and cardiometabolic health in young adults: The Meta-AIR study. *Environ Int*. 2019;133(Pt A):105180.
32. Wallwork RS, Colicino E, Zhong J, Kloog I, Coull BA, Vokonas P, Schwartz JD, Baccarelli AA. Ambient Fine Particulate Matter, Outdoor Temperature, and Risk of Metabolic Syndrome. *Am J Epidemiol*. 2017;185(1):30–9.

33. Eze IC, Schaffner E, Foraster M, Imboden M, von Eckardstein A, Gerbase MW, Rothe T, Rochat T, Künzli N, Schindler C, Probst-Hensch N. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Metabolic Syndrome in Adults. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130337.
34. Jerrett M, McConnell R, Wolch J, Chang R, Lam C, Dunton G, Gilliland F, Lurmann F, Islam T, Berhane K. Traffic-related air pollution and obesity formation in children: a longitudinal, multilevel analysis. *Environ Health*. 2014;13:49.
35. Fioravanti S, Cesaroni G, Badaloni C, Michelozzi P, Forastiere F, Porta D. Traffic-related air pollution and childhood obesity in an Italian birth cohort. *Environ Res*. 2018;160:479–86.
36. Furlong MA, Klimentidis YC. Associations of air pollution with obesity and body fat percentage, and modification by polygenic risk score for BMI in the UK Biobank. *Environ Res*. 2020;185:109364.
37. Vrijheid M, Fossati S, Maitre L, Márquez S, Roumeliotaki T, Agier L, et al. Early-Life Environmental Exposures and Childhood Obesity: An Exposome-Wide Approach. *Environ Health Perspect*. 2020;128(6):067009.
38. Hwang SE, Kwon H, Jeong S-M, Kim H-J, Park J-H. Ambient air pollution exposure and obesity-related traits in Korean adults. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1365–77.
39. Hendryx M, Luo J, Chojenta C, Byles JE. Air pollution exposures from multiple point sources and risk of incident chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Environ Res*. 2019;179:108783.
40. Zhang L, Wilson JP, MacDonald B, Zhang W, Yu T. The changing PM2.5 dynamics of global megacities based on long-term remotely sensed observations. *Environ Int*. 2020;142:105862.
41. OMS. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre [Internet]. 2006.
42. MINAM. Decreto Supremo N° 003-2017-MINAM.- | Ministerio del Ambiente [Internet]. 2017.
43. SENAMHI. Report: : Monitoring of air quality Lima and Callao Metropolitan Area - March 2020 [Internet]. 2020.
44. WHO. Obesidad y sobrepeso [Internet]. WHO. 2018 [cited 2020 Jan 14].
45. Contreras C, Nogueiras R, Diéguez C, Medina-Gómez G, López M. Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;438:107–15.
46. Serral Cano G, Bru Ciges R, Sánchez-Martínez F, Ariza Cardenal C. [Overweight and childhood obesity according to socioeconomic variables in third grade school-age children in the city of Barcelona]. *Nutr Hosp*. 2019;36(5):1043–8.
47. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709–57.
48. Yakovenko V, Henn L, Bettendorf M, Zelinska N, Soloviova G, Hoffmann GF, Grulich-Henn J. Risk Factors for Childhood Overweight and Obesity in Ukraine and Germany. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(3):247–52.

49. Téllez-Rojo MM, Trejo-Valdivia B, Roberts E, Muñoz-Rocha TV, Bautista-Arredondo LF, Peterson KE, Cantoral A. Influence of post-partum BMI change on childhood obesity and energy intake. *PLoS One*. 2019;14(12):e0224830.
50. Pajuelo Ramírez J. La obesidad en el Perú. *An la Fac Med*. 2017;78(2):73.
51. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1–4.
52. Maurizi G, Della Guardia L, Maurizi A, Poloni A. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *J Cell Physiol*. 2018;233(1):88–97.
53. Kelishadi R, Roufsharshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews. *Child Obes*. 2017;13(4):332–46.
54. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):65–73.
55. Bekki K, Ito T, Yoshida Y, He C, Arashidani K, He M, Sun G, Zeng Y, Sone H, Kunugita N, Ichinose T. PM 2.5 collected in China causes inflammatory and oxidative stress responses in macrophages through the multiple pathways. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;45:362–9.
