



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

ASOCIACIÓN ENTRE LA
CONTAMINACIÓN AMBIENTAL DE
EXTERIORES POR $PM_{2.5}$ Y NO_2 Y LOS
CONTEOS MENSUALES DE ANEMIA
EN NIÑOS DE 6 A 59 MESES
RESIDENTES EN LAS ZONAS ESTE Y
NORTE DE LA CIUDAD DE LIMA

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

NORMA JANISSE ASPAJO VIDAL

LIMA - PERÚ

2020

ASESOR DE TESIS

Dra. Carla Gonzales Arimborgo

CO-ASESOR

Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo

JURADO DE TESIS

DRA. MARÍA CONCEPCIÓN RIVERA CHIRA

PRESIDENTE

DR. FRANCISCO CARLOS VILLAFUERTE CASTRILLÓN

VOCAL

DR. JOSÉ LUIS SEGOVIA JUAREZ

SECRETARIO

DEDICATORIA

A los amores de mi vida: mi mami, mi esposo y mis hijos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco inmensamente a Dios, mi Padre Celestial, por ser mi guía y mi fuerza en todo momento de mi vida.

Agradezco al Dr. Gustavo F. Gonzales por su confianza y apoyo y por abrirme las puertas del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción para la realización de la presente investigación.

Agradezco a la Dra. Carla Gonzales por su apoyo y guía como asesora de tesis y a la MSc. Vilma Tapia por su orientación con el análisis estadístico.

Agradezco a mi mami y a mi esposo por ayudarme siempre a alcanzar mis metas y por animarme en los momentos más difíciles.

Agradezco a mis hijos por ser mi más grande motivación para luchar por mis sueños.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

La presente tesis fue parcialmente financiada por el Geohealth Hub Grant N° U01 TW0101 07 NIH, USA, cuyo investigador principal es el Dr. Gustavo F. Gonzales, co-asesor de la tesis.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III.	MARCO TEÓRICO	6
	3.1 Contaminación del aire de exteriores	6
	3.2 Material particulado fino (PM _{2.5})	7
	3.3 Dióxido de nitrógeno (NO ₂)	8
	3.4 Contaminación del aire de exteriores en Lima	9
	3.5 Principales características climatológicas de Lima	11
	3.5.1 Temperatura	11
	3.5.2 Humedad relativa	12
	3.5.3 Vientos	13
	3.5.4 Precipitaciones	14
	3.6 Vigilancia de la calidad del aire en el Perú	14
	3.7 Impacto de la contaminación del aire sobre la salud	15
	3.7.1 Efectos del material particulado fino (PM _{2.5})	16
	3.7.2 Efectos del dióxido de nitrógeno (NO ₂)	17
	3.8 Contaminación del aire de exteriores y anemia	18
	3.9 Anemia	19
	3.9.1 Definición	19
	3.9.2 Cuadro clínico: síntomas y signos	21
	3.9.3 Causas	22
	3.9.4 Impacto en la salud y la sociedad	23
	3.9.5 Anemia de inflamación	24
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	29
V.	OBJETIVOS	31
	5.1 Objetivo general	31
	5.2 Objetivos específicos	31
VI.	METODOLOGÍA	32
	6.1 Tipo y diseño general del estudio	32
	6.2 Operacionalización de variables	33
	6.3 Población y ámbito de estudio; unidad de análisis	34
	6.4 Obtención de datos y otros procedimientos	35
	6.5 Análisis de resultados	39
	6.6 Consideraciones éticas	44
VII.	RESULTADOS	45
	7.1 Características de la población de estudio	45
	7.2 Conteos de casos de anemia	46
	7.3 Niveles de PM _{2.5} durante el periodo de estudio	47
	7.4 Niveles de NO ₂ durante el periodo de estudio	47
	7.5 Temperatura y humedad durante el periodo de estudio	48
	7.6 Correlación entre las variables de estudio	49
	7.7 Asociación entre PM _{2.5} y casos mensuales de anemia	51
	7.8 Asociación entre NO ₂ y casos mensuales de anemia	53

7.9	Asociación entre PM _{2.5} y NO ₂ y anemia	54
VIII.	DISCUSIÓN	56
IX.	LIMITACIONES	64
X.	CONCLUSIONES	65
XI.	RECOMENDACIONES	66
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
XIII.	ANEXOS	

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre $PM_{2.5}$ y NO_2 y los conteos mensuales de anemia en niños de 6 a 59 meses residentes en las zonas de Lima Norte y Lima Este que acudieron a controles médicos durante los años 2016 y 2017.

Se utilizó la metodología de series de tiempo y se realizaron regresiones de Poisson para evaluar ambos contaminantes de manera independiente y en simultáneo.

La exposición a $PM_{2.5}$ estuvo asociada a un incremento en los casos mensuales de anemia entre el 9% y el 17% para los lags simples y entre el 18% y el 21% para las medias móviles. La exposición a NO_2 estuvo relacionada a un incremento entre el 5% y el 11% en los conteos, de anemia para los lags simples y entre el 11% y el 13% para las medias móviles. Los estimadores para ambos contaminantes disminuyeron levemente al incrementarse las ventanas de exposición. La asociación positiva se mantuvo significativa para todos los lags de medias móviles en el análisis multi-contaminante. Estas asociaciones se observaron a concentraciones que están por debajo de los estándares de calidad del aire nacionales e internacionales, particularmente para el NO_2 .

La exposición a mediano plazo a de $PM_{2.5}$ y NO_2 está asociada al incremento de casos mensuales de anemia en niños de 6 a 59 meses residentes en Lima Este y Lima Norte.

Palabras clave: contaminación del aire de exteriores, $PM_{2.5}$, NO_2 , anemia, niños, series de tiempo.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the association between PM_{2.5} and NO₂ and monthly anemia cases in children aged 6 to 59 months residing in the areas of North Lima and East Lima who attended medical check-ups during the years 2016 and 2017.

The time series methodology was used, and Poisson regressions were performed to evaluate both pollutants independently and simultaneously.

Exposure to PM_{2.5} was associated with an increase in monthly cases of anemia between 9% and 17% for simple lags and between 18% and 21% for moving averages. Exposure to NO₂ was related to an increase between 5% and 11% for simple lags and between 11% and 13% for moving averages in anemia monthly counts. The estimators for both pollutants slightly decreased as the exposure windows increased. The positive association remained significant for all moving average lags in the multi-contaminant analysis. These associations were observed at concentrations that are below national and international air quality standards, particularly for NO₂.

Mid-term exposure to PM_{2.5} and NO₂ is associated with an increase in monthly cases of anemia in children aged 6 to 59 months who reside in East Lima and North Lima.

Key words: ambient air pollution, PM_{2.5}, NO₂, anemia, children, time series study.

I. INTRODUCCIÓN

La contaminación del aire es un problema global que tiene un gran impacto en la salud humana. Se estima que ocasiona aproximadamente 300,000 muertes al año en niños menores de 5 años (1) y que es la causa de 1 de cada 10 muertes en este grupo etario (2). En los países en desarrollo, la contaminación del aire de exteriores es un peligro creciente debido a la rápida industrialización y los factores de riesgo relacionados con la pobreza. Cada vez se evidencia más la asociación entre este tipo de contaminación y la mortalidad infantil y las enfermedades crónicas en niños (3, 4). Estos efectos se observan incluso a concentraciones que son comunes en la actualidad (5, 6).

Las fuentes de la contaminación del aire de exteriores son principalmente la quema de combustibles fósiles, la actividad industrial, la incineración de desechos, actividades agrícolas, tormentas de polvo y erupciones volcánicas (1). El tráfico vehicular es la principal fuente de contaminación del aire de exteriores en las zonas urbanas (7). Los principales contaminantes que se originan de las emisiones vehiculares son CO, NO₂, PM_{2.5} y PM₁₀ (8), siendo PM_{2.5} y NO₂ los contaminantes más peligrosos en mega-ciudades (9).

Los estándares de calidad del aire de la OMS indican concentraciones diarias y anuales de PM_{2.5} no mayores a los 25 y los 10 µg/m³, respectivamente (10). Para el NO₂, la OMS establece una concentración máxima de 40 µg/m³ al año y de 200 µg/m³ por hora (10). Los umbrales establecidos por el Ministerio de Medio Ambiente (MINAM) son considerablemente más altos para ambos contaminantes,

con concentraciones diarias y anuales para $PM_{2.5}$ de 50 y 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente, y con concentraciones anuales de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para NO_2 . El umbral horario para NO_2 es el mismo que el establecido por la OMS (11).

Lima es una ciudad que tiene más de nueve millones de habitantes (12) y que presenta altos niveles de contaminación del aire (13- 15). El tráfico, las industrias, los grifos y los restaurantes son las principales fuentes de contaminantes del aire como NO_2 , $PM_{2.5}$, PM_{10} y SO_2 (16). Según el Informe Mundial de la Calidad del Aire de 2019, Lima es la segunda capital más contaminada por $PM_{2.5}$ en América Latina después de Santiago de Chile, con una concentración promedio de 23.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (14). Los pocos estudios disponibles sobre NO_2 muestran que su concentración ha disminuido desde el año 2000 hasta el 2014 y que los niveles reportados en todos los distritos de Lima están por debajo del estándar nacional anual (16). Sin embargo, no hay estudios recientes sobre las concentraciones de NO_2 en Lima que puedan confirmar esta tendencia decreciente.

La anemia es un problema de salud pública global que afecta aproximadamente al 43% de los niños menores de 5 años (17). La anemia severa afecta al 1.5% de los niños entre los 6 y los 59 meses, lo que representa 9.6 millones de niños a nivel mundial (18). Esta enfermedad tiene un impacto negativo en la sociedad en general, debido a sus consecuencias a largo plazo en la salud física y mental (19). La anemia infantil no sólo se ha asociado con un bajo rendimiento escolar y una capacidad deficiente para el trabajo, sino también con un aumento de la mortalidad y la morbilidad y con desenlaces negativos del parto en mujeres que de niñas tuvieron anemia (20-23).

Uno de los problemas de salud pública más relevantes en Lima es la alta prevalencia de anemia. La última Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) reveló que el 35.7% de los niños menores de 3 años que viven en esta ciudad sufren de anemia. (24)

Si bien la causa más frecuente de anemia en la infancia es la deficiencia de hierro (25), existe poca pero creciente evidencia científica sobre la asociación de los contaminantes ambientales y la prevalencia de anemia (5, 6, 25, 27, 28). Debido al gran impacto de la anemia sobre el individuo y la sociedad, sería de gran importancia contar con más investigaciones que aborden este tema pues los hallazgos podrían llevar a que el enfoque para el tratamiento y la prevención de la anemia sea diferente al actual.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una gran parte de la población limeña está expuesta a concentraciones de contaminantes ambientales que exceden los umbrales de protección para la salud nacionales e internacionales (13, 14).

Según la OMS, la problemática de las enfermedades relacionadas a dicha contaminación es mayor en niños que en adultos (29), viéndose afectados particularmente los niños de países de bajos y medianos ingresos (30). Los niños inhalan más aire, beben más agua y consumen más alimentos por unidad de peso corporal que los adultos. Tienen tasas respiratorias más elevadas y su sistema inmune, al igual que sus órganos, aún no han alcanzado la madurez (5, 31-33). Varios estudios han demostrado los efectos nocivos de la contaminación del aire en niños (4, 34, 35), incluso a concentraciones que son comunes en la actualidad (5, 6, 36).

Existen dos estudios científicos que revelan la asociación entre la exposición a PM_{2.5} y NO₂ y anemia en adultos (26, 28) y otros tres que muestran el impacto de estos y otros contaminantes sobre los parámetros hematológicos y la anemia en niños y adolescentes (5, 6, 37).

Un estudio realizado en niños y adolescentes iraníes de 10 a 18 años mostró una asociación entre el aumento en los niveles de PM₁₀ y O₃ y la disminución de la hemoglobina y del conteo de eritrocitos, y el incremento en el conteo de leucocitos

y de plaquetas. Asimismo, la exposición a NO₂ estuvo asociada al incremento de glóbulos blancos (37).

Una investigación realizada en Serbia mostró que los niños de 11 a 14 años que estuvieron expuestos a largo plazo a niveles elevados de humo negro, NO₂ y SO₂ tuvieron niveles más bajos de hemoglobina, un conteo más bajo de glóbulos rojos y un mayor riesgo de padecer anemia (RR=3.75; I.C. 95% = 2.06-6.88) que aquellos que vivían en áreas menos contaminadas (1).

Un estudio muy reciente realizado en niños menores de 5 años residentes en la ciudad de Lima mostró que la exposición a concentraciones crecientes de PM_{2.5} está asociada a una disminución de los niveles de hemoglobina y a un incremento en la prevalencia de anemia moderada/severa (quintil 4: OR = 1.18, I.C. 95% = 1.10-1.27; quintil 5: OR = 1.18, I.C. 95% = 1.08-1.29) (6). Cabe destacar que no se sabe aún cuál es el rol de la contaminación por NO₂ en este grupo etario.

Teniendo en cuenta los altos niveles de contaminación de las zonas urbanas del Perú, producto del incremento del parque automotor y de las diversas actividades industriales, así como la poca respuesta que ha tenido la suplementación de hierro destinada a disminuir la prevalencia de anemia (38), es legítimo preguntarse si la contaminación del aire de exteriores estaría contribuyendo al incremento de los casos de anemia.

III. MARCO TEÓRICO

3.1 Contaminación del aire de exteriores

La contaminación del aire consiste en una compleja mezcla de gases, líquidos y material particulado (39, 40).

La contaminación del aire de exteriores se origina a partir de fuentes antropogénicas como naturales, las cuales difieren en áreas urbanas y rurales. En las zonas urbanas, las principales fuentes son la quema de combustibles fósiles para la producción de energía, el transporte, la cocina doméstica, la calefacción y la incineración de residuos. Prácticas como la incineración de residuos agrícolas y la quema doméstica de querosene, biomasa y carbón para cocinar, calentarse y alumbrarse, son las principales fuentes de contaminación del aire de exteriores en las zonas rurales de los países con ingresos bajos y medios (1). Este tipo de contaminación va en aumento sobre todo en los países en vías de industrialización y desarrollo (41).

Estos procesos generan complejas mezclas de contaminantes que pueden interactuar químicamente, entre los que se encuentran el monóxido de carbono (CO), el dióxido sulfúrico (SO₂), los óxidos nítricos (NO_x), el plomo, el arsénico, el mercurio, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y el material particulado (PM). Este último afecta a más personas que cualquier otro contaminante del aire y se suele utilizar ampliamente como indicador de la contaminación atmosférica (2).

El tráfico vehicular es el principal responsable de la contaminación del aire de exteriores. Entre los principales contaminantes emitidos por los vehículos motorizados se encuentran el CO, el NO₂ y el material particulado grueso (PM₁₀) y fino (PM_{2,5}) (8). Estudios en megaciudades han demostrado que el PM_{2,5} y el NO₂

constituyen los principales contaminantes con riesgos para la salud, incluyendo la mortalidad, y se estima que la contaminación del aire exterior se convertirá en la mayor causa ambiental de muerte prematura en las próximas décadas (9).

La contaminación del aire representa el mayor riesgo ambiental para la salud al cual se enfrenta la población. Se estima que el 92% de la población mundial respira aire tóxico y que éste contribuye a 7 millones de muertes prematuras al año. En los países menos desarrollados, el 98% de los niños menores de 5 años inhalan aire tóxico (1). A su vez, las muertes prematuras producto de la contaminación del aire cuestan alrededor de 5 trillones de dólares en pérdidas a nivel mundial (42).

3.2 Material particulado fino (PM_{2.5})

El material particulado (PM) consiste en una mezcla heterogénea de partículas diminutas sólidas y líquidas suspendidas en el aire. El tamaño del material particulado está directamente relacionado con su potencial de causar daños a la salud. Las partículas con un diámetro ≤ 10 micrómetros son aquellas que generalmente pasan a través de la nariz y la garganta e ingresan a los pulmones, pudiendo afectar diferentes órganos, especialmente el corazón y los pulmones (43).

El material particulado se expresa como la masa de partículas contenidas en 1 metro cúbico (microgramos por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)) (44, 45), y se clasifica en:

- PM₁₀: partículas inhalables gruesas, que tienen un tamaño de 2.5 a 10 micrómetros y que se encuentran cerca de carreteras e industrias y cuyas principales fuentes son la construcción, la demolición y el polvo (43, 44)
- PM_{2.5}: partículas finas, con un diámetro < 2.5 micrómetros, como las que se encuentran en el humo y la neblina y cuyas principales fuentes son la quema de madera y combustibles fósiles, el polvo y la agricultura (43, 44)

- PM_{0.1}: partículas ultrafinas, con un diámetro <1 micrómetro, las cuales se forman por la nucleación de gases atmosféricos, incluidos H₂SO₄, NH₃, y algunos compuestos orgánicos, por la condensación de gases, por la emisión volcánica y el humo (44, 45)

Los porcentajes de niños expuestos a niveles de partículas finas (PM_{2.5}) por encima de los niveles de las directrices de calidad del aire de la OMS (25 µg/m³ en 24 horas y 10 µg/m³ anual) son los siguientes:

- el 93% de todos los niños (aproximadamente 1,800,000,000 niños) y unos 630 millones de menores de 5 años en todo el mundo;
- en los países con ingresos altos, el 52% de los menores de 5 años;
- en los países con ingresos bajos y medios, el 98% de los menores de 5 años;
- en los países con ingresos bajos y medios de la Región de las Américas, el 87% de todos los menores de 5 años (2).

La siguiente tabla nos muestra los valores referenciales del Ministerio del Ambiente (MINAM) (11) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (10) para PM_{2.5}:

Tabla 1. Niveles referenciales del MINAM y la OMS para PM_{2.5}

Parámetros	MINAM (DS 003-2017-MINAM)		OMS	
PM _{2.5}	24 horas	50 µg/m ³	24 horas	25 µg/m ³
	anual	25 µg/m ³	anual	10 µg/m ³

3.3 Dióxido de nitrógeno (NO₂)

Entre los compuestos que contienen nitrógeno, el dióxido de nitrógeno (NO₂) es el contaminante ambiental más reconocido por sus efectos tóxicos aún en concentraciones no muy altas (46). El NO₂ es un gas rojizo-marrón, picante y ácido, el cual es corrosivo y fuertemente oxidante (47).

Los óxidos de nitrógeno son producidos a partir de la mayoría de los procesos de combustión. Alrededor del 80% del óxido de nitrógeno liberado inmediatamente

está en la forma de óxido nítrico (NO). También se producen pequeñas cantidades de óxido nitroso (N₂O), el cual es un gas de efecto invernadero que tendría un rol importante en el calentamiento global. El óxido nítrico reacciona en el aire con el oxígeno para producir el dióxido de nitrógeno (NO₂) (48).

La mayor fuente antropogénica de NO₂ es la combustión de combustibles fósiles (carbón, gas y petróleo), en especial los combustibles usados por el parque automotor. También es producido a partir de la fabricación del ácido nítrico, la fundición y el uso de explosivos, la refinería del petróleo y metales, la manufactura comercial y de alimentos (47).

En áreas con poca actividad industrial, casi todo el NO₂ es atribuible al tráfico vehicular. Los motores de vehículos diésel emiten más NO₂ que los motores de vehículos gasolineros (49). Además de material particulado, las emisiones del diésel están conformadas por varios compuestos gaseosos incluyendo CO, NO_x, SO₂ y vapores orgánicos como formaldehído y 1,3-butadieno (48). Las emisiones vehiculares pueden contribuir hasta a el 80% del NO₂ ambiental en las ciudades (50, 51).

