

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Facultad de Ciencias y Filosofía

“Alberto Cazorla Talleri”



Asociación entre la suplementación preventiva de hierro con la presencia de diarrea en niños peruanos de 6 – 59 meses: Análisis de la base de datos de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDES, Perú), años 2009 – 2017

Valeria Janice Valverde Bruffau

Tesis para optar el título profesional de
Licenciado en Biología

Asesor: Gustavo Francisco Gonzales Rengifo

Lima, Perú

2020

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Denisse y Jean Carlo, por su amor y apoyo incondicional; ustedes son y serán el motor y motivo para cumplir mis metas. De igual manera, a mi maestro, el Dr. Gustavo F. Gonzales, por creer en mi potencial y animarme constantemente a concluir este proyecto, no hubiera sido posible sin usted. También a mi hermana, Micaela, por apoyarme en mis madrugadas de estudio y siempre tener una sonrisa. Por último, agradecer a mis profesores y compañeros del laboratorio de Endocrinología y Reproducción por sus comentarios para la mejora de mi tesis.

CONTENIDO

1.	RESUMEN	4
2.	INTRODUCCIÓN	6
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	10
3.1.	Planteamiento del problema	10
3.2.	Justificación del estudio	10
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	12
4.1.	Pregunta de investigación	12
4.2.	Hipótesis	12
4.3.	Objetivos	12
4.3.1.	Objetivo general	12
4.3.2.	Objetivos específicos	12
5.	MATERIALES Y METODOS	13
5.1.	Materiales	13
5.1.1.	Diseño de estudio	13
5.1.2.	Descripción de la encuesta ENDES	13
5.1.3.	Tamaño de muestra	13
5.1.4.	VARIABLES A UTILIZAR	14
5.1.5.	Descripción de las variables	14
5.2.	Métodos	17
5.2.1.	Criterios de inclusión	17
5.2.2.	Criterios de exclusión	17
5.2.3.	Aspectos éticos	17
5.2.4.	Diagrama para selección de la muestra de estudio	18
5.2.5.	Análisis estadístico	18
6.	RESULTADOS	20
7.	DISCUSIÓN	28
8.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	37
8.1.	Limitaciones	37
8.2.	Fortalezas	37
9.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
10.	REFERENCIAS	39
11.	ANEXOS	50

1. RESUMEN

Antecedentes: La anemia es un problema de salud pública severo según la clasificación de la OMS cuando el porcentaje de anémicos es igual o superior al 40%. En 2019, en el Perú se observó que 40.1% de niños son anémicos; siendo esto una preocupación ya que, a pesar del esfuerzo del estado por disminuir la cifra, desde el año 2011 está se encuentra estancada. El tratamiento que se aplica para enfrentar la anemia es la suplementación de hierro. Si bien el hierro es indispensable para el organismo, cuando se encuentra en exceso puede producir una respuesta adversa, como inflamación del intestino y con ello favorecer la proliferación de agentes patógenos, desencadenando en cuadros de diarrea.

Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo principal determinar la asociación entre diarrea y suplementación de hierro en niños con y sin anemia, controlando con diferentes variables sociodemográficas. **Material y métodos:** Se analizó la base de datos ENDES 2009 – 2017, que utiliza un diseño muestral complejo. Las muestras fueron ponderadas. Se realizaron análisis estadístico bivariado y multivariado ajustado por edad, sexo, región geográfica, tenencia de agua y desagüe, ruralidad. Los resultados se presentan como razón de prevalencia. **Resultados:** Los resultados muestran que la suplementación de hierro en niños no anémicos, a los 12 meses de exposición, aumentan el riesgo de presentar diarreas ($p= 0.027$); mientras que, el contar con los servicios de agua potable y desagüe reducía el riesgo en casi 15% ($p<0.05$). **Conclusiones:** La suplementación preventiva de hierro estaría provocando un incremento en el porcentaje de niños que desarrollan episodios de diarrea.

Palabras clave: anemia, diarrea, suplemento de hierro, agua potable, desagüe

ABSTRACT

Background: Anemia is a severe public health problem according to the WHO classification when the percentage of anemic is equal to or greater than 40%. In 2019, in Peru 40.1% of children are executed are anemic. This being a concern since, despite the state's effort to reduce the percent, since 2011 it has been stagnant. The treatment applied to deal with anemia is iron supplementation. Although iron is essential for the body, when it is in excess it can produce an adverse response, such as inflammation of the intestine and thus favor the proliferation of pathogens, inducing diarrhea.