56. Xu X, Yavar Z, Verdin M, Ying Z, Mihai G, Kampfrath T, Wang A, Zhong M, Lippmann M, Chen L-C, Rajagopalan S, Sun Q. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2518–27.
57. Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncol Lett*. 2018;
58. Pardo M, Kuperman Y, Levin L, Rudich A, Haim Y, Schauer JJ, Chen A, Rudich Y. Exposure to air pollution interacts with obesogenic nutrition to induce tissue-specific response patterns. *Environ Pollut*. 2018;239:532–43.
59. Sun Q, Yue P, DeJulius JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, Cai Y, Ostrowski MC, Lu B, Parthasarathy S, Brook RD, Moffatt-Bruce SD, Chen LC, Rajagopalan S. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation*. 2009;119(4):538–46.
60. Wei Y, Zhang JJ, Li Z, Gow A, Chung KF, Hu M, Sun Z, Zeng L, Zhu T, Jia G, Li X, Duarte M, Tang X. Chronic exposure to air pollution particles increases the risk of obesity and metabolic syndrome: findings from a natural experiment in Beijing. *FASEB J*. 2016;30(6).
61. Jung KH, Torrone D, Lovinsky-Desir S, Perzanowski M, Bautista J, Jezioro JR, Hoepner L, Ross J, Perera FP, Chillrud SN, Miller RL. Short-term exposure to PM2.5 and vanadium and changes in asthma gene DNA methylation and lung function decrements among urban children. *Respir Res*. 2017;18.
62. Liu J, Li Y, Li J, Liu Y, Tao N, Song W, Cui L, Li H. Association between ambient PM 2.5 and children's hospital admissions for respiratory diseases in Jinan, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(23).
63. Matus C P, Oyarzún G M. [Impact of Particulate Matter (PM 2,5) and children's hospitalizations for respiratory diseases. A case cross-over

- study]. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(2):166–74.
64. Davila Cordova JE, Tapia Aguirre V, Vasquez Apestequi V, Ordoñez Ibarguen L, Vu BN, Steenland K, Gonzales GF. Association of PM2.5 concentration with health center outpatient visits for respiratory diseases of children under 5 years old in Lima, Peru. *Environ Heal.* 2020;19(1):7.
 65. Xu Z, Xu X, Zhong M, Hotchkiss IP, Lewandowski RP, Wagner JG, Bramble LA, Yang Y, Wang A, Harkema JR, Lippmann M, Rajagopalan S, Chen L-C, Sun Q. Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues. *Part Fibre Toxicol.* 2011;8:20.
 66. Xu X, Liu C, Xu Z, Tzan K, Zhong M, Wang A, Lippmann M, Chen L-C, Rajagopalan S, Sun Q. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue. *Toxicol Sci.* 2011;124(1):88–98.
 67. Sørensen M, Hjortebjerg D, Eriksen KT, Ketzel M, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Exposure to long-term air pollution and road traffic noise in relation to cholesterol: A cross-sectional study. *Environ Int.* 2015;85:238–43.
 68. Xu M-X, Ge C-X, Qin Y-T, Gu T-T, Lou D-S, Li Q, Hu L-F, Feng J, Huang P, Tan J. Prolonged PM2.5 exposure elevates risk of oxidative stress-driven nonalcoholic fatty liver disease by triggering increase of dyslipidemia. *Free Radic Biol Med.* 2019;130:542–56.
 69. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(5):353–9.
 70. Chen M, Wang X, Hu Z, Zhou H, Xu Y, Qiu L, Qin X, Zhang Y, Ying Z. Programming of mouse obesity by maternal exposure to concentrated ambient fine particles. *Part Fibre Toxicol.* 2017;14(1):20.
 71. Saenen ND, Vrijens K, Janssen BG, Roels HA, Neven KY, Vanden Berghe W, Gyselaers W, Vanpoucke C, Lefebvre W, De Boever P, Nawrot TS. Lower Placental Leptin Promoter Methylation in Association with Fine Particulate Matter Air Pollution during Pregnancy and Placental Nitrosative Stress at Birth in the ENVIRONAGE Cohort. *Environ Health Perspect.* 2017;125(2):262–8.
 72. Wang Y, Eliot MN, Kuchel GA, Schwartz J, Coull BA, Mittleman MA, Lipsitz LA, Wellenius GA. Long-term exposure to ambient air pollution and serum leptin in older adults: results from the MOBILIZE Boston study. *J Occup Environ Med.* 2014;56(9):e73-7.