La siguiente tabla nos muestra los valores referenciales del Ministerio del Ambiente (MINAM) (11) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (10) para NO₂:

Tabla 2. Niveles referenciales del MINAM y la OMS para NO₂

Parámetros	MINAM (DS 003-2017-MINAM)		OMS	
	NO ₂	1 hora	200 µg/m ³	1 hora
anual		100 µg/m ³	anual	40 µg/m ³

3.4 Contaminación del aire de exteriores en la ciudad de Lima

En Lima, la contaminación del aire está relacionada principalmente con el parque automotor (fuentes móviles) y las fuentes fijas, tales como industrias, grifos, restaurantes, entre otros, los cuales originan problemas puntuales de contaminación

y están asociados a contaminantes como el dióxido de azufre (SO₂), el dióxido de nitrógeno (NO₂), PM_{2.5} y PM₁₀, entre otros (1).

En el Perú, el parque vehicular se ha incrementado de manera considerable en los últimos 10 años, pasando de 1,3 millones de unidades a 2,2 millones de vehículos (+63%) en el periodo 2004-2013 (52). Las políticas de gobierno de los años noventa propiciaron el incremento desmesurado de la importación de vehículos usados, principalmente con motores diésel, y en su gran mayoría para realizar servicios de transporte público. A la fecha, el ingreso de vehículos usados está regulado por las nuevas medidas tomadas (53).

Un estudio realizado por el Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI), en el cual se analizaron las concentraciones de PM₁₀ y PM_{2.5} en 10 estaciones del área metropolitana de Lima y Callao en el período de 2010–2015, mostró que una gran parte de la población está expuesta a concentraciones que exceden los umbrales de protección para la salud nacionales e internacionales. El promedio de concentración anual de PM_{2.5} fue de 27 µg/m³, excediendo el límite de 10 µg/m³ establecido por la OMS en todas las estaciones de monitoreo. Las concentraciones anuales más altas de material particulado se observaron en las estaciones localizadas en el este de la ciudad (15).

Asimismo, un estudio del Ministerio del Ambiente (MINAM), el cual analizó datos de los monitores de DIGESA ubicados en Lima Norte, Lima Sur, Lima Este y Lima Ciudad, mostró que entre los años 2000 y 2014 hubo un descenso de 81,9%, 72,8%, 41,2% y 32,5% en las concentraciones de dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂), PM₁₀ y PM_{2.5}, respectivamente. En el año 2014 los niveles de PM_{2.5} superaban aún el límite de la norma nacional en Lima Ciudad, Lima Norte y Lima Este (25 µg/m³). La concentración de NO₂ durante los años 2000-2014 mostró una

disminución significativa y sus valores se encontraron al final del periodo por debajo del límite establecido por la norma nacional ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Las concentraciones de PM_{10} y SO_2 disminuyeron también con el paso del tiempo y en el año 2014 ninguna de las estaciones registró valores mayores a los establecidos por la norma nacional para SO_2 ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) pero sí para PM_{10} , cuyo umbral es de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1).

Según el reporte World Air Quality Report del año 2019 Lima se ubica en el puesto número 28 de las ciudades más contaminadas por $\text{PM}_{2.5}$ a nivel mundial, con una concentración de $23.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (IQ Air – Air Visual 2017). No existen estudios recientes sobre las concentraciones de NO_2 en Lima que puedan confirmar la tendencia decreciente reportada previamente por el MINAM.

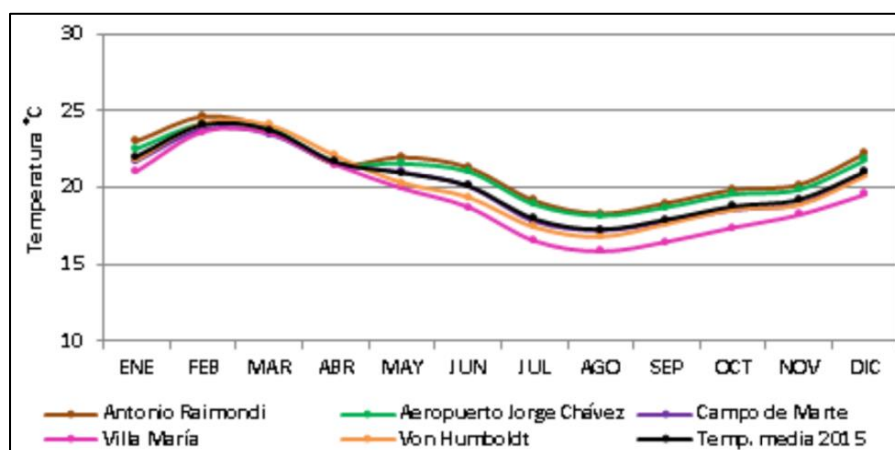
Un estudio reciente analizó el efecto del reordenamiento vehicular en la Avenida Abancay, comparando los niveles de PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 y SO_2 de esta avenida limeña con los niveles de dichos contaminantes en avenidas en las cuales no se implementó esta medida. Los resultados mostraron que las políticas de reordenamiento de tránsito vehicular son importantes para la reducción de los contaminantes ambientales pero que aún resultan insuficientes (8).

3.5 Principales características climatológicas de la ciudad de Lima

3.5.1 Temperatura

En verano (diciembre a marzo), la temperatura media oscila entre los 24 y 26°C por las mañanas y entre los 18 y 20°C por las noches. En invierno (junio a septiembre), la temperatura media diurna oscila entre 18 y 19°C y durante las noches oscila entre 18 y 20°C (54). Un estudio realizado por el SENAMHI mostró que el valor más

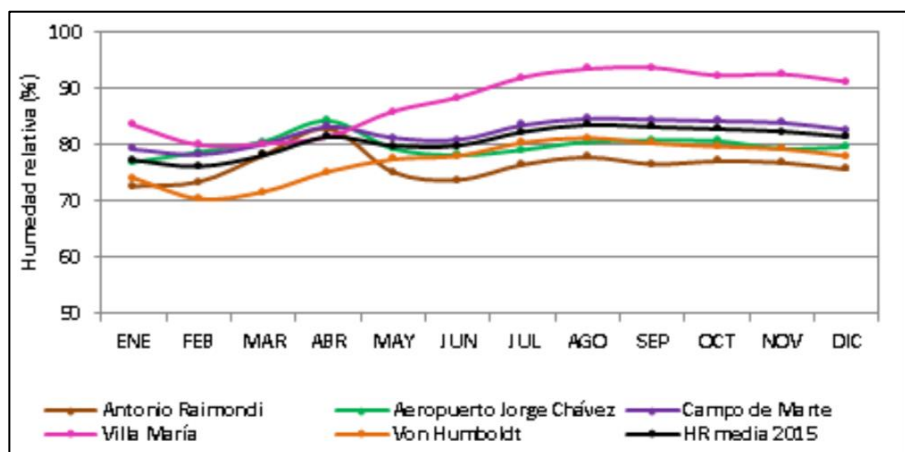
alto de la temperatura máxima media fue de 24.6°C, la cual se registró en febrero en la estación Antonio Raimondi (Ancón) y que el valor más bajo fue de 15.8°C, registrado en la estación de Villa María del Triunfo en agosto (55). Silva y col. registraron una temperatura media máxima de 24°C y una media mínima de 16°C para el periodo de estudio 2010-2015 (15).



Gráfica 1. Variación mensual de la temperatura del aire, 2015. Tomado de Sánchez-Ccoyllo y Ordoñez-Aquino, 2016 (55)

3.5.2 Humedad relativa

En verano, la humedad relativa oscila entre 65 y 68% por las mañanas y entre 87 y 90% por la noche. En invierno, la humedad relativa oscila entre 85 y 87%, y durante las noches oscila entre 90 y 92% (54). El estudio de SENAMHI previamente mencionado mostró la mayor humedad relativa (94%) en los meses de agosto y setiembre en la estación de Villa María del Triunfo y la menor humedad relativa en febrero (70%) en la estación Von Humboldt (La Molina) (55). Silva y col. registraron una media anual de 82%, con los valores más altos durante la estación fría (máximo de 86% en julio) y con los valores mínimos durante el verano (mínimo de 77% en febrero) (15).



Gráfica 2. Variación mensual de la humedad relativa, 2015. Tomado de Sánchez-Ccoyllo y Ordoñez-Aquino, 2016 (55)

3.5.3 Vientos

Lima está bajo la influencia del Anticiclón del Pacífico Sur durante todo el año, lo cual resulta en vientos predominantes del sur y suroeste y una estabilidad atmosférica persistente. Debido a ello, los contaminantes ambientales tienden a dispersarse de sur a nor-este (15). Las figuras 1 y 2 nos muestran la dirección predominante de los vientos para los meses de Enero y Julio del año 2012 en estaciones ubicadas en los distritos de Jesús María y Miraflores, respectivamente, correspondientes a la zona de Lima Centro (54).

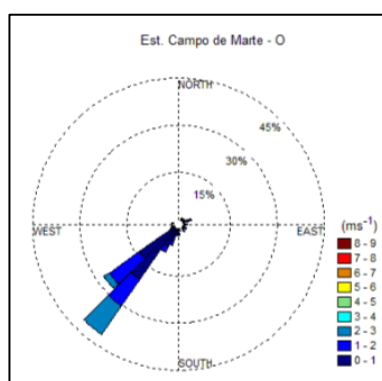


Figura 1. Rosa de vientos para la estación Campo de Marte (Jesús María). Enero 2012. Tomado de Arellano, 2013 (54)

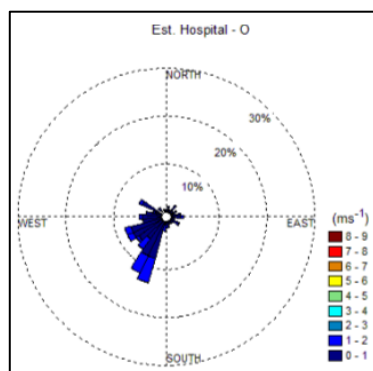


Figura 2. Rosa de vientos para la estación Hospital (Miraflores). Julio 2012. Tomado de Arellano, 2013 (54)

3.5.4 Precipitaciones

La garúa es el hidrometeoro más común en los días nublados sobre Lima, la cual actúa a modo de precipitación finísima, de pequeñísimas gotas de agua, característica de invierno y primavera, que se prolonga durante largas horas e incluso días, incrementándose la sensación de frío (56). La precipitación media anual es de 10 mm (54, 55).

3.6 Vigilancia de la calidad del aire en el Perú

En el Perú, el marco regulatorio para el control de la calidad del aire y de las emisiones contaminantes se inició el año 2003. Actualmente nuestro país cuenta con estándares de calidad ambiental del aire (ECA-aire), que comprenden los siguientes contaminantes: dióxido de azufre (SO_2), PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO_2), sulfuro de hidrógeno (H_2S), hidrocarburos totales (HT), benceno, plomo (Pb) y ozono (O_3). Los sectores de hidrocarburos, pesquería, cemento, minero metalúrgico y transporte vehicular cuentan con límites máximos permisibles (LMP) (53).

La evaluación de la contaminación del aire en el Perú se inició con el proyecto de la Red panamericana de la calidad del aire, liderado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) entre los años 1967-1980, en el cual Lima contaba

con varias estaciones de monitoreo para polvo atmosférico. El Programa de vigilancia de calidad del aire en Lima, se inicia en el año 1986 con monitoreos periódicos de partículas totales en suspensión (PTS) en la Estación Conaco (Av. Abancay), realizados por DIGESA. En el año 1999, luego de realizar un estudio de saturación en Lima y Callao, se establecen estaciones de monitoreo de la calidad del aire en 5 zonas de la ciudad (53).

Las redes de vigilancia en el país son operadas por diversas instituciones públicas con competencia ambiental, tales como DIGESA, SENAMHI, y los gobiernos locales. La red operada por DIGESA desde el año 2000 cuenta actualmente con 6 estaciones y funciona principalmente con equipamiento de tipo manual. En el caso de gases (SO_2 y NO_2), se utilizan trenes de muestreo, y en el caso de PM_{10} y $\text{PM}_{2.5}$ se usan mayoritariamente métodos gravimétricos. La red automática de la ciudad de Lima, a cargo del SENAMHI, opera desde el año 2010 y cuenta actualmente con 10 estaciones en las que se monitorea CO , SO_2 , NO_x , O_3 , PM_{10} y $\text{PM}_{2.5}$. Este último parámetro fue implementado recién en el año 2014 (53).

3.7 Impacto de la contaminación del aire sobre la salud

La contaminación del aire es una de las principales amenazas para la salud infantil, siendo responsable de 1 de cada 10 muertes en niños menores de 5 años (2). Este tipo de contaminación fue la causa de 4,2 millones de muertes prematuras en el año 2016, de las cuales, casi 300 000 fueron de niños menores de 5 años (1). La contaminación del aire intradomiciliario como de exteriores causa más del 50% de las infecciones respiratorias del tracto bajo en los niños menores de 5 años de países de bajos y medianos ingresos (2).

Los niños son más susceptibles a la contaminación ambiental que los adultos debido a que sus pulmones y su sistema inmunológico son aún inmaduros (31, 41, 57). Es por ello que los niños han sido identificados como una población particularmente susceptible a este tipo de contaminación (44, 57). Los niños inhalan más aire por unidad de peso corporal que los adultos a un determinado nivel de esfuerzo. Cuando un niño ejercita a su máximo nivel, como durante un partido de fútbol, inhala de 20 a 50% más aire, y con ello más aire tóxico, de lo que inhalaría un adulto realizando una actividad comparable (48).

3.7.1 Efectos del material particulado fino (PM_{2.5})

A pesar de que los efectos adversos del material particulado han sido bastante estudiados, no existe evidencia de un nivel de exposición seguro o un punto de corte debajo del cual no se observen efectos adversos (49). En los países de bajos y medianos ingresos, el 98% de los niños menores de 5 años están expuestos a niveles de PM_{2.5} que se encuentran por encima de los estándares de la OMS, a comparación de un 52% de niños de países de altos ingresos que se encuentran expuestos a este contaminante (2).

Las asociaciones causales más fuertes se observan entre PM_{2.5} y las enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Las asociaciones causales específicas se han establecido para el infarto de miocardio (39, 58-63), las arritmias (64), la mortalidad cardiovascular (65-69), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón (70). La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer ha reportado que el material particulado es un carcinógeno humano del grupo 1 (71-73).

La contaminación por material particulado fino está asociada con numerosos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, incluyendo la hipertensión

(74), el incremento en las concentraciones séricas de lípidos (75), la progresión acelerada de la arterioesclerosis (76-78), el incremento en la prevalencia de arritmias cardiacas (64), el incremento en las visitas al departamento de Emergencias por condiciones cardiacas (59, 60), el aumento en el riesgo de infarto de miocardio agudo (58) y el aumento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular (68) y derrame cerebral (79).

Cada vez existe más evidencia sobre la posible asociación causal entre PM_{2.5} y enfermedades no contagiosas altamente prevalentes como la diabetes (80), la disminución de la función cognitiva, el déficit de atención, la hiperactividad y el autismo en niños (81-84) y enfermedades neurodegenerativas como la demencia en adultos (85-87). La exposición a PM_{2.5} también ha sido relacionada con un incremento en la ocurrencia de nacimientos prematuros y de bajo peso al nacer (88-95).

3.7.2 Efectos del dióxido de nitrógeno (NO₂)

Los grupos poblacionales más sensibles a NO₂ son los niños pequeños, los asmáticos de todas las edades (pero en especial los niños) y los adultos con enfermedades cardiacas y respiratorias (47).

La exposición a corto plazo a NO₂ está asociada a daños en el tracto respiratorio como el desarrollo y la exacerbación del asma en adultos y en niños, así como a daños a nivel cardiovascular y muerte prematura. La exposición a largo plazo está asociada a enfermedades cardiovasculares, diabetes, muerte prematura, desenlaces adversos del embarazo y cáncer (96).

El efecto del NO₂ sobre la mortalidad ha sido observado en el rango de 10-20 µg/m³ de concentración anual de este contaminante (36). Un estudio realizado

recientemente evidenció que la asociación más fuerte entre NO₂ y mortalidad en niños menores de 5 años se registró para el mismo mes en el que se producía la exposición y que ésta se debilitaba al incrementar el periodo de exposición (35).

Estudios recientes refuerzan la evidencia de que los efectos de NO₂ a corto plazo son independientes a los daños causados por otros contaminantes también relacionados con el tráfico vehicular. Sin embargo, esta independencia no ha sido demostrada para los efectos de la exposición a largo plazo (96), ya que en los estudios a largo plazo las correlaciones del NO₂ y otros contaminantes son a menudo altas (49).

3.8 Contaminación del aire de exteriores y anemia

Varios estudios han evidenciado el efecto de diversos contaminantes del aire de exteriores sobre ciertos parámetros hematológicos y la prevalencia de anemia.

La disminución del hematocrito y los niveles de hemoglobina en asociación con la exposición al NO₂ se observaron por primera vez en el año 1978. Ambos tuvieron una disminución ligera pero significativa en adultos a las dos horas y media de la exposición a 1 ó 2 ppm de este contaminante (27).

Un estudio realizado en Serbia en niños de 11 a 14 años encontró que los niños que vivían en áreas con exposición a largo plazo a niveles elevados de humo negro, NO₂ y SO₂, tenían niveles más bajos de hemoglobina y conteos más bajos de glóbulos rojos que los niños que vivían en áreas menos contaminadas (5).

Asimismo, un estudio realizado en niños y adolescentes iraníes de 10 a 18 años mostró una asociación entre el aumento en los niveles de PM₁₀ y O₃ y la disminución de la hemoglobina y del conteo de eritrocitos, y el incremento en el conteo de leucocitos y de plaquetas. El aumento de la concentración de NO₂ estuvo

asociado a un incremento de glóbulos blancos. El SO₂ y el CO estuvieron negativamente asociados con la hemoglobina y el conteo de eritrocitos, mientras que el CO y el conteo de leucocitos mostraron una asociación positiva (37).

En una cohorte de ancianos estadounidenses se observó que la exposición crónica a PM_{2.5} y NO₂ estuvo significativamente asociada a un incremento en la prevalencia de anemia y con una disminución en los niveles de hemoglobina. Los sujetos con anemia estuvieron expuestos a niveles promedio de PM_{2.5} y de NO₂ de 11.1 ± 2.8 µg/m³ y de 14.5 ± 6.8 ppb, respectivamente. Al evaluar la asociación entre ambos contaminantes en simultáneo y la anemia se encontró una asociación negativa pero atenuada tanto para PM_{2.5} como para NO₂ (26).

Un estudio realizado en niños de 6 a 59 meses residentes en la ciudad de Lima evidenció que la exposición durante 1 mes a PM_{2.5} estuvo asociada a una leve disminución de los niveles de hemoglobina y a un incremento en la prevalencia de anemia moderada/severa (6).

La investigación más reciente en este campo se realizó en una población de adultos mayores en China, registrándose una asociación negativa entre el incremento de la prevalencia de anemia y los niveles de PM_{2.5} y NO₂ (28).

3.9 Anemia

3.9.1 Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como la presencia de una concentración de hemoglobina por debajo de los niveles límites de referencia para la edad, el sexo y el tiempo de embarazo (97). En términos de salud pública, la anemia se define como una concentración de hemoglobina por debajo de dos

desviaciones estándar del promedio según género, edad y altura a nivel del mar (98).

La OMS definió en 1968 el criterio para definir anemia en niños menores de 5 años y en gestantes como valores de hemoglobina menores de 11 g/dl. En varones y en mujeres adultas no gestantes premenopáusicas se definió como puntos de corte valores de hemoglobina menores a 13 y 12 g/dl, respectivamente. (Tabla 3). Esta definición ha sido criticada por muchos autores (99-102) y en muchos países no se utilizan los puntos de corte definidos por la OMS (103).