Objective: The main objective of the present study was to determine the association between diarrhea and iron supplementation in children with and without anemia, controlling for different sociodemographic. **Material and methods:** The DHS 2009 – 2017 database, which uses a complex sample design, was analyzed. The samples were weighted. Bivariate and multivariate statistical analyses adjusted by age, sex, geographical region, water and drainage tenure, rurality were carried out. The results are presented as a reason for prevalence. **Results:** Data show that iron supplementation in non-anemic children, at 12 months of exposure, increases the risk of diarrhea (p. 0.027); while drinking water and drainage services reduced the risk by almost 15% (p<0.05). **Conclusions:** Preventive iron supplementation would be causing an increase in the percentage of children who develop episodes of diarrhea.

Keywords: anemia, diarrhea, iron supplement, drinking water, sewage

2. INTRODUCCIÓN

La anemia es una condición que afecta al 27% de la población mundial (**Kassebaum, 2016**). Según informes del 2015, de un estudio realizado en año 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó, que la anemia afecta a 800 millones de mujeres y niños, correspondiéndole a las mujeres en edad reproductiva un 29.4%, a las embarazadas 38.2% y a los niños un 42.6% (**OMS, 2015**).

La anemia está definida como la condición en que el recuento de glóbulos rojos es más bajo de lo normal o, cuando estos no contienen suficiente hemoglobina para el transporte de oxígeno a los tejidos (**OMS, 2001**). Para niños de 6 - 59 meses, la OMS considera el diagnóstico de anemia cuando la concentración de hemoglobina (hb) es menor a 11.0 gramos por decilitro (g/dL)

La anemia tiene diferentes causas. La OMS afirma que la deficiencia de hierro es la principal causa de anemia a nivel mundial (**OMS, 2020**); sin embargo, estudios recientes demuestran que la fracción de anemia atribuible a deficiencia de hierro representan cifras menores a los estimados por OMS (**Petry y col.,2016; Choque y col.,2019**). La segunda causa más importante de anemia es la de origen inflamatorio. La OMS estima que se presenta en 42% de los casos, aunque esta cifra puede variar entre poblaciones.

Entre las otras causas de anemia se encuentran las hemoglobinopatías hereditarias, como la anemia de células falciformes y la talasemia. También se produce por hemorragias, enfermedades crónicas (enfermedad renal crónica, cáncer, etc.), deficiencia de nutrientes (vitamina B12, vitamina A, ácido fólico) (**SAH, 2019**).

La anemia en el Perú es un problema de salud pública severo. Esto se concluye según parámetros establecidos por la OMS, calificando su significancia en salud pública como severa cuando el porcentaje de anémicos es igual o superior al 40% (**OMS, 2011**) (**Anexo 1**). La cifra en el Perú para el año 2019 es de 40.1% de niños anémicos (**INEI, 2019**).

Usando el punto de corte que sugiere la OMS para definir anemia infantil ($hb < 11$ g/dL), para el año 2005, la cifra de niños anémicos en el Perú fue de 56.8%; porcentaje que se redujo en casi 17 puntos (41.6%) para el año 2011 (**MIDIS, 2018**). Sin embargo, a partir de entonces, las cifras no continuaron disminuyendo; por el contrario, para el 2016 la

prevalencia aumentó en 2 puntos porcentuales, aproximadamente, respecto al valor del año 2011 (**MIDIS, 2018**). En 2019, departamentos como Puno y Cusco aumentaron las prevalencias de anemia observados en 2018, a pesar de una intensa campaña del estado para reducir la anemia (**INEI, 2020**).

En efecto, este incremento coincide con la implementación en los programas de intervención contra la anemia y, en una mayor adherencia al consumo del suplemento de hierro; ello basado en los decretos de diferentes normativas, como la ley N° 27657 que lleva como nombre “*Reducción de la morbimortalidad infantil*” (**MINSA, 2011**).

Esta noma tenía como objetivo prevenir o continuar disminuyendo los índices de anemia con el plan de trabajo de dar suplementación obligatoria con hierro desde los 4 meses de edad, iniciando con gotas de sulfato ferroso y, de manera progresiva incluir otras presentaciones como los multimicronutrientes o pastillas a niños tanto con diagnóstico de anemia (terapéutico) como en aquellos sin anemia (preventivo) (**MINSA, 2011**).