 73. Shabalina IG, Kalinovich A V, Cannon B, Nedergaard J. Metabolically inert perfluorinated fatty acids directly activate uncoupling protein 1 in brown-fat mitochondria. *Arch Toxicol.* 2016;90(5):1117–28.
 74. González-Muniesa P, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. (PDF) Obesidad, termogénesis y UCP: una nueva posibilidad terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2005;3(3):152–60.
 75. Liu C, Bai Y, Xu X, Sun L, Wang A, Wang T-Y, Maurya SK, Periasamy M, Morishita M, Harkema J, Ying Z, Sun Q, Rajagopalan S. Exaggerated effects of particulate matter air pollution in genetic type II diabetes mellitus. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11(1):27.

76. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses*. 2009;72(3):314–21.
77. Manicourt D-H, Devogelaer J-P. Urban Tropospheric Ozone Increases the Prevalence of Vitamin D Deficiency among Belgian Postmenopausal Women with Outdoor Activities during Summer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3893–9.
78. Bailey BA, Manning T, Peiris AN. The impact of living in rural and urban areas: vitamin D and medical costs in veterans. *J Rural Health*. 2012;28(4):356–63.
79. Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, D'Angiulli A, Rodríguez-Díaz J, Blaurock-Busch E, Busch Y, Chao C, Thompson C, Mukherjee PS, Torres-Jardón R, Perry G. Mexico City normal weight children exposed to high concentrations of ambient PM_{2.5} show high blood leptin and endothelin-1, vitamin D deficiency, and food reward hormone dysregulation versus low pollution controls. Relevance for obesity and Alzheimer disease. *Environ Res*. 2015;140:579–92.
80. J W, LY M, TC C, Z L, MF H. Decreased Bioavailability of Vitamin D in Obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3).
81. Gangwar RS, Bevan GH, Palanivel R, Das L, Rajagopalan S. Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: Recent insights. *Redox Biol*. 2020;34:101545.
82. Rindler PM, Plafker SM, Szweda LI, Kinter M. High dietary fat selectively increases catalase expression within cardiac mitochondria. *J Biol Chem*. 2013;288(3):1979–90.
83. Haberzettl P, O'Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Causes Vascular Insulin Resistance by Inducing Pulmonary Oxidative Stress. *Environ Health Perspect*. 2016;124(12):1830–9.
84. Costa Beber LC, da Silva MOAF, dos Santos AB, Mai AS, Goettems-Fiorin PB, Frizzo MN, Hirsch GE, Ludwig MS, Heck TG. The association of subchronic exposure to low concentration of PM_{2.5} and high-fat diet potentiates glucose intolerance development, by impairing adipose tissue antioxidant defense and eHSP72 levels. *Environ Sci Pollut Res*. 2020;
85. Grunwald T, Fadia S, Bernstein B, Naliborski M, Wu S, Luca F De. Vitamin D supplementation, the metabolic syndrome and oxidative stress in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(4):383–8.
86. Carmona-Montesinos E, Velazquez-Perez R, Pichardo Aguirre E, Rivas-Arancibia S. Obesity, Oxidative Stress, and Their Effect on Serum Heme Oxygenase-1 Concentrations and Insulin in Children Aged 3 to 5 Years in a Pediatric Hospital of the Ministry of Health CDMX. *Child Obes*. 2016;12(6).
87. Lechuga-Sancho AM, Gallego-Andujar D, Ruiz-Ocaña P, Visiedo FM, Saez-Benito A, Schwarz M, Segundo C, Mateos RM. Obesity induced alterations in redox homeostasis and oxidative stress are present from an early age. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191547.
88. Mendez R, Zheng Z, Fan Z, Rajagopalan S, Sun Q, Zhang K. Exposure to fine airborne particulate matter induces macrophage infiltration, unfolded protein response, and lipid deposition in white adipose tissue. *Am J Transl*

- Res. 2013;5(2):224–34.
89. Jiang M, Li D, Piao J, Li J, Sun H, Chen L, Chen S, Pi J, Zhang R, Chen R, Leng S, Chen W, Zheng Y. Real-ambient exposure to air pollution exaggerates excessive growth of adipose tissue modulated by Nrf2 signal. *Sci Total Environ.* 2020;730:138652.