En 1989 se definen las categorías de anemia como leve, moderada y severa. Numerosas publicaciones sobre anemia en gestantes y en niños menores de 5 años muestran que la anemia leve no sólo no es dañina, sino que en ese rango de hemoglobina se observan las mejores respuestas de salud para la madre, el recién nacido y los niños (104). La OMS presenta sus estadísticas de prevalencia de anemia mostrando los valores de anemia total y de anemia severa, más no los de anemia moderada (17, 18). Esto podría sugerir que la OMS no considera a la anemia leve como un problema, aunque no lo especifica tal cual.

Tabla 3. Valores normales de concentración de hemoglobina y niveles de anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas (hasta 1,000 m.s.n.m.)

Población	Con anemia según niveles de Hb (g/dl)			Sin anemia según niveles de Hb
Niños				
Niños prematuros				
1° semana de vida		≤ 13.0		> 13.0
2° a 4ta semana de vida		≤ 10.0		> 10.0
5° a 8va semana de vida		≤ 8.0		> 8.0
Niños nacidos a término				
Menor de 2 meses		< 13.5		13.5 – 18.5
Niños de 2 a 6 meses cumplidos		< 9.5		9.5 – 13.5
	Severa	Moderada	Leve	
Niños de 6 meses a 5 años cumplidos	< 7.0	7.0 – 9.9	10.0 – 10.9	≥ 11.0
Niños de 5 a 11 años	< 8.0	8.0 – 10.9	11.0 – 11.4	≥ 11.5
Adolescentes				
Adolescentes varones y mujeres de 12 a 14 años	< 8.0	8.0 – 10.9	11.0 – 11.9	≥ 12.0
Varones de 15 años a más	< 8.0	8.0 – 10.9	11.0 – 12.9	≥ 13.0
Mujeres no gestantes de 15 años a más	< 8.0	8.0 – 10.9	11.0 – 11.9	≥ 12.0
Mujeres gestantes y puérperas				
Mujer gestante de 15 años a más	< 7.0	7.0 – 9.9	10.0 – 10.9	≥ 11.0
Mujer puérpera	< 8.0	8.0 – 10.9	11.0 – 11.9	≥ 12.0

Tomado de: Norma técnica de salud para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas (105). Fuente: WHO 2001 (97), WHO 2011 (106).

3.9.2 Cuadro clínico: síntomas y signos

Las personas con anemia suelen ser asintomáticas (105), sin embargo, hay síntomas y signos que se pueden identificar través de la anamnesis y del examen físico completo. (Tabla 4)

Los niños con anemia leve son por lo general asintomáticos y quedan sin tratamiento, ya que sus padres, al no evidenciar ningún síntoma, no buscan atención médica para ellos. Los síntomas clínicos pueden no estar presentes en estos niños, ya que el cuerpo a menudo compensa los cambios graduales en la concentración de hemoglobina. Esto nos indica que la anemia es un problema de salud pública a veces oculto que afectaría a un número mayor de niños que el registrado (107).

Tabla 4. Síntomas y signos de la anemia

Órganos o sistema afectado	Síntomas y signos
Síntomas generales	Sueño incrementado, astenia, inapetencia, anorexia, irritabilidad, rendimiento físico disminuido, fatiga, vértigos, mareos, cefaleas y alteraciones en el crecimiento. En prematuras y lactantes pequeños: baja ganancia ponderal.
Alteraciones en piel y faneras	Piel y membranas mucosas pálidas (signo principal), piel seca, caída del cabello, pelo ralo y uñas quebradizas, uñas aplanadas (platoniquia) o con la curvatura inversa (coiloniquia).
Alteraciones de conducta alimentaria	Pica: tendencia a comer tierra (geofagia), hielo (pagofagia), uñas, cabello, pasta de dientes, entre otros.
Síntomas cardiopulmonares	Taquicardia, soplo y disnea del esfuerzo. Estas condiciones se pueden presentar cuando el valor de la Hb es muy bajo (<5 g/dl).
Alteraciones digestivas	Queilitis angular, estomatitis, glositis (lengua de superficie lisa, sensible, adolorida o inflamada, de color rojo pálido o brillante).
Alteraciones inmunológicas	Defectos en la inmunidad celular y la capacidad bactericida de los neutrófilos.
Síntomas neurológicos	Alteración del desarrollo psicomotor, del aprendizaje y/o la atención. Alteraciones de las funciones de memoria y pobre respuesta a estímulos sensoriales.

Tomado de: Norma técnica de salud para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas (105). Fuente: Donato 2009 (108), Canada Guidelines 2016 (109).

3.9.3 Causas

El 50% de casos de anemia a niveles mundial son por anemia por deficiencia de hierro (IDA). La anemia inflamatoria y no infecciosa se observa en el 42% de casos, mientras que otras anemias, que representan el 8% de los casos, son causadas por alteraciones genéticas y por deficiencia de vitaminas (104).

La causa principal de anemia en la infancia es la ferropenia o deficiencia de hierro (25, 97). La inadecuada ingesta de hierro puede llevar a la ferropenia y que ésta en su fase más severa y prolongada ocasione la anemia. A ello se suman los altos requerimientos de hierro y nutrientes de los infantes, debido a su elevada velocidad de crecimiento (110).

La anemia infantil puede deberse también a la deficiencia de otros nutrientes como las vitaminas A, B12, y C y del ácido fólico, a infecciones bacterianas, virales o parasitarias, a hemólisis hereditaria o adquirida, a la disminución de la producción

de glóbulos rojos (anemia aplásica secundaria a infecciones, cáncer, radiación, medicamentos, etc.) y a la pérdida aguda o crónica de sangre (97, 110).

3.9.4 Impacto en la salud y la sociedad

A nivel mundial, la anemia afecta a aproximadamente el 43% de los niños menores de 5 años (17). El 1.5% de niños de 6 a 59 meses de edad sufre de anemia severa, lo cual representa una cifra absoluta de 9.6 millones de niños (18). Los niños menores de dos años son especialmente vulnerables a la anemia debido a su velocidad de crecimiento y sus elevados requerimientos de hierro. A esto se le suma la baja ingesta de hierro, la pérdida del mismo por infecciones parasitarias, el bajo peso al nacer y los episodios frecuentes de diarrea (106).

Las consecuencias de la anemia no solo están relacionadas a la hipoxia, sino que incluyen también alteraciones en la función del sistema nervioso central, influyendo sobre el metabolismo de los neurotransmisores, la sinapsis y la mielinización (111).

Es por eso que la anemia en la infancia podría afectar el desarrollo a corto y largo plazo, limitando el potencial de las personas afectadas (112). La anemia infantil no sólo ha sido asociada con pobres logros educativos y una deficiente capacidad para el trabajo, sino también con un aumento de la mortalidad y morbilidad por enfermedades infecciosas, e incluso con pobres desenlaces en el embarazo en mujeres que de niñas padecieron de esta enfermedad (20-23).

Las consecuencias a largo plazo, las cuales tienen un efecto negativo en el capital humano, explican que la anemia infantil tenga un enorme impacto económico reflejado en pérdidas anuales de billones de dólares (113). La anemia genera al Estado Peruano un costo alto. En el periodo 2009-2010 la anemia ocasionó en el Perú una pérdida del 0,62% del producto bruto interno (PBI), lo cual significó 857

millones de dólares aproximadamente, que se traducen en 40% del presupuesto del sector Salud de ese mismo año. Casi la mitad del costo que genera la anemia al Estado Peruano (46,3%) es por pérdida cognitiva, un 12,7% y 18,2% por pérdidas de escolaridad y productividad en el adulto, respectivamente (114).

3.9.5 Anemia de inflamación (AI)

La anemia inflamatoria o anemia de enfermedades crónicas es una anemia normocítica, normocrómica e hiporreticulocitaria, la cual suele ser leve o moderada y que es causada por un proceso inflamatorio que puede ser infeccioso o no infeccioso (115, 116). Si se mantiene el proceso de la anemia de inflamación, ésta puede llegar a ser microcítica e hipocroma, especialmente en los niños (116). Se le diagnostica cuando los niveles de hierro sérico son bajos y los niveles de ferritina sérica son altos (<30 ng/ml) (115).

Cuando hay una inflamación es difícil diferenciar entre anemia inflamatoria y anemia por deficiencia de hierro; más aún cuando ambas coexisten (117). Los niños con anemia de inflamación y enfermedades inflamatorias crónicas tienen un alto riesgo de padecer ferropenia, debido a que su crecimiento y la expansión de la masa de eritrocitos requiere hierro adicional (118).

Existe un número considerable de investigaciones que asocian la exposición a contaminantes ambientales con la anemia inflamatoria. Un estudio realizado en niños de 0 a 59 meses en Azerbaiyán mostró que los principales factores de riesgo para la anemia fueron inflamación, la infección respiratoria reciente y la deficiencia de hierro y que los niños con cierto nivel de inflamación tuvieron una mayor prevalencia de anemia. También se observó que los niños con inflamación son más propensos a desarrollar anemia que los niños que no presentan inflamación (119).

Diversos estudios han mostrado que los contaminantes aéreos generan un proceso inflamatorio en el cuerpo humano, el cual a su vez desencadena una serie de eventos (120, 121) los cuales conducirían finalmente a la anemia (122, 123). La inflamación generada por PM_{2.5} incrementa los niveles séricos de hepcidina, degradando la ferropotina como un mecanismo de defensa (121). Asimismo, se han reportado asociaciones positivas entre la exposición a PM_{2.5} y NO₂ a corto y mediano plazo y el incremento de varios marcadores de inflamación.

Los hallazgos para PM_{2.5} abarcan un aumento en la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de interleuquina 1 β (IL-1 β) en niños (124) y en adultos (125), un incremento de PCR y fibrinógenos en adultos jóvenes (126) y en adultos con sobrepeso (127) e incrementos en la PCR en ancianos (26, 128) y en individuos con arteriosclerosis pulmonar (129). Numerosos estudios reportan incrementos de PCR, IL-8 y fibrinógeno luego de la exposición a NO₂ en individuos sanos (130-134). Dadvand y col. evidenciaron el aumento de los marcadores luego de la exposición a corto plazo y que esta asociación se debilita al año de exposición (134).

Se ha observado que la respuesta inflamatoria generada por el material particulado fino es casi inmediata, ya que se ha evidenciado que después de pocos días de exposición los niveles de la PCR y el TNF- α aumentan (124, 135). Asimismo, se ha observado un incremento de leucocitos, neutrófilos (136) y basófilos (137) pocas horas después de la exposición a este contaminante. También se ha observado el efecto de la exposición a largo plazo a PM_{2.5} y PM₁₀, evidenciándose un incremento de PCR y fibrinógeno (138, 139) y de leucocitos (140).

A pesar de más de cincuenta años de investigación, el conocimiento que se tiene de la anemia por inflamación es aún incompleto. Los primeros estudios indicaban ya

que esta patología se daba como consecuencia de una disminución de la supervivencia de los eritrocitos combinada con una afección en la eritropoyesis (141, 142).

3.9.5.1 Mecanismos involucrados en la anemia inflamatoria (AI)

La Figura 3 nos muestra los mecanismos que estarían involucrados en la anemia de inflamación, los cuales son la hipoferremia, la destrucción de eritrocitos y la supresión de la eritropoyesis (118), y que se detallan a continuación.

Las partículas adsorbidas a través de la exposición a los contaminantes desencadenan en la activación de las células del sistema inmune y en la formación y liberación de citoquinas inflamatorias (118).

La IL-6 y la IL-1 β y el lipopolisacárido (LPS) son potentes inductores de la hepcidina en el hígado, mientras que reducen la expresión de la proteína transportadora de hierro, la transferrina (Tf). La hepcidina causa la retención de hierro en los macrófagos mediante la degradación del único exportador de hierro celular conocido, la ferroportina (FP1), y a través del mismo mecanismo bloquea la absorción del hierro proveniente de la dieta hacia el duodeno (118).

Múltiples citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ) promueven la incorporación del hierro en los macrófagos, incrementan el daño de los eritrocitos mediado por los radicales y su ingesta por los macrófagos, y causan a su vez un almacenamiento eficiente del hierro por la estimulación de la producción de ferritina y el bloqueo de la exportación de hierro por la inhibición de la transcripción de la FP1. Esto resulta en los cambios típicos de la AI (hipoferremia e hiperferritinemia) (118).

Además, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) inhiben la formación de la hormona eritropoyetina (Epo) en las células epiteliales del riñón. La Epo estimula la proliferación y diferenciación de las células progenitoras eritroides pero la

expresión de su receptor (EpoR) y las señales mediadas por éste son inhibidas por varias citoquinas. Asimismo, las citoquinas pueden dañar directamente los progenitores eritroides o inhibir la biosíntesis del grupo hemo mediante la formación de radicales o la inducción de procesos apoptóticos (118).

Debido al secuestro del hierro en los macrófagos, la disponibilidad de éste para los precursores eritroides se ve reducida. Los progenitores eritroides obtienen el hierro principalmente a través de la endocitosis mediada por la Tf y su receptor (TfR) (118).

La deficiencia de hierro eritroide limita la biosíntesis del grupo hemo y la hemoglobina, y a su vez reduce la expresión y las señales del EpoR a través de la expresión de Scribble (Scb). Además de ello, la señalización reducida de Epo/EpoR perjudica la inducción de la eritroferrona (Erfe), la cual normalmente inhibe la producción de la hepcidina (118).

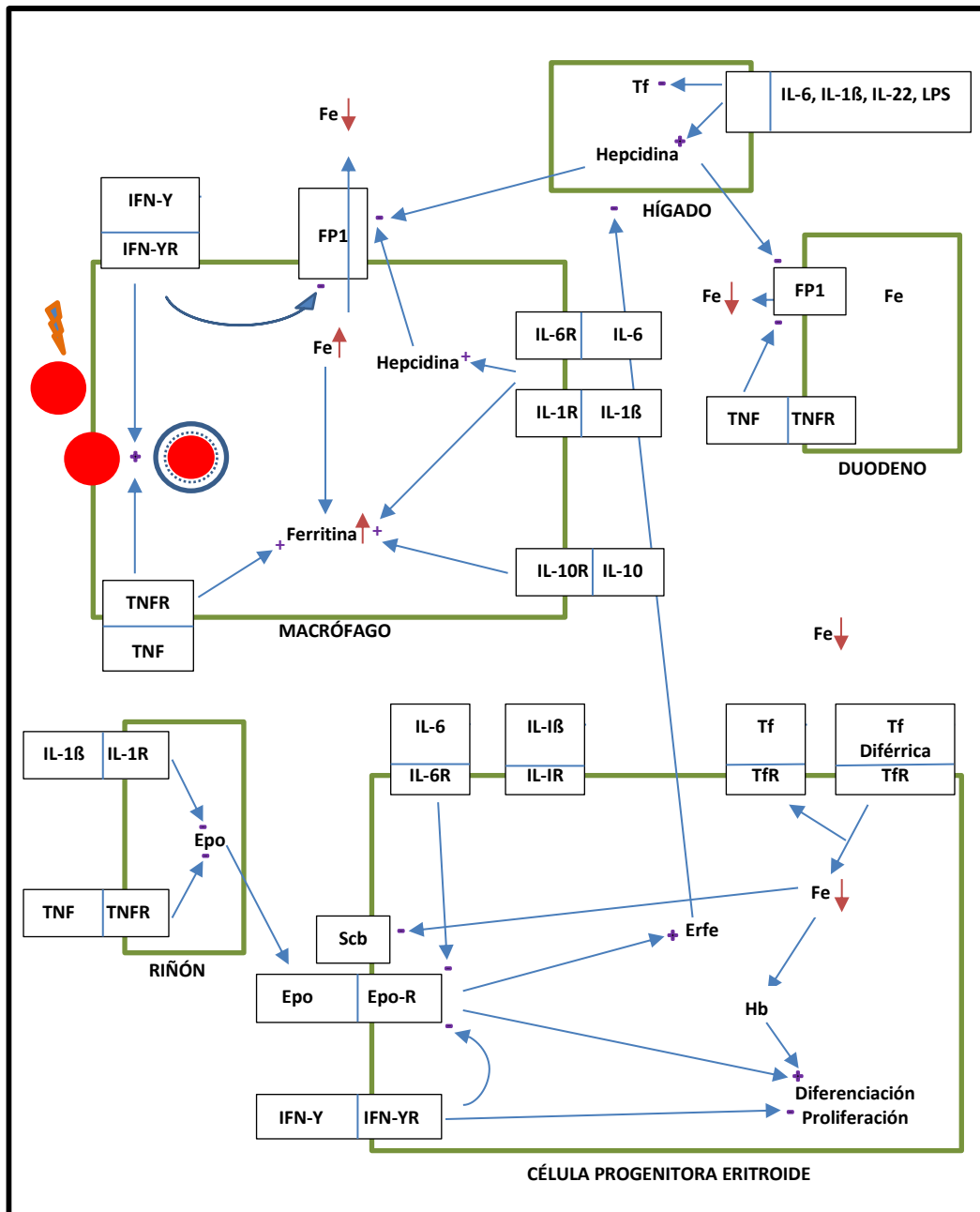


Figura 3. Mecanismos involucrados en el proceso de anemia inflamatoria. Adaptado de Weiss y col., 2019 (118)

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En vista de los antecedentes del efecto del PM_{2.5} y el NO₂ sobre los niveles de hemoglobina en niños y adultos, la creciente contaminación del aire observada en Lima, así como la alta prevalencia de anemia en niños limeños, se consideró relevante plantear un estudio que evalúe la asociación entre los contaminantes arriba mencionados y los conteos mensuales de anemia en niños de 6 a 59 meses residentes en las zonas Norte y Este de esta ciudad.

Muchas veces coexisten niveles elevados de NO₂ y PM_{2.5}, por lo que a veces es difícil identificar cuánto contribuye cada uno de estos contaminantes en la aparición de la anemia. Por ello, este estudio trató de identificar en la medida de lo posible el rol de cada uno de ellos.

Se incluyó a niños de 6 a 59 meses, por ser éstos más susceptibles a los contaminantes ambientales que los niños de mayor edad (43). Debido a que la hemoglobina en niños menores de 6 meses mayormente refleja la anemia y el estado nutricional de la madre (34), el presente estudio no incluyó a niños de estas edades.

Lima Este y Lima Norte son las zonas de la ciudad que presentaron los mayores niveles de contaminación por PM_{2.5} en investigaciones realizadas por el MINAM y Morales-Ancajima y col. (6, 16). Además, se conoce que debido a la predominancia de los vientos provenientes del sur y sur-oeste en la ciudad de Lima, los contaminantes ambientales tienden a dispersarse hacia el nor-este. Es por ello que se consideró relevante incorporar ambas zonas en el presente estudio.

Este estudio incluyó el NO₂, contaminante evaluado por última vez en población infantil en el año 2011 por Poursafa y col. y que no ha sido evaluado hasta la fecha en niños pequeños. Además de ello, los resultados obtenidos refuerzan la evidencia obtenida por otros investigadores sobre la asociación entre PM_{2.5} y la prevalencia de anemia en niños limeños (6) y muestra la asociación que tendría una exposición de hasta 4 meses.

Cabe resaltar que este estudio es el primero a nivel mundial en utilizar la metodología de series de tiempo para determinar la asociación entre contaminación ambiental y casos mensuales de anemia y podría, asimismo, ser la base para futuras investigaciones con otro diseño, tales como estudios de cohorte, que se enfoquen en evidenciar la causalidad de la anemia en la población infantil.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar si los niveles de $PM_{2.5}$ y NO_2 se asocian con los conteos mensuales de anemia en niños de 6 a 59 meses de edad residentes en las zonas de Lima Este y Lima Norte en el periodo de Enero de 2016 a Diciembre de 2017.

5.2 Objetivos específicos

1. Determinar las concentraciones de $PM_{2.5}$ y NO_2 en las zonas de Lima Norte y Lima Este para el periodo de Enero de 2016 a Diciembre de 2017.
2. Determinar los conteos de casos de anemia en los niños de 6 a 59 meses en las zonas de Lima Norte y Lima Este en el periodo de Enero de 2016 a Diciembre de 2017.
3. Evaluar la asociación entre la exposición a mediano plazo a $PM_{2.5}$ y NO_2 y los conteos de casos mensuales de anemia en los niños de 6 a 59 meses residentes en Lima Norte y en Lima Este de manera independiente para cada contaminante.
4. Evaluar la asociación entre la exposición a mediano plazo a $PM_{2.5}$ y NO_2 y los conteos de casos mensuales de anemia en los niños de 6 a 59 meses residentes en Lima Norte y en Lima Este para ambos contaminantes en simultáneo.
5. Evaluar las asociaciones entre ambos contaminantes y los casos mensuales de anemia utilizando diferentes ventanas de exposición.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño general del estudio

El presente estudio es de tipo ecológico analítico y comprendió un análisis de series de tiempo. Se realizó un análisis secundario de base de datos, tanto para los niveles de contaminantes del aire como para los conteos de casos anemia.

6.2 Operacionalización de variables

Tabla 5. Matriz de operacionalización de variables

Variable	Dimensión	Tipo	Escala	Valores posibles	Fuente
Anemia total	Nivel de Hb <11 g/dl	Cualitativa	Nominal	Con anemia; Sin anemia	OMS
Sexo	Fenotipo	Cualitativa	Nominal	Masculino; Femenino	
Edad	Edad en meses vividos al momento de la consulta	1) Cuantitativa, continua 2) Cualitativa, dicotómica	1) Razón 2) Ordinal	1) 6 – 59 meses 2) 6 – 11 meses; 12 – 59 meses	
Residencia	Distrito de residencia	Cualitativa	Nominal	Ate; Carabayllo; Puente Piedra; San Martín de Porres; Santa Anita	
Desnutrición crónica	Relación talla/edad, clasificada según score Z	Cualitativa	Nominal	Con desnutrición (Zscore <-2); Sin desnutrición (Zscore ≥-2)	OMS
Pobreza	Índice de pobreza	Cuantitativa, continua	De intervalo	0 - 30	INEI
Zona de Lima	Zona en la que se encuentra el distrito de residencia del niño	Cualitativa	Nominal	Lima Norte; Lima Este	
PM_{2.5}	Niveles de PM _{2.5} en µg/m ³	1) Cuantitativa, continua 2) Cualitativa	1) De razón 2) Ordinal	1) 13.21 – 54.58 2) Quintiles 1, 2, 3, 4 y 5 correspondientes a cada lag	
NO₂	Niveles de NO ₂ en µg/m ³	1) Cuantitativa, continua 2) Cualitativa	1) De razón 2) Ordinal	1) 5.71 – 96.99 2) Quintiles 1, 2, 3, 4 y 5 correspondientes a cada lag	
Temperatura	Temperatura en °C	Cuantitativa, continua	De intervalo	15.31 – 31.31	
Humedad	Porcentaje total de vapor de agua en el ambiente	Cuantitativa, continua	De razón	55.09 – 92.79	

6.3 Población y ámbito de estudio; unidad de análisis

6.3.1 Población y ámbito de estudio

La población está conformada por niños registrados por el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN), perteneciente al Instituto Nacional de Salud (INS), en el Sistema de Información del Estado Nutricional (SIEN) de niños menores de 5 años que acudieron a establecimientos de salud del MINSA entre el periodo comprendido entre Enero de 2016 y Diciembre de 2017.

Crterios de inclusión

Niños que reúnen las siguientes características:

- de 6 a 59 meses de edad
- de sexo masculino o femenino
- residentes en los distritos de Lima que cuentan con estaciones fijas de monitoreo ambiental del SENAMHI localizados en Lima Norte y Lima Este

La base de datos del Sistema de Información del Estado Nutricional (SIEN) fue obtenida en versión electrónica (programa Excel). Los registros disponibles en la base de datos correspondían a 21,479 niños de 0 a 59 meses de edad. Se eliminaron 972 registros por pertenecer a niños menores de 6 meses. Asimismo, se excluyeron 27 registros por tener valores de hemoglobina <4 g/dl ($n=12$) o >11 g/dl ($n=12,666$). El número de registros restantes e incluidos en el análisis fue de 7,829.

El ámbito de estudio está comprendido por un total de 5 distritos pertenecientes a las zonas Norte y Este de la ciudad de Lima, los cuales se detallan a continuación:

1. Lima Norte: Carabayllo, Puente Piedra y San Martín de Porres
2. Lima Este: Ate y Santa Anita

La Figura 4 muestra la ubicación de estos distritos.



Figura 4. Ubicación de los distritos que conforman el ámbito de estudio

6.3.2 Unidad de análisis

La unidad de análisis está comprendida por los casos mensuales de anemia.

6.4 Obtención de datos y otros procedimientos

6.4.1 Medición de los niveles de hemoglobina y diagnóstico y categorización de la anemia

Los controles de hemoglobina fueron realizados por personal capacitado del MINSA a través del método fotolorimétrico usando el equipo HemoCue® Hb 201 (HemoCue AB, Ängelholm-Suecia).

La anemia se categorizó en leve, moderada y severa, según los criterios recomendados por la Organización Mundial de la Salud para niños de 6 a 59 meses de edad (106):

- anemia leve: 10-10,9 gramos de hemoglobina por decilitro de sangre (g/dl)
- anemia moderada: 7-9,9 g/dl
- anemia severa: <7 g/dl

Se determinó el número de casos de anemia de todos los niños pertenecientes al mismo distrito que fueron examinados en el mismo mes.

6.4.2 Obtención de datos ambientales

El Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI) proporcionó la base de datos correspondiente al monitoreo de calidad del aire que se realiza en estaciones fijas de 10 diferentes distritos de la ciudad de Lima a través de monitores automáticos. Estos distritos son: Carabayllo, Puente Piedra y San Martín de Porres, correspondientes a Lima Norte; Ate, Santa Anita, Lurigancho y San Juan de Lurigancho, pertenecientes a Lima Este; San Borja y Jesús María, correspondientes a Lima Centro; y Villa María del Triunfo, perteneciente a Lima Sur.

La ubicación exacta de las estaciones de monitoreo incluidas en el estudio, correspondientes a los distritos descritos en la sección 6.3.1 Población y ámbito de estudio, así como el método de medición utilizado se detallan en las Tablas 1 y 2 de la sección Anexos.

6.4.3 Determinación de la exposición a los contaminantes

Para el periodo de estudio (Enero 2016 a Diciembre 2017) se tuvieron 25% y 40% de datos faltantes para $PM_{2.5}$ y NO_2 , respectivamente, para todos los distritos de Lima Norte y de Lima Este (7 distritos en total). Debido a la elevada cantidad de datos faltantes de NO_2 para los distritos de Lurigancho y San Juan de Lurigancho, se decidió no incluir estos distritos en el estudio, obteniéndose así un 90% de datos disponibles de NO_2 para los 5 distritos restantes. Los datos faltantes de $PM_{2.5}$ se imputaron utilizando la técnica de imputación por regresión ajustando por algunas covariables para predecir los valores que sustituyeron a los faltantes.

Se promediaron las mediciones horarias de $PM_{2.5}$ y NO_2 disponibles en la base de datos proporcionada por el SENAMHI para obtener valores medios diarios y luego mensuales para cada distrito.

El distrito de residencia de cada niño se obtuvo de la base de datos del SIEN.

Para evaluar el efecto de distintas ventanas de exposición sobre los conteos de los casos mensuales de anemia se crearon diferentes variables lag (lag = retraso), es decir, variables que indican la exposición según diferentes periodos de retraso.

Se utilizaron 2 diferentes estructuras de lag, como se detalla a continuación:

1. Evaluación de la exposición durante un mes: se utilizó un lag de un solo mes para el mes actual (mes en el que se realizó el control médico) hasta los 3 meses previos a la consulta médica:
 - lag 0 = mes actual (mes de la consulta médica)
 - lag 1 = 1 mes previo a la consulta médica
 - lag 2 = 2 meses previos a la consulta médica
 - lag 3 = 3 meses previos a la consulta médica

2. Evaluación de la exposición acumulada: se calcularon medias móviles del mes actual y los 3 meses anteriores a la consulta médica:

$$\text{lag 01} = (\text{lag 0} + \text{lag 1}) / 2$$

$$\text{lag 02} = ((\text{lag 0} + \text{lag 1}) / 2 + (\text{lag 1} + \text{lag 2}) / 2) / 2$$

$$\text{lag 03} = ((\text{lag 0} + \text{lag 1} + \text{lag 2}) / 3 + (\text{lag 1} + \text{lag 2} + \text{lag 3}) / 2) / 2$$

La Figura 5 representa ambas estructuras de lag.

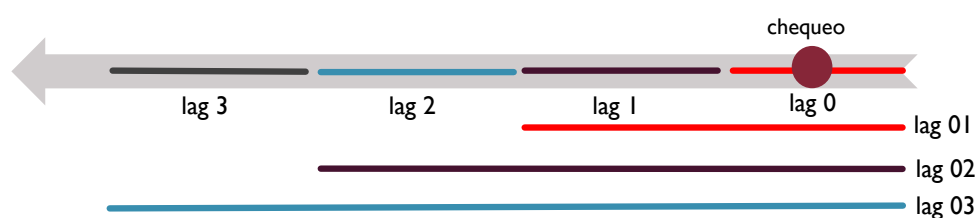


Figura 5. Estructuras de lag para determinar la exposición a $PM_{2.5}$ y NO_2

6.4.4 Asignación de valores de temperatura y humedad relativa

Los valores de temperatura y humedad relativa fueron obtenidos directamente de la página web del SENAMHI. (143)

Para los siguientes distritos se tomaron los valores del monitor ubicado en la estación correspondiente:

- Carabayllo
- San Martín de Porres
- Santa Anita

Los siguientes distritos no cuentan con estación meteorológica propia y por lo tanto se tomaron los valores correspondientes al monitor más cercano:

- Ate (se tomaron datos del distrito de Santa Anita, cuya estación se ubica a 6,1 km de distancia)
- Puente Piedra (se tomaron datos del distrito de Carabayllo, cuya estación se ubica a 10 km de distancia)

A cada día del chequeo médico se le asignó los valores de temperatura y humedad correspondientes a los lags de exposición a los contaminantes.

6.4.5 Cálculo del estado nutricional / determinación de desnutrición crónica

Las fórmulas utilizadas para el cálculo del estado nutricional y la desnutrición crónica fueron las siguientes:

$$Z\text{-score (t/e)} = \frac{\text{talla observada} - \text{t/e (OMS)}}{\text{d.e. (t/e - OMS)}} = -6 \text{ a } 6$$

$$\text{Desnutrición crónica} = \text{valor} < -2 \text{ Z-score (t/e)}$$

6.4.6 Determinación del nivel de pobreza

Se asignó el nivel de pobreza por distrito de residencia usando el indicador de pobreza desarrollado por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) que va en un rango de 0 a 30, siendo 30 el valor de pobreza más alto (144). Este indicador se basa en un modelo de predicción que usa el logaritmo del ingreso per cápita junto con los datos del Censo Nacional que incluye variables como nivel de educación, población económicamente activa, acceso a la electricidad, tipo de suministro de agua, material del piso y la pared de la casa, servicios de telecomunicación, etc. El índice de pobreza correspondiente a cada distrito se puede encontrar en la sección Anexos. 13.3 Índice de pobreza por distrito.

6.5 Análisis de resultados

6.5.1 Preparación de la base de datos

Para la limpieza y preparación de la base de datos se utilizó el paquete estadístico STATA versión 14.

Esta base incluyó los 5 distritos de la ciudad de Lima mencionados en la sección 6.3.1 Población y ámbito de estudio, con un total de 21,479 niños de 6 a 59 meses de edad que acudieron a los controles de salud en el periodo de Enero de 2016 a Diciembre de 2017. El número de registros obtenido luego de eliminar valores de hemoglobina < 4 y > 11 g/dl fue de 7,829.

6.5.2 Modelo de imputación de la concentración en masa de PM_{2.5}

Para imputar los valores de la concentración en masa de PM_{2.5} se ha utilizado el modelo de regresión múltiple utilizando los datos correspondientes a las 5 estaciones de calidad del aire mencionadas en la sección 6.3.1.

El modelo de regresión lineal es el siguiente:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$$

Donde Y es la variable independiente de una estación de calidad del aire como el valor de PM_{2.5} en Carabaylo; β_0 es el término independiente; $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ son los coeficientes parciales de la regresión y X_p son variables explicativas o regresoras que son los demás valores de PM_{2.5} en las otras 4 estaciones (Puente Piedra, Santa Anita, Ate y San Martín de Porres).

6.5.3 Análisis descriptivo

Las variables continuas como PM_{2.5}, NO₂, temperatura y humedad fueron mostradas como medias (\pm desviación estándar) y mediana (P₂₅ y P₇₅). Se calculó el promedio mensual de PM_{2.5} y NO₂ por estación de monitoreo. Se elaboraron las gráficas correspondientes. Las variables categóricas como casos mensuales de anemia, sexo y grupo etario fueron expresadas en porcentajes. La variable anemia fue categorizada según severidad como leve, moderada y severa.

Se realizaron pruebas de correlación de Spearman para explorar la relación entre la variable dependiente anemia, los contaminantes ambientales y variables climatológicas. Se elaboraron las gráficas correspondientes.

6.5.4 Generación de variables lag

A fin de evaluar el tiempo de exposición a PM_{2.5} y NO₂ asociado al incremento de casos mensuales de anemia, se generaron variables lag para el mes en donde se llevó a cabo el chequeo médico (lag 0), así como para los meses previos a la consulta de manera individual (lag 1, lag 2 y lag 3) y acumulada (lag 01, lag 02 y lag 03). Una explicación detallada sobre las variables lag se encuentra en la sección 6.4.3 Determinación de la exposición a los contaminantes. Se generaron variables lag para temperatura y humedad, correspondientes a los lags generados para los contaminantes ambientales.

6.5.5 Control de tendencias a largo plazo y estacionalidad

En toda serie de tiempo, el evento y la exposición se observan en diferentes escalas de tiempo: tendencias largas, estacionales y cortas. Nos referimos a tendencias largas cuando en un periodo de varios años observamos un patrón gradual que se repite a lo largo del tiempo. Este patrón puede ser influenciado, por ejemplo, por la migración externa, una estrategia ambiental para reducir la emisión de gases invernadero, eventos persistentes que pueden alterar el curso de la serie, etc. La tendencia estacional se refiere a cambios que se repiten en periodos cortos (por ejemplo un año), generalmente en la misma época. Por ejemplo con las infecciones respiratorias agudas (IRAS), el número de casos aumenta en invierno y disminuye en verano, y esto se repite todos los años en los mismos meses, de ahí su nombre

de variación estacional. Variaciones cortas son las observadas en periodos cortos de tiempo, picos altos y bajos en relación a la línea de tendencia de la serie. Por ejemplo, en los días feriados la contaminación de $PM_{2.5}$ disminuye en comparación a lo que ocurre en días laborables y las consultas externas no atienden los domingos ni feriados. Estas variables que afectan las tendencias de la serie generalmente no son medidas, pero las tendencias sí se controlan en el modelo.

Existen varias técnicas para controlar estas tendencias. En el modelo se introdujeron variables indicadoras de tiempo:

- para tendencias largas se generó la variable tiempo, que expresa el número de unidades de tiempo que compone la serie.
- para tendencias estacionales se generó una variable en función del seno y coseno del tiempo $((\sin*t/4) + (\cos*t/4))$.

Las variables meteorológicas temperatura y humedad asociadas tanto a la exposición como al resultado fueron incluidas como variables confusoras.

6.5.6 Análisis multivariado

Para explorar la asociación entre la exposición mensual a $PM_{2.5}$ y NO_2 por separado y en simultáneo y los casos mensuales de anemia se realizó un análisis de series de tiempo utilizando la regresión de Poisson.

Se generaron modelos crudos y ajustados y se incluyeron las variables de control pobreza, temperatura, humedad, variables indicadoras de tiempo y zona de Lima. La variable distrito está correlacionada con $PM_{2.5}$ y NO_2 debido a que la asignación de la exposición fue por distrito. Por ello se incluyó la variable zona de Lima, la cual agrupa varios distritos con diferentes concentraciones de contaminantes.

La variable desnutrición crónica no fue incluida en el modelo final debido a que la base de datos proporcionada por el CENAN no incluye la talla de los niños para el periodo de Julio a Diciembre de 2017. La variable talla es necesaria para calcular el Z score de talla acorde a edad y sexo. De los 7,829 niños con anemia, 380 tuvieron un Z-score <-2 y fueron considerados con desnutrición crónica (4.5%). Para evaluar si desnutrición crónica influía en la relación entre la exposición a un contaminante ambiental y anemia, se realizó un subanálisis para el año 2016 incluyendo esta variable en el modelo. No se observó cambios significativos en las estimaciones de la exposición, por lo que se decidió no incluirla en el modelo final.

A fin de evaluar posibles diferencias asociadas con la edad, se realizó un análisis por grupos etarios: 6 a 11 meses y 12 a 59 meses.

Ambos contaminantes se analizaron primero como variable continua y luego sus valores fueron categorizados en quintiles para el modelo de mejor ajuste.

Para facilitar las comparaciones entre PM_{2.5} y NO₂, las asociaciones entre éstos y el aumento de casos mensuales de anemia se estimaron como Rate Ratio (RR) con un IC (intervalo de confianza) del 95% para un incremento de 10 µg/m³ del contaminante. Se consideró significativo un valor p= 0.05.

El modelo de mejor ajuste se determinó mediante el criterio de información de Akaike (AIC), el cual es una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico. Dado un conjunto de modelos candidatos para los datos, el modelo preferido es el que tiene el valor mínimo en el AIC. Entre todos los que tuvieron significancia, se seleccionó el modelo con el menor AIC.

Para determinar la bondad del ajuste del modelo se evaluó los residuales (valor observado - valor predicho). Se realizó la prueba de normalidad, así como la gráfica

de dispersión de los residuales. Ejemplos de dichas gráficas se encuentran en la sección Anexos, 13.6 Bondad de ajuste del modelo estadístico.

6.6 Consideraciones éticas

La presente investigación no involucró la participación de seres humanos ni la toma de muestras biológicas, sino que se basó en el análisis de una base secundaria, en la cual no figura el nombre de los niños involucrados.

Para el uso de las bases de datos hospitalaria y ambiental se contó con la autorización del Ministerio de Salud y del SENAMHI, específicamente al proyecto GeoHealth Hub Grant cuyo investigador principal es el Dr. Gustavo F. Gonzales.

El proyecto de investigación fue debidamente aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

VII. RESULTADOS

7.1 Características de la población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por 7,829 niños, de los cuales 52.1% fueron de sexo masculino y 47.9% de sexo femenino. La media de edad, peso y talla fue de 13.3 ± 8.5 meses, 10.6 ± 2.75 kg y 77.2 ± 10.1 cm, respectivamente. La media total de hemoglobina fue de 10.3 ± 0.66 g/dl (10.24 ± 0.58 g/dl en niños y 10.28 ± 0.53 g/dl en niñas). (Tabla 6)

Tabla 6. Principales características de los participantes

	Media	DE*	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Edad (meses)	13.3	8.5	10.2	7.34	16.0
Peso (kg)	10.6	2.75	9.9	8.7	11.8
Talla (cm)	77.2	10.1	72.0	68.3	77.7
Nivel Hb (g/dl)	10.3	0.66	10.3	10	10.6

*Desviación estándar

7.2 Número de casos de anemia durante el periodo de estudio

De los 7,829 casos de anemia registrados para el periodo de estudio, un 77.8% correspondió a anemia leve y un 22.2% a anemia moderada/severa. El promedio mensual de número de casos fue de 326.2. Se registró un mayor número de casos de anemia en los infantes y en los niños de sexo masculino. (Tabla 7)

Tabla 7. Casos de anemia por edad, sexo y severidad (Enero 2016 – Diciembre 2017)

Casos de anemia	Total (%)	Media*	DE**	Min	Mediana	Max
Total	7,829 (100)	326.20	97.19	172	303.5	569
Infantes (< 1 año)	4,595 (58.7)	191.4	56.5	125	172	339
1 – 5 años	3,234 (41.3)	134.7	47.4	47	139.5	230
Niños	4,082 (52.1)	170.1	51.6	84	152.5	284
Niñas	3,747 (47.9)	156.1	47.6	88	147.5	285
Anemia leve	6,092 (77.8)	253.8	72.9	140	289.5	406
Anemia moderada/severa	1,737 (22.2)	72.4	27.8	32	64.5	163

*Promedio mensual; **Desviación estándar

En la Tabla 8 se puede apreciar la distribución de casos de anemia por distrito. El distrito de Carabayllo presentó el mayor número de casos de anemia, mientras que en Santa Anita se registró el menor número de casos.