 90. Campolim CM, Weissmann L, Ferreira CK de O, Zordão OP, Dornellas APS, de Castro G, Zanotto TM, Boico VF, Quaresma PGF, Lima RPA, Donato J, Veras MM, Saldiva PHN, Kim Y-B, Prada PO. Short-term exposure to air pollution (PM_{2.5}) induces hypothalamic inflammation, and long-term leads to leptin resistance and obesity via Tlr4/Ikbke in mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):10160.
 91. Barrios V, Gómez-Huelgas R, Rodríguez R, de Pablos-Velasco P. Adiponectin: An Emerging Cardiovascular Risk Factor. The REFERENCE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2008;61(11):1159–67.
 92. Song Y, Qi Z, Zhang Y, Wei J, Liao X, Li R, Dong C, Zhu L, Yang Z, Cai Z. Effects of exposure to ambient fine particulate matter on the heart of diet-induced obesity mouse model. *Sci Total Environ.* 2020;732:139304.
 93. Madrigano J, Baccarelli A, Wright RO, Suh H, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Air pollution, obesity, genes and cellular adhesion molecules. *Occup Environ Med.* 2010;67(5):312–7.
 94. Calderón-Garcidueñas L, de la Monte SM. Apolipoprotein E4, Gender, Body Mass Index, Inflammation, Insulin Resistance, and Air Pollution Interactions: Recipe for Alzheimer’s Disease Development in Mexico City Young Females. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):613–30.
 95. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. *Nutrients.* 2015;7(4):2237–60.
 96. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Delzenne NM, Cani PD, Salminen S, Isolauri E. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(1):90–5.
 97. McLean C, Jun S, Kozyrskyj A. Impact of maternal smoking on the infant gut microbiota and its association with child overweight: a scoping review. *World J Pediatr.* 2019;15(4):341–9.
 98. Alderete TL, Jones RB, Chen Z, Kim JS, Habre R, Lurmann F, Gilliland FD, Goran MI. Exposure to traffic-related air pollution and the composition of the gut microbiota in overweight and obese adolescents. *Environ Res.* 2018;161:472–8.
 99. Chen Z, Herting MM, Chatzi L, Belcher BR, Alderete TL, McConnell R, Gilliland FD. Regional and traffic-related air pollutants are associated with higher consumption of fast food and trans fat among adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2018;109(1):99–108.
 100. Liu J, Yang C, Yang J, Song X, Han W, Xie M, Cheng L, Xie L, Chen H, Jiang L. Effects of early postnatal exposure to fine particulate matter on emotional and cognitive development and structural synaptic plasticity in immature and mature rats. *Brain Behav.* 2019;9(12):e01453.
 101. Bolton JL, Smith SH, Huff NC, Gilmour MI, Foster WM, Auten RL, Bilbo SD. Prenatal air pollution exposure induces neuroinflammation and

- predisposes offspring to weight gain in adulthood in a sex-specific manner. *FASEB J.* 2012;26(11):4743–54.
102. Campolim CM, Weissmann L, Ferreira CK de O, Zordão OP, Dornellas APS, Castro G de, Zanotto TM, Boico VF, Quaresma PGF, Lima RPA, Donato J, Jr, Veras MM, Saldiva PHN, Kim Y-B, Prada PO. Short-term exposure to air pollution (PM_{2.5}) induces hypothalamic inflammation, and long-term leads to leptin resistance and obesity via Tlr4/Ikbke in mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):10160.
 103. INS. SISTEMA INFORMATICO DEL ESTADO NUTRICIONAL Versión 1.0.
 104. WHO. WHO | Weight-for-height [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014 [cited 2020 Jan 14].
 105. WHO. WHO | Description [Internet]. WHO. World Health Organization; 2010 [cited 2020 Jan 14].
 106. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Una Miráda a LIMA Metropolitana [Internet]. 2014.
 107. Instituto de Estadística e Informática. Mapa de pobreza monetaria provincial y distrital 2018 [Internet]. 2018.
 108. Bont J de, Casas M, Barrera-Gómez J, Cirach M, Rivas I, Valvi D, Álvarez M, Dadvand P, Sunyer J, Vrijheid M. Ambient air pollution and overweight and obesity in school-aged children in Barcelona, Spain. *Environ Int.* 2019;125:58.
 109. Dong G-H, Qian ZM, Liu M-M, Wang D, Ren W-H, Flick LH, Fu J, Wang J, Chen W, Simckes M, Trevathan E. Ambient air pollution and the prevalence of obesity in chinese children: The seven northeastern cities study. *Obesity.* 2014;22(3):795–800.