Tabla 8. Casos de anemia por distrito (Enero 2016 – Diciembre 2017)

Casos de anemia	Total (%)	Media*	DE**	Min	Mediana	Max
Lima Norte						
Carabayllo	2648 (33.8)	121.6	38.6	70	114.5	103
Puente Piedra	1543 (19.7)	69.1	25.6	28	69	118
San Martín de Porres	1736 (22.2)	77.1	31.3	30	74	150
Lima Este						
Ate	1424 (18.2)	64.4	22.3	25	59.5	103
Santa Anita	478 (6.1)	29.1	17.2	4	29.5	72

*Promedio mensual; **Desviación estándar

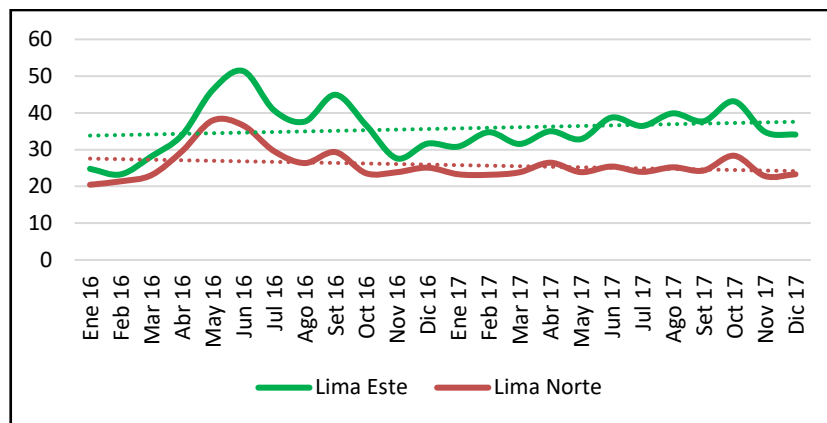
7.3 Niveles de PM_{2.5} durante el periodo de estudio

El nivel más alto se observó en el distrito de Ate (39.36 µg/m³), mientras que el distrito de San Martín de Porres presentó la concentración más baja (17.40 µg/m³). Los distritos de Ate, Carabayllo, Puente Piedra y Santa Anita presentaron concentraciones promedio de PM_{2.5} que se encuentran por encima de los límites establecidos por la OMS (10 µg/m³) y el MINAM (25 µg/m³). El distrito de San Martín de Porres presentó una media que superó el límite establecido por la norma internacional. (Tabla 9)

Tabla 9. Niveles promedio de PM_{2.5} por distrito (µg/m³). Enero 2016 - Diciembre 2017

Distrito	Media ± DE	Mediana	P ₂₅	P ₇₅	Rango
Ate	39.36 ± 12.8	38.2	30.3	46.8	10.1 – 94.7
Carabayllo	28.21 ± 9.56	26.7	21.8	32.5	9.2 – 84.8
Puente Piedra	32.63 ± 8.25	31.5	27.0	36.5	15.7 – 86.0
San Martín de Porres	17.40 ± 5.87	16.1	13.3	20.3	8.0 – 43.9
Santa Anita	31.95 ± 9.88	29.8	24.8	36.7	14.7 – 70.2

El promedio mensual de PM_{2.5} de Lima Este muestra una tendencia de aumento para el periodo de estudio, mientras que el periodo mensual de Lima Norte muestra una tendencia de disminución. (Gráfica 3)



Gráfica 3. Promedio mensual de PM_{2.5} para Lima Norte y Lima Este. Enero 2016 – Diciembre 2017

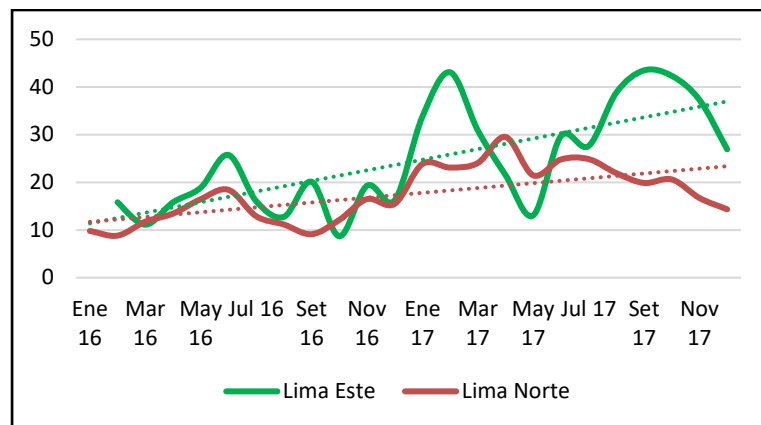
7.4 Niveles de NO₂ durante el periodo de estudio

El promedio más alto se observó en el distrito de Ate (33.8 µg/m³), mientras que el distrito de San Martín de Porres presentó la media más baja (13.87 µg/m³). Todos los distritos presentaron concentraciones promedio de NO₂ que se encuentran por debajo de los límites establecidos por la OMS (40 µg/m³) y el MINAM (100 µg/m³). (Tabla 10)

Tabla 10. Niveles promedio de NO₂ por distrito (µg/m³). Enero 2016 - Diciembre 2017

Distrito	Media ± DE	Mediana	P ₂₅	P ₇₅	Rango
Ate	33.80 ± 18.89	26.96	16.93	51.23	7.71 – 87.35
Carabaylo	18.91 ± 10.07	18.55	9.80	26.64	2.66 – 47.77
Puente Piedra	19.64 ± 10.62	16.48	12.80	22.63	3.92 – 63.32
San Martín de Porres	13.87 ± 5.26	13.44	9.82	17.45	2.98 – 31.7
Santa Anita	18.53 ± 15.22	14.10	3.08	32.36	1.98 – 62.61

El promedio mensual de NO₂ durante el periodo de estudio muestra una tendencia de aumento para las zonas de Lima Norte y Lima Este. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Promedio mensual de NO₂ para Lima Norte y Lima Este. Enero 2016 – Diciembre 2017

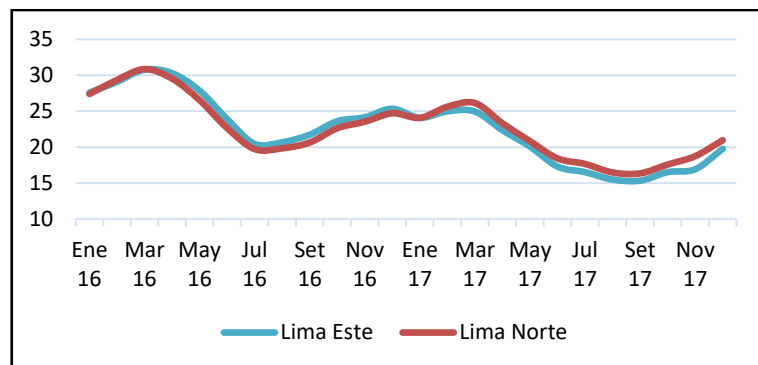
7.5 Temperatura y humedad relativa durante el periodo de estudio

La temperatura media para Lima Norte fue de 22.6°C, mientras que el promedio de humedad relativa fue de 78%. Lima Este presentó una temperatura media de 22.4°C y una media de humedad relativa de 80.6%. (Tabla 11)

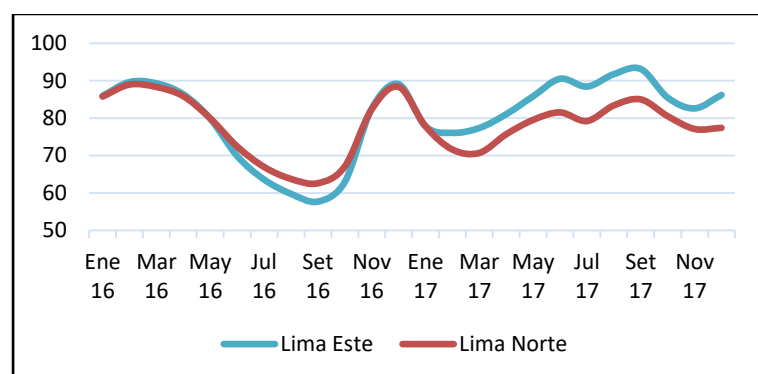
Tabla 11. Niveles promedio de temperatura y humedad relativa para Lima Norte y Lima Este. Enero 2016 – Diciembre 2017

Variable	Media	DE	Min	Mediana	Max
Temperatura (°C)					
Lima Norte	22.6	4.3	14.7	22.3	32.1
Lima Este	22.4	4.7	14.1	22.5	32.4
Humedad relativa (%)					
Lima Norte	78.0	9.1	37.8	79.4	95.9
Lima Este	80.6	11.6	31.1	83.8	99.3

Las gráficas 5 y 6 muestran los promedios mensuales de temperatura y humedad relativa en las dos zonas de Lima durante el periodo de estudio. Las temperaturas promedio para Lima Este y Lima Norte no presentaron casi variación entre sí. (Gráfica 5)



Gráfica 5. Promedio mensual de temperatura (°C) para Lima Norte y Lima Este. Enero 2016 – Diciembre 2017



Gráfica 6. Promedio mensual de humedad relativa (%) para Lima Norte y Lima Este. Enero 2016 – Diciembre 2017

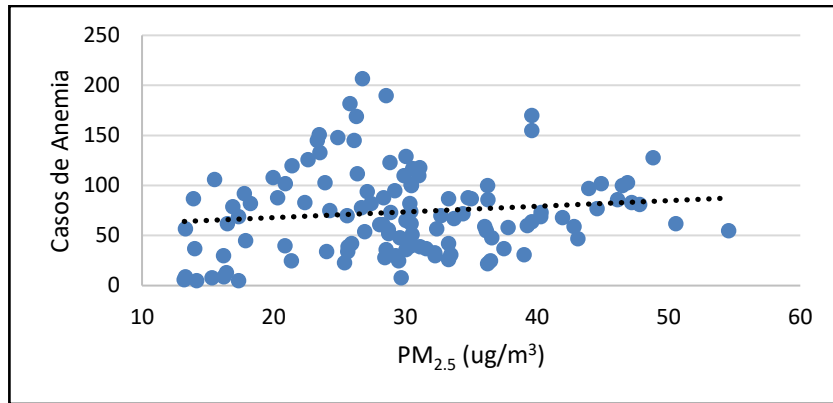
7.6 Correlación entre las variables de estudio

Se observó una relación positiva entre la anemia y ambos contaminantes pero ésta no fue significativa ($p > 0.05$). (Tabla 12, Gráficas 7 y 8) La variable temperatura estuvo negativamente correlacionada con $PM_{2.5}$ ($p = 0.07$) y NO_2 ($p < 0.05$), (Tabla 12, Gráficas 9 y 10) mientras que las variables humedad relativa y $PM_{2.5}$ mostraron una correlación negativa ($p < 0.05$) (Tabla 12).

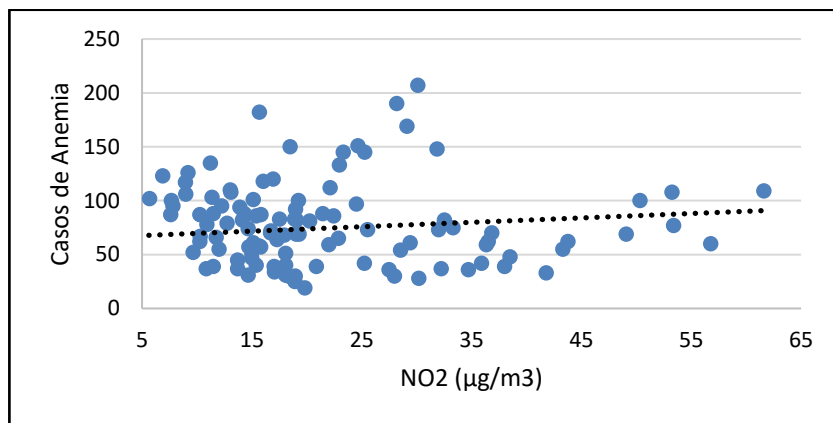
Tabla 12. Correlación entre las diferentes variables continuas (variable dependiente e independientes)

Variables	Anemia	$PM_{2.5}$	NO_2	Temperatura	Humedad
Anemia	X				
$PM_{2.5}$	0.119	X			
NO_2	0.138	0.082	X		
Temperatura	-0.119	-0.159**	-0.214*	X	
Humedad	-0.111	-0.101*	0.117	0.091	X

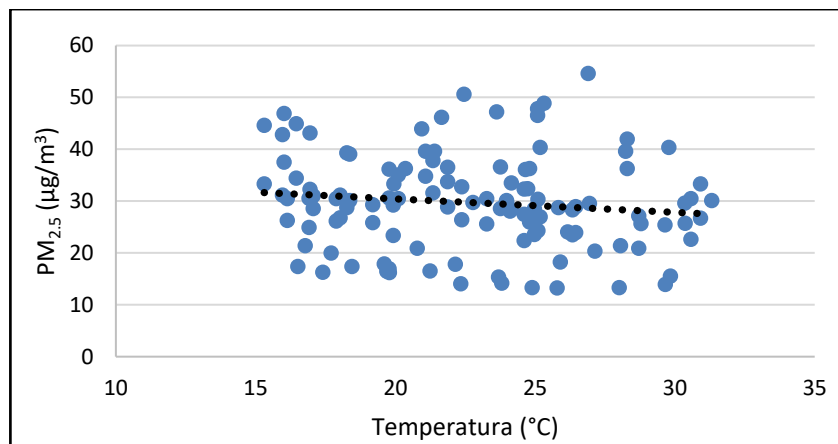
* $p < 0.05$; ** $p = 0.07$



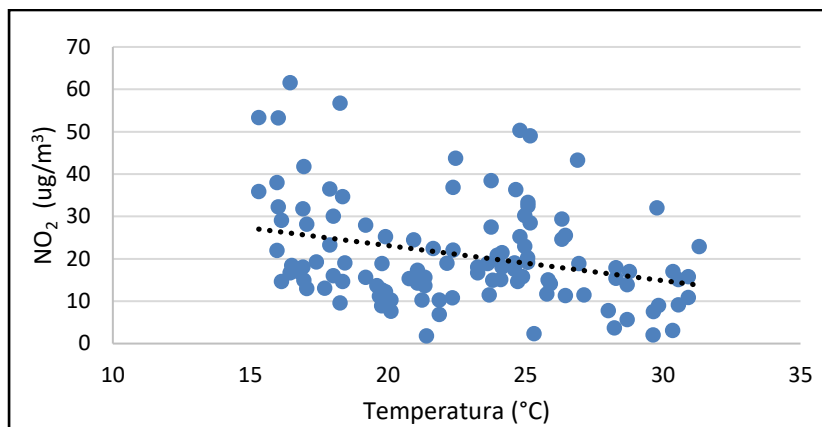
Grafica 7. Correlación entre casos mensuales de anemia y PM_{2.5}



Grafica 8. Correlación entre casos mensuales de anemia y NO₂



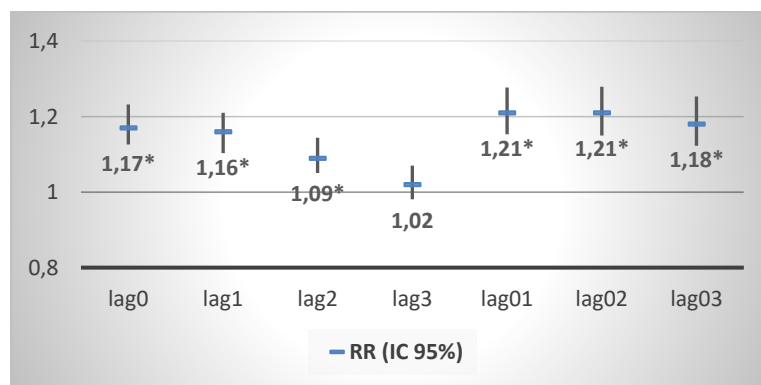
Gráfica 9. Correlación entre promedio mensual de temperatura y PM_{2.5}



Gráfica 10. Correlación entre promedio mensual de temperatura y NO₂

7.7 Asociación entre la exposición a PM_{2.5} y los casos mensuales de anemia

Se observó una asociación entre la exposición a PM_{2.5} y los casos mensuales de anemia para casi todos los lags ($p=0.001$) por un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración mensual de PM_{2.5}. Los RRs de los lags simples (lag 0 – lag 3) mostraron una disminución en el tiempo, con ausencia de significancia en el lag 3. Los estimadores de las medias móviles presentaron una ligera disminución con el aumento de la ventana de exposición, manteniendo su significancia. Los estimadores de medias móviles fueron ligeramente más altos que los estimadores de lags simples. El modelo que mejor ajustó (menor AIC) fue el lag 03, para el cual se observó un incremento de 18% en el conteo de casos mensuales de anemia. (Gráfica 11)



Gráfica 11. Asociación entre un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2.5} y conteos mensuales de anemia para distintos lags

RR: rate ratio ($\exp(\text{Coef} * 10 \mu\text{g}/\text{m}^3)$). IC: intervalo de confianza. * $p=0.001$. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

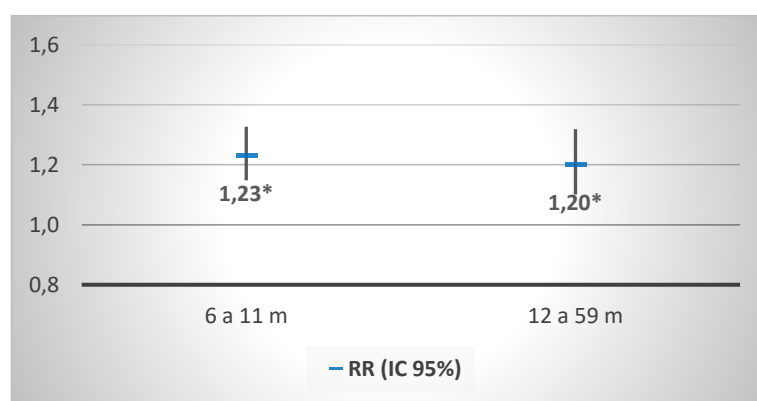
Para evaluar a qué concentración se evidencia la asociación observada, se analizó PM_{2.5} por quintiles para el lag 03, el cual fue el mejor modelo. Los resultados muestran una fuerte asociación para los quintiles 2 (45%) y 5 (40%), mas no para los quintiles 3 y 4. A partir del Q2 se tienen concentraciones de PM_{2.5} que se encuentran por debajo de los estándares anuales del MINAM y la OMS (25 y 10 µg/m³, respectivamente). (Tabla 13)

Tabla 13. Asociación entre la exposición a quintiles de PM_{2.5} (µg/m³) y los casos mensuales de anemia (lag 03)

PM _{2.5} lag03	RR	p	IC 95%
Q1 (<22.71)	1.0		
Q2 (22.71 – 27.85)	1.45	0.001	1.202 1.770
Q3 (27.86 – 30.88)	0.94	0.681	0.736 1.220
Q4 (30.89 – 37.44)	0.99	0.944	0.781 1.257
Q5 (37.44 – 50)	1.40	0.009	1.087 1.823

RR: rate ratio (exp(Coef *10 µg/m³)). IC: intervalo de confianza. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

Al realizar el análisis por edad, se observó un incremento de 23% y 20% en los casos mensuales de anemia para los niños de 6 a 11 meses y de 12 a 59 meses, respectivamente, ante un aumento de 10 µg/m³ en la concentración de PM_{2.5} (p=0.001). (Gráfica 12)

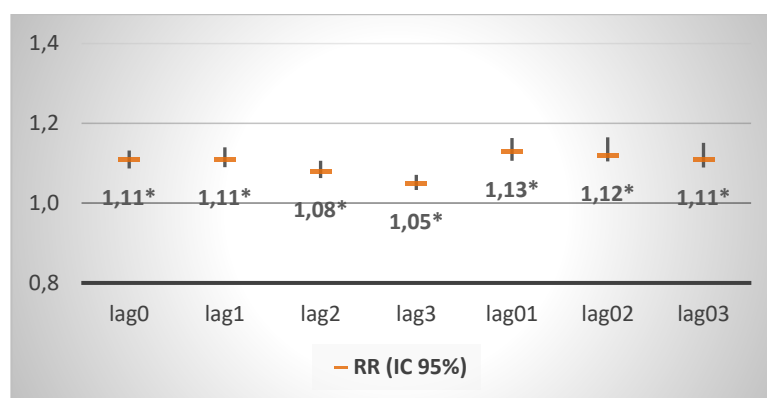


Gráfica 12. Asociación entre PM_{2.5} (µg/m³) y anemia según grupo etario (lag 03)
RR: rate ratio (exp(Coef *10 µg/m³)), IC: intervalo de confianza. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona. *p=0.001.

7.8 Asociación entre la exposición a NO₂ y los casos mensuales de anemia

Se observó una asociación entre la exposición a NO₂ y los casos mensuales de anemia para todos los lags ($p= 0.001$) por un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración mensual de NO₂. Las asociaciones registradas para los lags simples mostraron una disminución con el paso del tiempo. Los estimadores de las medias móviles disminuyeron ligeramente al incrementarse la ventana de exposición. Los estimadores de medias móviles fueron ligeramente más altos que los estimadores de los lags simples. El modelo que mejor ajustó (menor AIC) fue el lag 03, para el cual se registró un incremento de 11% en el conteo de casos mensuales de anemia.

(Gráfica 13)



Gráfica 13. Asociación entre un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO₂ y conteos mensuales de anemia para distintos lags

RR: rate ratio ($\exp(\text{Coef} * 10 \mu\text{g}/\text{m}^3)$), IC: intervalo de confianza. * $p=0.001$. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

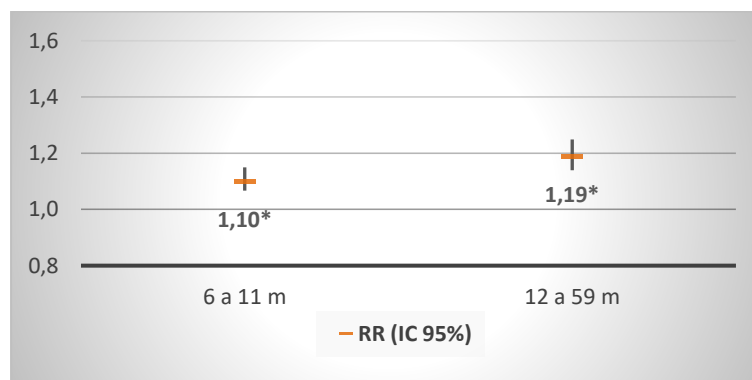
Para evaluar a qué concentración se evidencia dicha asociación, se analizó NO₂ por quintiles para el lag 03, observándose un incremento creciente en el número de casos de anemia conforme aumentaron los quintiles, siendo significativo a partir del segundo quintil (12.26 – 16.75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). El RR más alto (49%) se obtuvo en el cuarto quintil (21.80 – 28.64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Estas concentraciones se encuentran por debajo de los estándares anuales del MINAM y la OMS (100 y 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente). (Tabla 14)

Tabla 14. Asociación entre quintiles de NO₂ (µg/m³) y casos mensuales de anemia (lag 03)

NO ₂ lag 03	RR	p	IC 95%	
Q1 (<12.26)	1.0			
Q2 (12.26 – 16.75)	1.16	0.002	1.078	1.247
Q3 (16.76 – 21.79)	1.15	0.017	1.067	1.245
Q4 (21.80 – 28.64)	1.49	0.001	1.373	1.619
Q5 (28.65 – 57)	1.46	0.001	1.251	1.590

RR: rate ratio (exp(Coef *10 µg/m³)). IC: intervalo de confianza. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

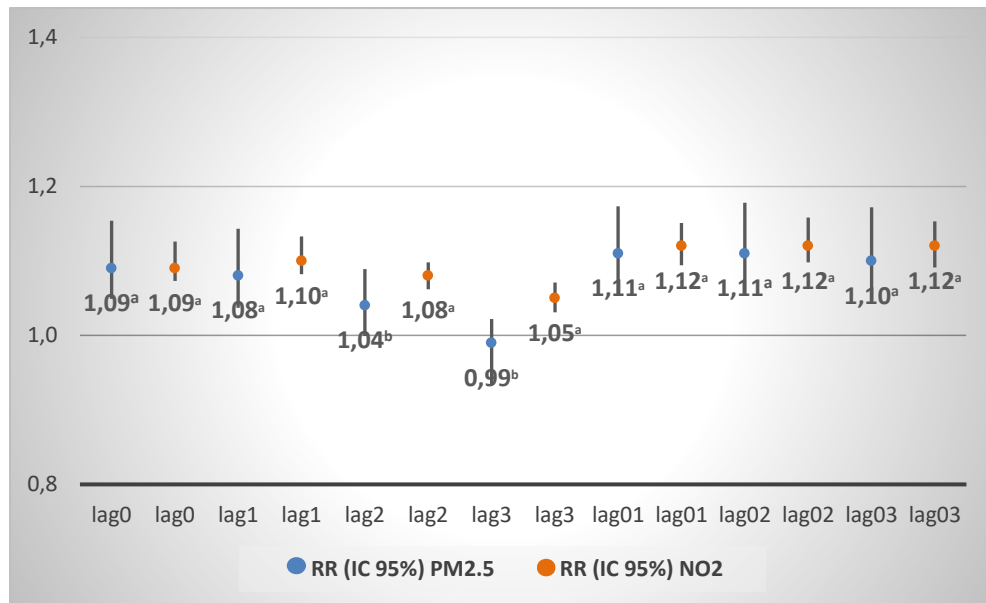
Al realizar el análisis por edad, se observó un incremento de 10% y 19% en los casos mensuales de anemia para los niños de 6 a 11 meses y de 12 a 59 meses, respectivamente, ante un aumento de 10 µg/m³ en la concentración de NO₂ (p=0.001). (Gráfica 14)



Gráfica 14. Asociación entre NO₂ (µg/m³) y anemia según grupo etario (lag 03)
RR: rate ratio (exp(Coef *10 µg/m³)), IC: intervalo de confianza. *p=0.001. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

7.9 Asociación entre la exposición a PM_{2.5} y NO₂ en simultáneo y los casos mensuales de anemia

Al evaluar el efecto de PM_{2.5} y NO₂ en simultáneo y su asociación con anemia, se observó una ligera disminución en las asociaciones registradas para PM_{2.5}. Los estimadores para los lags 2 y 3 de PM_{2.5} no tuvieron significancia. Los RRs registrados para NO₂ se mantuvieron significativos en todos los lags y prácticamente sin variación. Los estimadores de las medias móviles fueron ligeramente más altos que los estimadores de los lags simples (Gráfica 15).



Gráfica 15. Asociación entre un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2.5}$ y NO_2 y los conteos mensuales de anemia para diferentes lags

RR: rate ratio ($\exp(\text{Coef} * 10 \mu\text{g}/\text{m}^3)$). IC: intervalo de confianza. ^a $p=0.001$, ^b $p>0.05$. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

Para determinar la concentración a la cual se da la asociación entre ambos contaminantes y la anemia, se evaluaron los quintiles de los mismos para el lag 03 (modelo que mejor ajustó). La exposición a $\text{PM}_{2.5}$ mostró una asociación significativa para los quintiles 2 y 5, con la mayor asociación (59%) registrada para el Q2 ($22.71 - 27.85 \mu\text{g}/\text{m}^3$). En el caso de NO_2 , se observó un incremento de los casos de anemia a partir del segundo quintil, alcanzando la asociación más alta (36%) en el Q5 ($28.65 - 57 \mu\text{g}/\text{m}^3$). (Tabla 15)

Tabla 15. Asociación entre la exposición simultánea a quintiles de $\text{PM}_{2.5}$ y NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) y conteos mensuales de anemia (lag 03)

Variable	RR	p	IC 95%
PM_{2.5} lag 03			
Q1 (<22.71)	1.0		
Q2 (22.71 – 27.85)	1.59	0.001	1.298 1.966
Q3 (27.86 – 30.88)	0.98	0.929	0.755 1.292
Q4 (30.89 – 37.44)	1.02	0.842	0.795 1.323
Q5 (37.44 – 50)	1.38	0.020	1.051 1.817
NO₂ lag 03			
Q1 (<12.26)	1.0		
Q2 (12.26 – 16.75)	1.17	0.001	1.092 1.269
Q3 (16.76 – 21.79)	1.15	0.027	1.066 1.256
Q4 (21.80 – 28.64)	1.35	0.001	1.242 1.484
Q5 (28.65 – 57)	1.36	0.001	1.247 1.503

RR: rate ratio ($\exp(\text{Coef} * 10 \mu\text{g}/\text{m}^3)$). IC: intervalo de confianza. Modelo ajustado por pobreza, temperatura, humedad, variables de tiempo y zona.

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue determinar la asociación entre las concentraciones mensuales de PM_{2.5} y NO₂ de exteriores y el número de casos mensuales de anemia en niños de 6 a 59 meses residentes en las zonas de Lima Norte y Lima Este.

Todos los distritos incluidos en el estudio mostraron niveles anuales de PM_{2.5} por encima de los estándares del MINAM y la OMS (25 y 10 µg / m³, respectivamente). La concentración más alta se observó en el distrito de Ate, lo cual concuerda con los hallazgos de Silva (15) y de Morales-Ancajima (6). Se necesitan, sin embargo, mediciones más actuales para determinar si los niveles de este contaminante van en aumento o en disminución y poder así desarrollar potenciales medidas de mejora de calidad del aire.

La situación de Lima Este es bastante preocupante, ya que el panorama no ha evolucionado de manera favorable para los pobladores de esta zona, y continúan expuestos a altos niveles de PM_{2.5}. Estos antecedentes ponen en evidencia la urgencia de incrementar las medidas que lleven a la mejora de la calidad del aire en este sector de la ciudad y de implementar un plan de salud adecuado para mitigar los efectos deletéreos de la contaminación en su población.

El distrito de San Martín de Porres fue el único que presentó un valor de PM_{2.5} (17.31 µg/m³) inferior al límite establecido por la norma nacional. Cabe resaltar que la estación de monitoreo de este distrito se encuentra en una calle bastante tranquila

y poco transitada, adyacente a un parque, lo cual podría explicar los bajos niveles de $PM_{2.5}$ en un distrito con un elevado tráfico vehicular.

Ninguno de los 5 distritos incluidos en el análisis de NO_2 presentó promedios anuales que superaran las recomendaciones de la norma nacional ($100 \mu g/m^3$) ni de la internacional ($40 \mu g/m^3$), resultados que concuerdan con investigaciones previas que mostraron concentraciones de NO_2 en la ciudad de Lima que raramente superaban los valores de referencia del MINAM (8, 13). Se necesitan, sin embargo, mediciones más actuales para determinar si los niveles de este contaminante van efectivamente en disminución, como lo reporta el Informe Nacional de la Calidad del Aire publicado el año 2016 para el periodo 2004 - 2014 (16).

El distrito de Ate presentó una concentración media de NO_2 que estaba bastante cerca al estándar de la OMS. Cabe resaltar que la estación de Ate se encuentra en la Carretera Central, lo cual puede explicar la alta concentración de NO_2 en esta estación de monitoreo.

Las altas concentraciones de contaminantes observadas en Lima Este pueden atribuirse a dos factores. El primero es la dirección de los vientos de la ciudad, la cual va de sur a nor-este (13, 54), y el segundo, la presencia de la Cordillera de Los Andes en el límite Este de la ciudad, la cual sirve de barrera a los vientos (54). Estas condiciones favorecerían la dispersión de los contaminantes hacia esta zona de la ciudad y por otro lado su mayor permanencia en la misma.

Los estimadores de asociación para los conteos mensuales de anemia disminuyeron para $PM_{2.5}$ en el modelo multi-contaminante, en comparación con el modelo que incluye solamente a $PM_{2.5}$. Sin embargo, éste no fue el caso para NO_2 , cuyos estimadores se mantuvieron significativos para todos los lags. Esto podría estar indicando que la asociación entre $PM_{2.5}$ y los casos de anemia se vería atenuada al darse una exposición simultánea a este contaminante y a NO_2 .

El análisis realizado por grupos etarios mostró que la exposición a ambos contaminantes tanto en infantes como en niños de 12 a 59 meses estuvo significativamente relacionada con el aumento en casos mensuales de anemia. Sería de gran importancia realizar más estudios que ahonden en la evaluación por grupos etarios, ya que si bien los niños de menor edad podrían presentar mayor susceptibilidad por el menor grado de madurez de sus órganos y su sistema inmune, los niños de mediana edad suelen estar más expuestos a los contaminantes del aire de exteriores al realizar más actividades al aire libre.

Las asociaciones positivas entre $PM_{2.5}$ y NO_2 y anemia se observaron a concentraciones menores a las estipuladas por los estándares del MINAM y de la OMS. Teniendo en cuenta que los umbrales del MINAM para $PM_{2.5}$ y NO_2 son mucho más altos que los de la OMS, así como los efectos adversos en la salud asociados a concentraciones bajas de $PM_{2.5}$ y NO_2 reportados por diversos grupos de investigación, el gobierno peruano debería realizar esfuerzos para actualizar los estándares nacionales de calidad del aire, a fin de que éstos al menos reflejen las recomendaciones de la OMS.

Los resultados relacionados a la exposición a NO₂ reportados en este estudio representan el primer hallazgo de este tipo a nivel mundial, ya que otros estudios han registrado asociaciones para niños mayores (5) y adultos (26-28). Los resultados sugieren que incluso concentraciones de NO₂ menores a las estipuladas por la normativa nacional e internacional podrían estar asociadas a la anemia, lo cual concuerda con los hallazgos de Honda y col. y Elbarbary y col., quienes reportaron que los sujetos con anemia estuvieron expuestos a concentraciones promedio de NO₂ menores al umbral establecido por la OMS. Sería bueno desarrollar más investigaciones que incluyan poblaciones más extensas y períodos de estudio más largos para confirmar la asociación mostrada en el presente estudio.

Cabe señalar que la gran mayoría de investigaciones en epidemiología ambiental se centra en evaluar los efectos de un solo contaminante, y que muy pocas veces se encuentran modelos que incluyan varios contaminantes (145). Por lo tanto, el presente estudio contribuye a incrementar la evidencia científica relacionada a la exposición a contaminantes en áreas urbanas, donde convergen un gran número de ellos (146).

A pesar de los esfuerzos del Ministerio de Salud para disminuir la prevalencia de anemia en Perú, las mejoras esperadas no se han dado en la provincia de Lima. Una de las medidas actuales incluye la suplementación con hierro, solo o con otras vitaminas y minerales para reponer o mantener niveles adecuados en el organismo (105), es decir, es una medida enfocada en la prevención y el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. Sin embargo, la persistencia de la anemia en los niños de Lima lleva a presumir que la estrategia es inadecuada y que la anemia en

muchos de ellos podría tener incluso otras causas, lo cual requeriría otro tipo de frente.

Existe un número considerable de estudios que revelan la asociación entre la exposición ambiental y la anemia inflamatoria. Un estudio en Azerbaiyán mostró que los principales factores de riesgo de anemia en niños de 0 a 59 meses eran la inflamación, la infección respiratoria reciente y la deficiencia de hierro, y que los niños con cierto nivel de inflamación tenían una mayor prevalencia de anemia. Además, los niños con inflamación también tenían más probabilidades de desarrollar anemia que los niños sin episodio inflamatorio (119).

Se han reportado asociaciones positivas entre la exposición a PM_{2.5} y NO₂ a corto y mediano plazo y un aumento en varios marcadores de inflamación. Los marcadores que aumentaron en niños tras la exposición a PM_{2.5} incluyen a la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β) (124). Si bien existe evidencia científica sobre el incremento de marcadores de inflamación tras la exposición a NO₂ en adultos, no se han medido aún marcadores inflamatorios en niños expuestos a este contaminante. En consecuencia, este campo requiere más investigación, particularmente para la exposición a NO₂.

Existe gran cantidad de evidencia científica que sugiere que los contaminantes aéreos generan un proceso inflamatorio en el cuerpo humano, el cual a su vez desencadena una serie de eventos (120, 121), los cuales conducirían finalmente a la anemia (122, 123). Estudios previos han reportado que los mecanismos involucrados son la

hipoferremia (147, 148), la destrucción de eritrocitos (141, 149), y supresión de eritropoyesis (150, 151).

A pesar de más de cincuenta años de investigación, nuestro conocimiento sobre la anemia de inflamación sigue siendo incompleto (152). Por lo tanto, es de gran relevancia realizar estudios moleculares para dilucidar el mecanismo de anemia de inflamación en sujetos expuestos a contaminantes ambientales, de modo que se pueda administrar la terapia correcta en caso de que la exposición no pueda reducirse a niveles aceptables.

Esta investigación presenta varias fortalezas. La primera consiste en que la determinación de la exposición a mediano plazo a los contaminantes según el distrito de residencia de los niños aseguró que los resultados se basaran en mediciones ambientales precisas con niveles de PM_{2.5} y NO₂ específicos para cada distrito.

La segunda radica en la evaluación de las asociaciones de PM_{2.5} y NO₂ y anemia usando diferentes ventanas de exposición, lo cual es de gran importancia en la estimación del riesgo para la salud (35).

Otra fortaleza consiste en el hecho de ser la primera investigación a nivel mundial en haber utilizado la metodología de series de tiempo para determinar la asociación entre la exposición a contaminantes del aire de exteriores y anemia. Cabe resaltar que en el Perú se han realizado pocos estudios con esta metodología (153, 154), la cual es de gran relevancia en epidemiología ambiental.

Por último, la inclusión de niños de hospitales del Ministerio de Salud, que dan cobertura a más del 55% de la población menor de 15 años en el sector urbano de Lima (155), permitió la inclusión de niños que representan un segmento importante de los pacientes de esta ciudad.

La presente investigación propone una serie de estrategias de mitigación de los efectos de la contaminación aérea exterior (ver XI. Recomendaciones), las cuales incluyen los siguientes aspectos: reforma del transporte, mejora del programa de vigilancia de la calidad del aire, el empoderamiento de la sociedad civil, la reducción de la exposición en la vida cotidiana y la promoción de la medicina preventiva y un estilo de vida saludable. Cada uno de estos aspectos incluye medidas que pueden aplicarse a corto, mediano o largo plazo y que se adecúan a nuestra realidad.