 110. Zhang N, Wang L, Zhang M, Nazroo J. Air quality and obesity at older ages in China: The role of duration, severity and pollutants. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226279.
 111. Lucht S, Hennig F, Moebus S, Führer-Sakel D, Herder C, Jöckel K-H, Hoffmann B, Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Air pollution and diabetes-related biomarkers in non-diabetic adults: A pathway to impaired glucose metabolism? *Environ Int.* 2019;124:370–92.
 112. Elbarbary M, Honda T, Morgan G, Kelly P, Guo Y, Negin J. Ambient air pollution exposure association with diabetes prevalence and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in China. Cross-sectional analysis from the WHO study of AGEing and adult health wave 1. *J Environ Sci Heal Part A.* 2020;1–14.
 113. Zhou R, Li F, Chen G, Fu Q, Gu S, Wu X. Associations Between General and Abdominal Obesity and Incident Diabetic Neuropathy in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes.* 2020;1753-0407.13075.
 114. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):26.
 115. Huang JY, Qi SJ. Childhood obesity and food intake [Internet]. Vol. 11, *World Journal of Pediatrics.* Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2015. p. 101–7.
 116. Hur YI, Park H, Kang JH, Lee HA, Song HJ, Lee HJ, Kim OH.

- Associations between sugar intake from different food sources and adiposity or cardio-metabolic risk in childhood and adolescence: The Korean child-adolescent cohort study. *Nutrients*. 2015;8(1).
117. Sandoval Jurado L, Jiménez Báez MV, Olivares Juárez S, de la Cruz Olvera T. Lactancia materna, alimentación complementaria y el riesgo de obesidad infantil. *Aten Primaria*. 2016;48(9):572–8.
 118. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709–57.
 119. Paes ST, Marins JCB, Andreazzi AE. Metabolic effects of exercise on childhood obesity: A current vision [Internet]. Vol. 33, *Revista Paulista de Pediatria*. Sao Paulo Pediatric Society; 2015. p. 122–9.
 120. Yang YJ, Ni YH. Gut microbiota and pediatric obesity/non-alcoholic fatty liver disease [Internet]. Vol. 118, *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier B.V.; 2019. p. S55–61.
 121. Noppe G, Van Den Akker ELT, De Rijke YB, Koper JW, Jaddoe VW, Van Rossum EFC. Long-term glucocorticoid concentrations as a risk factor for childhood obesity and adverse body-fat distribution. *Int J Obes*. 2016;40(10):1503–9.
 122. Silveira EA, Kliemann N, Noll M, Sarrafzadegan N, Oliveira C. Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obes Rev*. 2020;obr.13088.
 123. Chirinos DA, Llabre MM, Goldberg R, Gellman M, Mendez A, Cai J, Sotres-Alvarez D, Daviglius M, Gallo LC, Schneiderman N. Defining Abdominal Obesity as a Risk Factor for Coronary Heart Disease in the U.S.: Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1774–80.
 124. Tapia V, Steenland K, Vu B, Liu Y, Vásquez V, Gonzales GF. PM2.5 exposure on daily cardio-respiratory mortality in Lima, Peru, from 2010 to 2016. *Environ Health*. 2020;19(1):63.
 125. Tapia V, Steenland K, Sarnat SE, Vu B, Liu Y, Sánchez-Ccoyllo O, Vasquez V, Gonzales GF. Time-series analysis of ambient PM2.5 and cardiorespiratory emergency room visits in Lima, Peru during 2010–2016. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;
 126. Pacsi Valdivia SA. ANALISIS TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA CALIDAD DEL AIRE DETERMINADO POR MATERIAL PARTICULADO PM10 Y PM2,5 EN LIMA METROPOLITANA. *An Científicos*. 2016;77(2):273.
 127. Zhang L, Cheng Y, Zhang Y, He Y, Gu Z, Yu C. Impact of air humidity fluctuation on the rise of PM mass concentration based on the high-resolution monitoring data. *Aerosol Air Qual Res*. 2017;17(2):543–52.
 128. Zalakeviciute R, López-Villada J, Rybarczyk Y. Contrasted Effects of Relative Humidity and Precipitation on Urban PM2.5 Pollution in High Elevation Urban Areas. *Sustainability*. 2018;10(6):2064.
 129. Stelmach-Mardas M, Kleiser C, Uzhova I, Penalvo JL, La Torre G, Palys W, Lojko D, Nimptsch K, Suwalska A, Linseisen J, Saule R, Colamesta V, Boeing H. Seasonality of food groups and total energy intake: A systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(6):700–8.
130. Zhu P, Zhang ZH, Huang XF, Shi YC, Khandekar N, Yang HQ, Liang SY, Song ZY, Lin S. Cold exposure promotes obesity and impairs glucose homeostasis in mice subjected to a high-fat diet. *Mol Med Rep.* 2018;18(4):3923–31.
 131. Leskinen T, Eloranta A-M, Tompuri T, Saari A, Ollila H, Mäkelä J, Niinikoski H, Lagström H. Changes in body composition by age and obesity status in preschool-aged children: the STEPS study. *Eur J Clin Nutr.* 2020;1–9.
 132. Juarez PD, Tabatabai M, Valdez RB, Hood DB, Im W, Mouton C, et al. The Effects of Social, Personal, and Behavioral Risk Factors and PM2.5 on Cardio-Metabolic Disparities in a Cohort of Community Health Center Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10).
 133. Rosofsky AS, Fabian MP, Ettinger de Cuba S, Sandel M, Coleman S, Levy JI, Coull BA, Hart JE, Zanobetti A. Prenatal Ambient Particulate Matter Exposure and Longitudinal Weight Growth Trajectories in Early Childhood. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4).
 134. Liu C, Yang J, Guan L, Zhu Y, Geng X. Filtered air intervention reduces inflammation and hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation in adult male and female rats after PM 2.5 exposure. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;
 135. Lin C-Y, Li D, Lu J-M, Yu Z-B, Zhu Y, Shen P, Tang M-L, Jin M-J, Lin H-B, Shui L-M, Chen K, Wang J-B. Short-term associations between ambient fine particulate matter pollution and hospital visits for chronic obstructive pulmonary disease in Yinzhou District, China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(17):21647–53.
 136. Dudele A, Hougaard KS, Kjølby M, Hokland M, Winther G, Elfving B, Wegener G, Nielsen AL, Larsen A, Nøhr MK, Pedersen SB, Wang T, Lund S. Chronic maternal inflammation or high-fat-feeding programs offspring obesity in a sex-dependent manner. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(9):1420–6.
 137. Fan M, Wang Y. The impact of PM2.5 on mortality in older adults: evidence from retirement of coal-fired power plants in the United States. *Environ Health.* 2020;19(1):28.
 138. Guo H, Li W, Wu J. Ambient PM2.5 and Annual Lung Cancer Incidence: A Nationwide Study in 295 Chinese Counties. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5).
 139. Paz Aparicio VM. Relación entre la desnutrición crónica y anemia infantil (corregida y no corregida por altura) en niños menores de 60 meses en la región de Lima y Callao atendidos por los sistemas públicos de salud [Internet]. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2019.
 140. Pwint MK, Lee YS, Wong TY, Saw SM. Prevalence of overweight and obesity in Chinese preschoolers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2013;42(2):66–72.
 141. Vrijkotte TGM, Oostvogels AJJM, Stronks K, Roseboom TJ, Hof MHP. Growth patterns from birth to overweight at age 5-6 years of children with various backgrounds in socioeconomic status and country of origin: the ABCD study. *Pediatr Obes.* 2020;15(8).
 142. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille

- M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(1):129–35.
143. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Guilloud-Bataille M, Avons P, Patois E, Sempé M. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Ann Hum Biol.* 1987;14(3):219–29.
 144. Cole TJ. Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr.* 2004;4:6.
 145. Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(6):607–12.
 146. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia.* 2003;46(2):190–4.
 147. Rolland-Cachera MF. Rate of growth in early life: a predictor of later health? *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:35–9.
 148. Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(6):607–12.
 149. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1.
 150. Jimenez-Mora MA, Nieves-Barreto LD, Montaña-Rodríguez A, Betancourt-Villamizar EC, Mendivil CO. Association of Overweight, Obesity and Abdominal Obesity with Socioeconomic Status and Educational Level in Colombia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1887–98.
 151. MINAM. Diagnóstico de la Gestión de la Calidad Ambiental del Aire de Lima y Callao | SINIA | Sistema Nacional de Información Ambiental [Internet]. 2019.