Si bien las medidas de control de la contaminación del aire establecidas hasta el momento representan un gran avance, se necesita una mayor evidencia de los efectos deletéreos de la misma para el desarrollo de nuevas iniciativas en el ámbito político que lleven a un control más estricto de la calidad del aire. Este estudio complementa la poca evidencia disponible hasta la fecha sobre la asociación que tendrían los contaminantes del aire de exteriores y la anemia y sienta además un precedente para futuras investigaciones en este campo.

El diseño e implementación de estrategias e intervenciones para reducir la anemia y su impacto en la población requiere una mejor comprensión de su naturaleza

multifactorial (156). Sólo así se podrá garantizar la toma de medidas eficaces para reducir su prevalencia a nivel regional y nacional.

IX. LIMITACIONES

1. No se incluyeron niños que acudieron a controles en establecimientos del Seguro Social (Essalud), ni en hospitales de las Fuerzas Armadas y la Policía, ni en clínicas privadas, los cuales representan el 34,6%, el 2,1% y el 7,7% de las atenciones médicas a niños menores de 15 años de la zona urbana de Lima para cada tipo de establecimiento de salud (155). Al no incluir en el estudio niños que acudían a clínicas privadas se excluyó a la población de clase media-alta y alta, quienes realizan sus controles en estas instituciones.
2. La presente investigación abarcó los distritos con estaciones de monitoreo ambiental de SENAMHI que contaban con la mejor data de contaminantes ambientales. No se pudo incluir más distritos debido a los vacíos que presentaba la base de datos proporcionada por el SENAMHI.
3. No se pudo reportar los componentes de $PM_{2.5}$, ya que no se han realizado estudios de especiación del material particulado fino de la ciudad de Lima.

X. CONCLUSIONES

1. Los resultados de este estudio de series de tiempo muestran que la exposición a mediano plazo a $PM_{2.5}$ y NO_2 estaría asociada a un aumento en los casos mensuales de anemia en niños de 6 a 59 meses que residen en las zonas de Lima Este y Lima Norte.
2. La asociación entre la exposición a $PM_{2.5}$ y los casos mensuales de anemia se vería atenuada al darse una exposición simultánea de este contaminante con NO_2 .
3. Las fuertes asociaciones entre $PM_{2.5}$ y NO_2 y anemia observadas a concentraciones por debajo de los estándares de calidad del aire de la OMS y el MINAM, particularmente para NO_2 , evidencian la urgencia de seguir generando evidencia científica que conduzca a una potencial actualización de estos estándares a fin de prevenir la anemia infantil.
4. Los hallazgos de otras investigaciones (5, 6, 26, 37) junto con los de ésta evidencian la importancia de considerar la exposición a $PM_{2.5}$ y NO_2 como un potencial factor de riesgo para la anemia, que requiere ser más estudiado.

XI. RECOMENDACIONES

1. Seguir generando evidencia científica sólida que confirme que los efectos deletéreos de PM_{2.5} y NO₂ sobre la salud se estarían dando a concentraciones que están por debajo de los estándares de calidad ambiental (ECAs), a fin de llevar a cabo una actualización de los mismos.
2. Desarrollar un plan de acción especialmente dirigido a la zona Lima Este, ya que desde hace años es la zona con los valores más elevados de PM_{2.5} y su población es posiblemente víctima del impacto de este contaminante. Este plan debería tener como objetivo la reducción de la contaminación del aire a mediano plazo, así como la prevención de los efectos deletéreos de ésta en la salud de las poblaciones más vulnerables. Lo mismo se podría aplicar al NO₂, aunque éste es un contaminante que requiere ser más estudiado.
3. Realizar estudios que permitan determinar una relación causal entre la exposición a PM_{2.5} y NO₂ y la anemia, por ejemplo un estudio de cohorte prospectivo que incluya más variables confusoras en el análisis, ya que este estudio sólo incluyó las variables que se encontraban disponibles en la base de datos proporcionada por el CENAN. Se debería tratar de incluir también a niños de clase media alta y alta, a fin de tener evidencia científica para esta población y poder comparar los estimadores por nivel socio-económico. Del mismo modo, sería recomendable incluir grupos poblacionales expuestos a un rango más amplio de PM_{2.5} y NO₂, para determinar posibles diferencias entre los grupos más y menos expuestos.

4. Incluir en las investigaciones recomendadas la medición de marcadores de inflamación y de parámetros bioquímicos del hierro (hierro sérico, transferrina y ferritina) para así dar mayor solidez a la hipótesis de la anemia por inflamación.
5. Desarrollar estudios de especiación del PM_{2.5} presente en la provincia de Lima, para así determinar en el futuro qué componente presente en este material particulado es el que estaría causando los efectos dañinos en la salud de la población.
6. Realizar investigaciones que ahonden en modelos multi-contaminante para determinar el verdadero riesgo asociado a la exposición a diferentes contaminantes ambientales en las zonas urbanas.
7. Replantear el enfoque de la prevención y la mitigación de la anemia en el Perú, enfocando las estrategias y las medidas a otras posibles causas de la anemia y no únicamente a la deficiencia de hierro.
8. Trabajar de manera urgente en la mejora del monitoreo de la calidad del aire, pues las mediciones presentan demasiados vacíos, especialmente para contaminantes distintos al material particulado. Esta mejora aseguraría no sólo un monitoreo adecuado, sino que permitiría abrir campo a nuevas investigaciones que puedan incluso incluir técnicas de interpolación espacial, para así ampliar el ámbito de estudio.

9. Desarrollar y difundir un plan concreto de estrategias para mitigar los efectos de la contaminación aérea exterior en la ciudad de Lima. A continuación se presentan una serie de propuestas que pueden ser implementadas a corto, mediano y largo plazo y de manera gradual.
 1. Reforma del transporte (157)
 - a. Promoción del uso de vehículos de menor o cero emisión.
 - b. Restricción del tránsito de camiones por zonas urbanas densas y con alta circulación de peatones.
 - c. Promoción del desplazamiento a pie y en bicicleta y del car-pooling.
 - d. Reordenamiento vehicular a fin de descongestionar ciertas arterias de la ciudad localizadas en zonas de alta densidad poblacional.
 2. Mejora del programa de vigilancia de la calidad del aire
 - a. Revisión de protocolos existentes.
 - b. Revisión y mantenimiento periódico de equipos.
 - c. Ampliación de la red de monitoreo, incorporando nuevas estaciones de medición.
 - d. Difusión periódica y actualizada de resultados en la página web del Ministerio de Salud y del SENAMHI.
 3. Empoderamiento de la sociedad civil (157)
 - a. Campañas de educación ambiental a la población, sobre todo en los colegios.
 - b. Campañas informativas sobre el estado de la calidad del aire en la propia comunidad o distrito que contribuyan a la toma de consciencia de la problemática.
 4. Reducción de la exposición en la vida cotidiana

- a. Evitar que los niños pasen largo tiempo al aire libre en las horas de mayor contaminación, por ejemplo en la hora pico.
 - b. Mantener cerradas las ventanas del domicilio o del salón de clases en las horas de mayor contaminación.
5. Medicina preventiva y estilo de vida saludable (157)
- a. Adherencia a los programas de control médico infantil.
 - b. Contribuir a un estilo de vida saludable que incluye una dieta sana y ejercicio frecuente.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. Geneva (CH). 2016. 121 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250141/9789241511353-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
2. World Health Organization (WHO). More than 90% of the world's children breathe toxic air every day. Newsroom [Internet]. 2018 Oct 29. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/29-10-2018-more-than-90-of-the-world's-children-breathe-toxic-air-every-day>.
3. World Health Organization (WHO). Regional Office for Europe & European Centre for Environment and Health. Effects of air pollution on children's health and development: a review of the evidence. Copenhagen (DK): WHO Regional Office for Europe, 2005. 185 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107652>.
4. Schwartz J. Air Pollution and Children's Health. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4 Suppl):1037-43.
5. Nikolić M, Nikić D, Stanković A. Effects of Air Pollution on Red Blood Cells in Children. *Pol J Environ Stud*. 2008;17(2):267-271.
6. Morales-Ancajima V, Tapia V, Vu B, Liu Y, Alarcón-Yaquetto D, 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* [Internet]. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6127845>.
7. Pinto JA, Kumar P, Alonso MF, Andreao WL, Pedruzzi R, dos Santos F y col. Traffic data in air quality modeling: a review of key variables, improvements in results, open problems and challenges in current research. *APR*. 2020; 11(3), 454–468. <https://doi.org/10.1016/j.apr.2019.11.018>.
8. 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* [Internet]. 2018; 35(2): 190–197. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3250>.
9. Wheida A, Nasser A, El Nazer M, Borbon A, Abdel Wihab M, Alfaro SC. Tackling the mortality from long-term exposure to outdoor air pollution in megacities: Lessons from the Greater Cairo case study. *Environ Res*. 2017;160:223–31.
10. World Health Organization (WHO), Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone,

Nitrogen Dioxide, and Sulfur Dioxide. Copenhagen (DK): WHO Regional Office for Europe, 2006. 486 p. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/107823>.

11. Perú, Congreso de la República. Decreto Supremo N° 003-2017-MINAM: Reglamento de Estándares nacionales de calidad ambiental del aire. Lima: Congreso de la República; 2017.
12. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Compendio Estadístico 2017 – Provincia de Lima. Lima (PE): INEI, 2017. 538 p.
13. Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA). Estudio de saturación Lima Metropolitana y Callao 2011. Lima (PE): DIGESA, 2012. 66 p.
14. IQ Air - Air Visual. 2019 World Air Quality Report. 2019. Disponible en: <https://www.airvisual.com/world-most-polluted-cities/world-air-quality-report-2019-en.pdf>.
15. Silva J, Rojas J, Norabuena M, Molina C, Toro R, Leiva-Guzmán M. Particulate matter levels in a South American megacity: the metropolitan area of Lima-Callao, Peru. *Environ Monit Assess*. 2017 Nov 13;189(12):635.
16. Perú, Ministerio del Ambiente (MINAM). Informe Nacional de la Calidad del Aire 2013-2014. Lima (PE): Ministerio del Ambiente, 2016.
17. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F y col. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: A systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013; 1:e16–e25.
18. World Health Organization. The global prevalence of anemia in 2011. Geneva (CH): WHO, 2015. 44 p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf;jsessionid=C5B4A67C183B0FA214F214DE0724D194?sequence=1
19. Román Y, Rodríguez Y, Gutiérrez E, Aparco JP, Sánchez-Gómez I, Fiestas F. Anemia en la población infantil del Perú: Aspectos claves para su afronte. Lima (PE): INS-UNAGESP, 2015.
20. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* [Internet]. 2001 Feb;131(2S-2):676S-688S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.676S>.
21. Nelson M. Anaemia in adolescent girls: effects on cognitive function and activity. *Proc Nutr Soc*. 1996; 55(1B):359-67.

22. Sen A, Kanani SJ. Deleterious functional impact of anemia on young adolescent school girls. *Indian Pediatr* [Internet]. 2006;43(3):219-26. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/mar2006/219.pdf>.
23. Stivelman JC. Benefits of anemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 3:29-35.
24. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) 2019 – Resultados preliminares al 50% de la muestra. Lima (PE): INEI, 2019. 151 p.
25. Velásquez-Hurtado JE, Rodríguez Y, Gonzáles M, Astete-Robilliard L, Loyola-Romaní J, Vigo WE, Rosas-Aguirre ÁM. Factors associated with anemia in children under three years of age in Perú: analysis of the Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, ENDES, 2007-2013. *Biomedica*. 2016 Jun 3;36(2):220-9.
26. Honda T, Pun VC, Manjourides J, Suh H. Anemia prevalence and hemoglobin levels are associated with long-term exposure to air pollution in an older population. *Environ Int* [Internet]. 2017 Apr;101:125-132. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.017>.
27. Posin C, Buckley RD, Clark K, Hackney JD, Jones MP, Patterson JV. Nitrogen dioxide inhalation and human blood biochemistry. *Arch Environ Health*. 1978 Nov-Dec;33(6):318-24.
28. Elbarbary M, Honda T, Morgan G, Guo Y, Guo Y, Kowal P, Negin J. Ambient Air Pollution Exposure Association with Anaemia Prevalence and Haemoglobin Levels in Chinese Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 5;17(9):3209. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093209>.
29. World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva (CH): World Health Organization, 2008. 146 p. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43942>.
30. Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, Corvalan C. Climate change and human health: impacts, vulnerability, and mitigation. *Lancet*. 2006;367(9528):2101–9.
31. Kim JJ. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics*. 2004;114(6):1699–707.
32. Landrigan PJ, Kimmel CA, Correa A, Eskenazi B. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2004;112(2):257–65.
33. Landrigan PJ, Rauh VA, Galvez MP. Environmental justice and the health of children. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(2):178–87.

34. Mishra V, Retherford RD. Does biofuel smoke contribute to anaemia and stunting in early childhood? *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007 Feb;36(1):117-29. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl234>.
35. Wang J, Cao H, Sun D, Qi Z, Guo C, Peng W y col. Associations between ambient air pollution and mortality from all causes, pneumonia, and congenital heart diseases among children aged under 5 years in Beijing, China: A population- based time series study. *Environ Res*. 2019 Jun 11;176:108531. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108531>.
36. Héroux ME, Anderson HR, Atkinson R, Brunekreef B, Cohen A, Forastiere F, Hurley F, Katsouyanni K, Krewski D, Krzyzanowski M, Künzli N, Mills I, Querol X, Ostro B, Walton H. Quantifying the health impacts of ambient air pollutants: recommendations of a WHO/Europe project. *Int J Public Health*. 2015 Jul;60(5):619-27. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0690-y>.
37. Poursafa P, Kelishadi R, Amini A, Amin MM, Lahijanzadeh M, Modaresi M. Association of air pollution and hematologic parameters in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Jul-Aug;87(4):350-6. <https://doi.org/10.2223/JPED.2115>.
38. 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]. Tesis de Licenciatura. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. 2019.
39. Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. for the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109: 2655–71.
40. Pope CA 3rd, Dockery DW. Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines that Connect, *Journal of the Air & Waste Management Association*. 2006; 56:6, 709-742. <https://doi.org/10.1080/10473289.2006.10464485>
41. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN y col. The lancet commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391:462-512.
42. The World Bank. Air pollution deaths cost global economy us\$225 billion. Who we are [Internet]. 2016 Setiembre 8. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2016/09/08/air-pollution-deaths-cost-global-economy-225-billion>
43. Poursafa P, Kelishadi R. What health professionals should know about the health effects of air pollution and climate change on children and pregnant mothers. *Iran J Nurs Midwifery Res* [Internet]. 2011 Summer;16(3):257-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249808/>.

44. Backes CH, Nelin T, Gorr MW, Wold LE. Early life exposure to air pollution: how bad is it? *Toxicol Lett.* 2013;216(1):47-53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.007>.
45. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter (Final Report, Dec 2009). EPA/600/R-08/139F. Washington, DC (USA): U.S. Environmental Protection Agency, 2009.
46. Sánchez Caraballo JM. Características fisicoquímicas de los gases y partículas contaminantes del aire. Su impacto en el asma. *Iatreia.* 2012; 25(4):369-379.
47. New Zealand, Ministry for the Environment. Nitrogen dioxide. Air pollutants [Internet]. 2018 Oct 18. Disponible en: <https://www.mfe.govt.nz/air/specific-air-pollutants/nitrogen-dioxide>.
48. Kleinman LI. Ozone process insights from field experiments, part II: Observation based analysis for ozone production. *Atmos. Environ.* 2000;34:2023-2033.
49. World Health Organization (WHO), Regional Office for Europe. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project. Bonn (DE). 2013. 309 p. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf?ua=1
50. Sundvor I, Castell Balaguer N, Viana M, et al. Road traffic's contribution to air quality in European cities—ETC/ACM technical paper 2012/14. Copenhagen: European Topic Centre for Air Pollution and Climate Change Mitigation, 2013.
51. Levy I, Mihele C, Lu G, Narayan J, Brook JR. Evaluating multipollutant exposure and urban air quality: pollutant interrelationships, neighborhood variability, and nitrogen dioxide as a proxy pollutant. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 65–72.
52. Comunidad Andina. Parque Vehicular en la Comunidad Andina 2004-2013. 2014. Disponible en: http://extranet.comunidadandina.org/eportal/contenidos/2454_8.pdf
53. Perú, Ministerio del Ambiente (MINAM). Estudio de desempeño ambiental (ESDA) 2003 – 2013. Lima (PE): Ministerio del Ambiente, 2015. 716 p.
54. Arellano Rojas, CS. Condiciones meteorológicas y niveles de contaminación en la región metropolitana de Lima, Perú (en Portugués). Tesis de Maestría. Instituto de Astronomía, Geofísica y Ciencias Atmosféricas, Universidad de São Paulo, São Paulo-Brasil. 2013
55. Sánchez-Ccoyllo, OR. y Ordóñez-Aquino, CG. Evaluación de la calidad del aire en Lima Metropolitana 2015. Lima (PE): SENAMHI, 2016.

56. Capel Molina, JM. 1999. Lima, un clima de desierto litoral. *Anales de Geografía de la Universidad Complutense*. 1999; 19: 25-45.
57. Lelieveld J, Haines A, Pozzer A. Age-dependent health risk from ambient air pollution: a modelling and data analysis of childhood in middle-income and low-income countries. *Lancet Planetary Health*. 2018;2(7):292-300. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30147-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30147-5).
58. Wang X, Kindziarski W, Kaul P. Air pollution and acute myocardial infarction hospital admission in Alberta, Canada: a three-step procedure case-crossover study. *PLoS One* 2015; 10: e0132769.
59. Su C, Breitner S, Schneider A, et al. Short-term effects of fine particulate air pollution on cardiovascular hospital emergency room visits: a time-series study in Beijing, China. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89: 641–57.
60. Weichenthal S, Lavigne E, Evans G, Pollitt K, Burnett RT. Ambient PM_{2.5} and risk of emergency room visits for myocardial infarction: impact of regional PM_{2.5} oxidative potential: a case-crossover study. *Environ Health* 2016; 15: 46.
61. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart* 2014; 100: 1093–98.
62. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 713–21.
63. Gardner B, Ling F, Hopke PK, et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study. *Part Fibre Toxicol* 2014; 11: 1.
64. Link MS, Dockery DW. Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 16–22.
65. Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst* 2009; 140: 5–136
66. Gold DR, Samet JM. Air pollution, climate, and heart disease. *Circulation* 2013; 128: e411–14.
67. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al, for the ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 83–93b.

68. Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology* 2014; 25: 368–78.
69. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2016;388: 696–704.
70. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease. *Lancet* 2016; 388: 1659–724.
71. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al, for the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14: 1262–63.
72. Burnett RT, Pope CA 3rd, Ezzati M, et al. An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 397–403.
73. Hamra GB, Guha N, Cohen A, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 906–11.
74. Chan SH, Van Hee VC, Bergen S, et al. Long-term air pollution exposure and blood pressure in the sister study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 951–58.
75. Franklin BA, Brook R, Pope CA 3rd. Air pollution and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40: 207–38.
76. Kaufman JD, Adar SD, Allen RW, et al. Prospective study of particulate air pollution exposures, subclinical atherosclerosis, and clinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Am J Epidemiol* 2012; 176: 825–37.
77. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the preventable burden of NCD. *Glob Heart* 2016;11: 393–97.
78. Claeys MJ, Rajagopalan S, Nawrot TS, Brook RD. Climate and environmental triggers of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; 38: 955–60.
79. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11

- European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 919–25.
80. Meo SA, Memon AN, Sheikh SA, et al. Effect of environmental air pollution on type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 123–28.
 81. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* 2016; 56: 94–106.
 82. Casanova R, Wang X, Reyes J, et al. A voxel-based morphometry study reveals local brain structural alterations associated with ambient fine particles in older women. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 495.
 83. Block ML, Elder A, Auten RL, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012; 33: 972–84.
 84. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 71–77.
 85. Chen H, Kwong JC, Copes R, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 389: 718–26.
 86. Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1022.
 87. Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, et al. Long-term PM_{2.5} exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2016;124: 23–29.
 88. Malley CS, Kuylenstierna JCI, Vallack HW, Henze DK, Blencowe H, Ashmore MR. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a global, regional and national assessment. *Environ Int* 2017; 101: 173–82.
 89. Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJK. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *PLoS One* 2014; 9: e113920.
 90. Smith KR, Bruce N, Balakrishnan K, et al, for the HAP CRA Risk Expert Group. Millions dead: how do we know and what does it mean? Methods used in the comparative risk assessment of household air pollution. *Annu Rev Public Health* 2014; 35: 185–206.

91. Van Vliet EDS, Asante K, Jack DW, et al. Personal exposures to fine particulate matter and black carbon in households cooking with biomass fuels in rural Ghana. *Environ Res* 2013; 127: 40–48.
92. Gao Y, Zhang Y, Kamijima M, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and the risk of childhood acute leukemia in Shanghai. *Environ Pollut* 2014; 187: 81–89.
93. Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ Res* 2014; 134: 198–204.
94. Shah PS, Balkhair T, for the Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int* 2011; 37: 498–516.
95. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health. *Epidemiology* 2004; 15: 36–45.
96. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen – Health Criteria. Durham, NC (USA): U.S. Environmental Protection Agency, 2016.
97. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2001. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
98. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. 3 de abril de 1998;47 (RR-3):1–30.
99. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr*. 2002 Dec;132(12):3680-6.
100. Little MP, Brocard P, Elliott P, Steer PJ. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):220-6.
101. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1747-50.
102. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, Hinojosa MDR, Yucra S, Zevallos A, Tapia V. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2018 Jan;93(1):E12-E16. <https://doi.org/10.1002/ajh.24932>.

103. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breymann C y col. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med.* 2018 Feb;28(1):22-39. <https://doi.org/10.1111/tme.12443>.
104. Gonzales GF, Olavegoya P, Vásquez-Velásquez C, Alarcón-Yaquetto D. Uso de hemoglobina (Hb) para definir anemia por deficiencia de hierro. *Rev Peru Investig Matern Perinat* 2018; 7(1):37-54. <https://doi.org/10.33421/inmp.2018108>.
105. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva (CH): WHO, 2011. 6 p. Disponible en: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob in_es.pdf.
106. Perú, Ministerio de Salud; Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud. Norma técnica de salud para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas. Lima, Ministerio de Salud. 1 ed; 2017. 40 p
107. Melku M, Alene KA, Terefe B, Enawgaw B, Biadgo B, Abebe M, Muchie KF, Kebede A, Melak T, Melku T. Anemia severity among children aged 6-59 months in Gondar town, Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *Ital J Pediatr.* 2018 Sep 3;44(1):107. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0547-0>.
108. Donato H, Cedola A, Rapetti MC, Buys MC, Gutiérrez M, Nucci RP, Rossi N, Schwartzman G. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2009 Aug;107(4):353-61. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752009000400015>.
109. Canada, Guidelines & Protocols Advisory Committee. Iron Deficiency - Investigation and Management. British Columbia (CA): Guidelines & Protocols Advisory Committee, 2010.
110. Zavaleta N. Anemia infantil: retos y oportunidades al 2021. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(4):588-89. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3281>
111. Vallée L. Iron and Neurodevelopment. *Arch Pediatr.* 2017 May;24(5S):5S18-5S22. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)24005-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)24005-6).
112. Zavaleta N, Astete-Robilliard L. Effect of anemia on child development: long-term consequences. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017 Oct-Dec;34(4):716-722. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3251>.
113. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-

- income countries. *Lancet* [Internet]. 2011 Dec 17;378(9809):2123-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62304-5).
114. Alcázar L. Impacto Económico de la anemia en el Perú [Internet]. Lima: GRADE, Acción contra el Hambre. 2012. Disponible en: http://www.grade.org.pe/upload/publicaciones/archivo/download/pubs/LIBROGRADE_ANEMIA.pdf.
115. Gonzales GF, Vásquez-Velásquez C, Alarcón-Yaquetto DE. Anemia en niños menores de cinco años. ¿Estamos usando el criterio diagnóstico correcto? *Rev Soc Peru Med Interna*. 2018;31(2):92-103.
116. Cervera Bravo A. Anemia de la inflamación/infección. *An Pediatr Contin*. 2012;10:273-81.
117. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 August; 28(4): 671–681. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.005>.
118. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
119. Wirth JP, Rajabov T, Petry N, Woodruff BA, Shafique NB, Mustafa R, y col. Micronutrient Deficiencies, Over- and Undernutrition, and Their Contribution to Anemia in Azerbaijani Preschool Children and Non-Pregnant Women of Reproductive Age. *Nutrients*. 2018 Oct 11;10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101483>.
120. Quay JL, Reed W, Samet J, Devlin RB. Air pollution particles induce IL-6 gene expression in human airway epithelial cells via NF- κ B activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998 Jul;19(1):98-106.
121. Langer AL y Ginzburg YZ. Role of hepcidin-ferro-portin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodial Int*. 2017 Jun;21 Suppl 1:S37-S46. <https://doi.org/10.1111/hdi.12543>.
122. Bárány P. Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Feb;16(2):224-7.
123. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A y col. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1068-1078. <https://doi.org/10.1002/ajh.24820>.
124. Calderón-Garcidueñas L, Villarreal-Calderon R, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Gutiérrez-Castrellón P, Torres-Jardón R, y col. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhal Toxicol*. 2008;20:499–506.

125. Mirowsky JE, Peltier RE, Lippmann M, Thurston G, Chen LC, Neas L, y col. Repeated measures of inflammation, blood pressure, and heart rate variability associated with traffic exposures in healthy adults. *Environ Health*. 2015 Aug 15;14:66. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0049-0>.
126. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 370 – 376.
127. Zeka A, Sullivan JR, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease. *Int J Epidemiol*. 2006;35:1347–1354.
128. Pope CA 3rd, Hansen ML, Long RW, Nielsen KR, Eatough NL, Wilson WE, Eatough DJ. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect*. 2004 Mar;112(3):339-45.
129. R ckerl R, Ibald-Mulli A, Koenig W, Schneider A, Woelke G, Cyrus J y col. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:432– 441.
130. Panasevich S, Leander K, Rosenlund M, et al. Associations of long- and short-term air pollution exposure with markers of inflammation and coagulation in a population sample. *Occup Environ Med* 2009; 66: 747– 753.
131. Rich DQ, Kipen HM, Huang W, et al. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA* 2012; 307: 2068–2078.
132. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, et al. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000; 57: 818–822.
133. Rudez G, Janssen NA, Kilinc E, et al. Effects of ambient air pollution on hemostasis and inflammation. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 995– 1001.
134. Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Agust  A, de Batlle J, Benet M, Beelen R, y col. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients. *Eur Respir J*. 2014 Sep;44(3):603-13. doi: 10.1183/09031936.00168813.
135. Chen SY, Chan CC, Su TC. Particulate and gaseous pollutants on inflammation, thrombosis, and autonomic imbalance in subjects at risk for

- cardiovascular disease. *Environ Pollut.* 2017 Apr;223:403-408. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.037
136. Brook RD, Urch B, Dvonch JT, Bard RL, Speck M, Keeler G y col. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension.* 2009;54:659 – 667.
137. Gong H, Linn WS, Terrell SL, Anderson KR, Clark KW, Sioutas C, Cascio WE y col. Exposures of elderly volunteers with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to concentrated ambient fine particulate pollution. *Inhal Toxicol.* 2004;16:731–744.
138. Hoffmann B, Moebus S, Dragano N, Stang A, Möhlenkamp S, Schmermund A y col. Chronic residential exposure to particulate matter air pollution and systemic inflammatory markers. *Environ Health Perspect.* 2009;117:1302–1308.
139. Hennig F, Fuks K, Moebus S, Weinmayr G, Memmesheimer M, Jakobs H y col. Association between Source-Specific Particulate Matter Air Pollution and hs-CRP: Local Traffic and Industrial Emissions. *Environ Health Perspect.* 2014 Jul; 122(7): 703–710. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307081>
140. Chen JC, Schwartz J. Metabolic syndrome and inflammatory responses to long-term particulate air pollutants. *Environ Health Perspect.* 2008; 116:612– 617.
141. Cartwright GE, Lee GR. The anaemia of chronic disorders. *Br J Haematol.* 1971; 21(2):147–152.
142. Freireich EJ, Ross JF, Bayles TB, Emerson CP, Finch SC. Radioactive iron metabolism and erythrocyte survival studies of the mechanism of the anemia associated with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1957; 36(7):1043–1058.
143. Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI). Datos hidrometeorológicos en Lima. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.senamhi.gob.pe/main.php?dp=lima&p=estaciones>.
144. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Mapa de Pobreza Provincial y Distrital. El Enfoque de La Pobreza Monetaria. Lima, Peru: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2009.
145. Coull BA, Bobb JF, Wellenius GA, Kioumourtzoglou MA, Mittleman MA, Koutrakis P, Godleski JJ. Statistical Learning Methods for the Effects of Multiple Air Pollution Constituents. *Res Rep Health Eff Inst.* 2015 Jun;(183 Pt 1-2):5-50.

146. Frey C, Hubbell B. A Risk-based Assessment And Management Framework For Multipollutant Air Quality. *Proc Air Waste Manage Assoc Meet.* 2009 Jun; 2(102): 1068–1080.
147. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1823(9):1434– 1443.
148. Rodriguez R, Jung CL, Gabayan V, Deng JC, Ganz T, Nemeth E, Bulut Y. Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on Interleukin-6. *Infect Immun.* 2014 Feb;82(2):745-52. <https://doi.org/10.1128/IAI.00983-13>
149. Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res.* 2014 Jan;75(1-2):176-83. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.187>.
150. Libregts SF, Gutierrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van IW, et al. Chronic IFN-gamma production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood.* 2011; 118(9):2578–2588.
151. Richardson CL, Delehanty LL, Bullock GC, Rival CM, Tung KS, Kimpel DL, et al. Isocitrate ameliorates anemia by suppressing the erythroid iron restriction response. *J Clin Invest.* 2013; 123(8):3614–3623.
152. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019;381:1148-57. DOI: 10.1056/NEJMra1804281
153. Tapia V, Steenland K, Sarnat SE, Vu B, Liu Y, Sánchez-Ccoyllo O y col. Time-series analysis of ambient PM_{2.5} and cardiorespiratory emergency room visits in Lima, Peru during 2010-2016. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019 Nov 19. <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0189-3>.
154. Davila Cordova JE, Tapia Aguirre V, Vasquez Apestegui V, Ordoñez Ibarguen L, Vu BN, Steenland K, Gonzales GF. Association of PM_{2.5} concentration with health center outpatient visits for respiratory diseases of children under 5 years old in Lima, Peru. *Environ Health.* 2020 Jan 15;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-0564-5>.
155. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Resultados definitivos de los Censos Nacionales 2017 – Provincia de Lima. Lima (PE): INEI, 2018. (1):1101 p.
156. Osorio MM. Determinant factors of anemia in children. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:269-78
157. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 23;72(17):2054-2070. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.099>.

XIII. ANEXOS

13.1 Ubicación de las 5 estaciones del SENAMHI incluidas en el estudio

Tabla 1. Ubicación de las estaciones del SENAMHI

No.	Estación / Ubicación
1	Ate: Municipalidad, Carretera Central km 7.5
2	Santa Anita: Municipalidad, Av. Los Eucaliptos
3	San Martín de Porres: Parque Ecológico Municipal, Calle Stiglich
4	Carabaylo: Piscina Municipal, Av. Micaela Bastidas cuadra 4
5	Puente Piedra: Municipalidad, Calle 9 de Junio N° 100

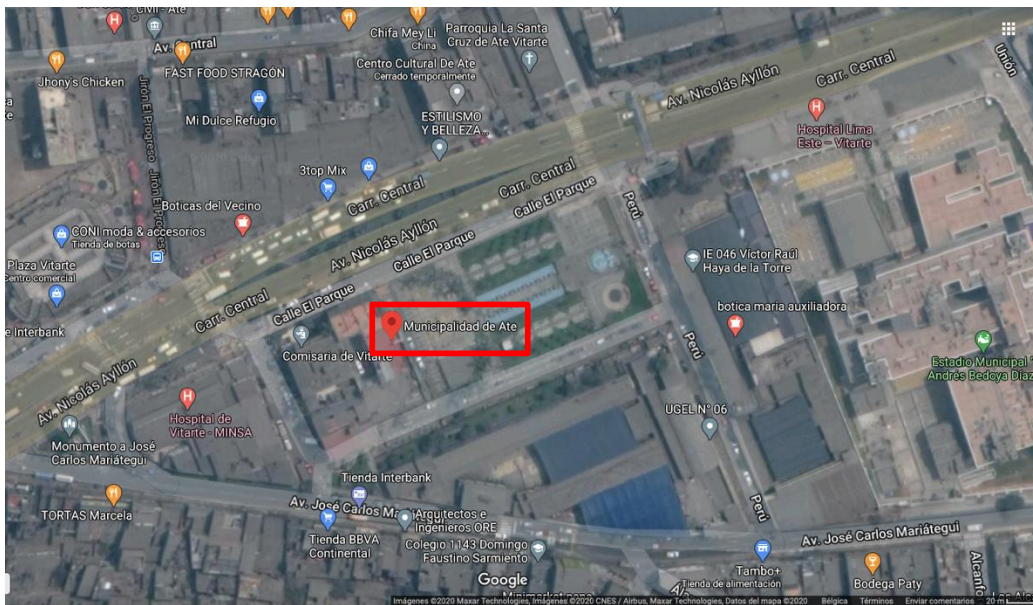


Imagen 1: Ubicación de la estación de monitoreo en el distrito de Ate



Imagen 2: Ubicación de la estación de monitoreo en el distrito de Santa Anita

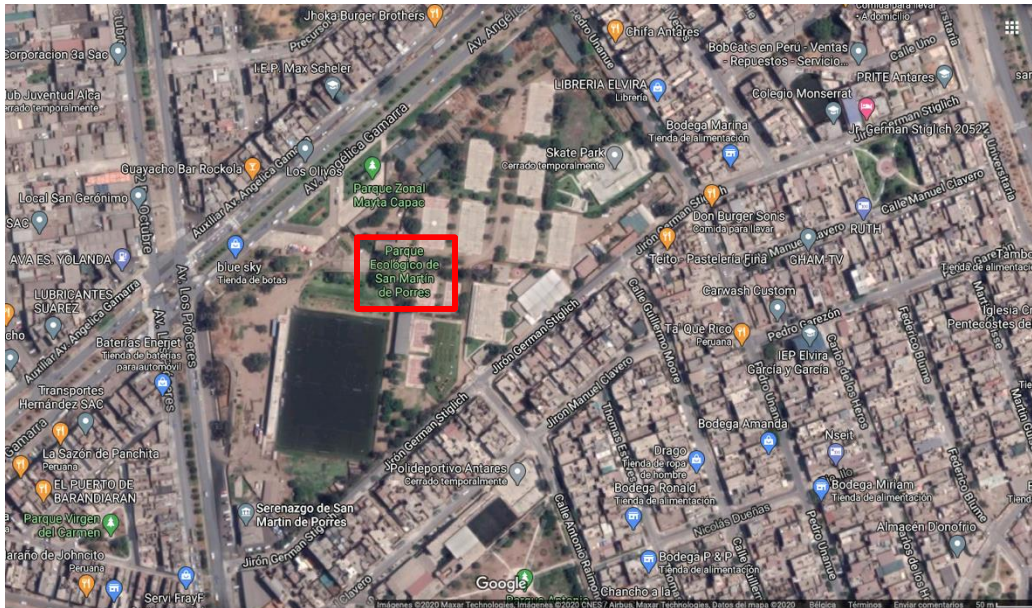


Imagen 3: Ubicación de la estación de monitoreo en el distrito de San Martín de Porres



Imagen 4: Ubicación de la estación de monitoreo en el distrito de Carabayillo



Imagen 5: Ubicación de la estación de monitoreo en el distrito de Puente Piedra

13.2

Tabla 2. Método utilizado para las mediciones de NO₂ y PM_{2.5}

No.	Medición de NO ₂		Medición de PM _{2.5}	
	Marca de equipo	Principio de funcionamiento	Marca de equipo	Principio de funcionamiento
1	Teledyne 300E	Fluorescencia UV	Thermo Beta 5014i	Atenuación de rayos beta
2	Teledyne 300E	Fluorescencia UV	Thermo Beta 5014i	Atenuación de rayos beta
3	Teledyne 200T	Quimioluminiscencia	Thermo Beta 5014i	Atenuación de rayos beta
4	Teledyne 200T	Quimioluminiscencia	Thermo Beta 5014i	Atenuación de rayos beta
5	Teledyne 200T	Quimioluminiscencia	Thermo Beta 5014i	Atenuación de rayos beta

13.3

Tabla 3. Índice de pobreza por distrito

Distrito	Índice de pobreza
Ate	15.55
Carabayllo	23.16
Puente Piedra	28.3
San Martín de Porres	10.48
Santa Anita	11.04

13.4 Bases de datos utilizadas en la presente investigación

Tanto la base de datos del SIEN como la base de datos del SENAMHI fueron proporcionadas a la Universidad Peruana Cayetano Heredia luego de haberse realizado la solicitud por escrito a ambas instituciones.

En caso se desee tener acceso a cualquiera de estas bases, por favor contactarse con el personal del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción (Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas, Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID), Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia).

13.5 Comandos del programa STATA utilizados en el análisis estadístico

Cálculo de medias, medianas, P₂₅, P₇₅:

- summarize var

Prueba de normalidad para las variables continuas (Test Shapiro Wilk):

- swilk variable

Correlaciones:

- spearman var1 var2 (sin distribución normal)
- pcorr var1 var2 (distribución normal)

Modelo:

- glm vardep varind, family(poisson) link(log)

Generación de residuales estandarizados:

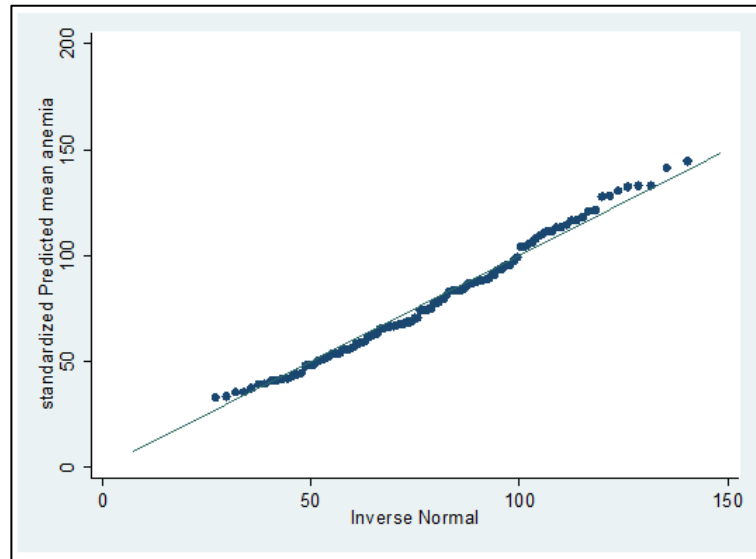
- predict var1, opt (valores predichos, residuales)

Gráfica de residuales:

- qnorm var1 var2
- scatter var1 var2

13.6 Bondad de ajuste del modelo estadístico

13.6.1 Distribución de los residuales



Se observó que la gráfica cumplió el supuesto de normalidad ($p= 0.071$).

13.6.2 Gráfica de dispersión de los residuales