En 2006, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud (INS) determinó que el 12,7% de niños de 24 a 59 meses tenían anemia; de este total solo el 39% de los casos era anemia ferropénica (**INS, 2005**). Estas cifras sugieren que el origen de la anemia en un grupo considerable de niños es diferente al que todos suponen, la falta de hierro en la dieta, y por lo tanto la estrategia debe ser mejorada basado en estos resultados (**Gonzales y col, 2015**).

En nuestro país, se suplementa con hierro como medida preventiva a niños que no son anémicos y, si bien el hierro es un elemento indispensable para las diferentes actividades y procesos metabólicos, su suplementación sería eficaz si la causa de la anemia fuera exclusivamente por una deficiencia en los niveles de hierro (ferropenia).

El hierro que no es ingresado al enterocito duodenal, o que es eliminado de la descamación de las células entéricas pasa al intestino grueso generando una sobrecarga de hierro. Contrario a lo que se cree, su exceso puede llegar a ser tóxico para la salud (sobrecarga). Así, se ha demostrado que el exceso de hierro en la dieta al no ingresar al organismo va hacia el colon donde puede actuar sobre la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias patógenas y disminuyendo la población de bacterias comensales, lo que produce cuadros de inflamación, exacerbando patologías como parasitosis o anemia

inflamatoria (**Paganini y col., 2019**). Esto es debido que para su crecimiento las bacterias comensales no utilizan hierro, a diferencia de las bacterias patógenas que si lo requieren. Así, se ha demostrado que el contenido de hierro en la dieta guarda relación con la cantidad de enterobacterias y *Lactobacillus* en el intestino del ratón (**Tompkins y col., 2001**).

Posteriormente, se ha demostrado que el exceso de este mineral en niños que no son anémicos, o son anémicos por causas diferentes a la deficiencia de hierro pueden resultar en una exposición excesiva y prolongada de este metal en el colon donde son utilizados por bacterias enteropatógenas, que a su vez van a modificar la razón de bacterias patógenas/comensales, generando una inflamación local que se puede traducir en un aumento en la frecuencia de diarreas (**Das y col., 2019**).

Esta inflamación local puede conllevar a una inflamación sistémica que elevará los niveles de hepcidina sérica (hormona responsable de la disponibilidad de hierro en el organismo). Este incremento en los niveles de hepcidina traerá consigo una caída en la disponibilidad de hierro en los tejidos para las actividades celulares del organismo incluyendo a la eritropoyesis, dando la falsa idea de que el hierro es deficiente (**Paganini y col., 2017**).

Con esto se produce una anemia de tipo inflamatoria, la cual no va a responder a la intervención con suplementación con hierro. Por el contrario, continuaría afectando al infante dado que el metal no se absorbe y el exceso de hierro en el colon favorecería una mayor actividad inflamatoria (**Jaeggi y col., 2015**).

En la mayoría de países, la intervención contra la anemia se basa en la suplementación con hierro y/o fortificación de alimentos con hierro (**Larson y col., 2019**), sin antes tener un diagnóstico exacto de la causa. El método estándar para detectar anemia es realizar un tamizaje simple de los niveles de hemoglobina (Hb) en sangre, lo que no basta para determinar cuál es la causa de la anemia. El completar el examen con una prueba coprológica ayudaría a descartar que la causa sea una parasitosis (**Jonker y col., 2012**).

La inadecuada suplementación, en niños que no lo necesitan, aumentará las cifras de anemia o las actuales continuarán iguales, a pesar de los esfuerzos por reducirlas.

En niños, la microbiota se encuentra en formación y la exposición continua al hierro, a nivel intestinal, puede afectar la relación entre bacterias comensales y bacterias enteropatógenas, aumentando la proliferación de estas últimas provocando episodios de diarrea (**Jain y col., 2017**) o favoreciendo la supervivencia de parásitos, si el niño se encuentra infestado.

Un estudio en Bolivia muestra que luego de 18 años de intervención, la prevalencia de anemia no solo no ha bajado, sino que se ha incrementado en la población. Igualmente, un factor asociado a la anemia en dicha población es la presencia de diarrea (**Cordero y col, 2019**).

Por lo expuesto, en base a estadística descriptiva y a análisis de asociación, mediante modelos bivariados y multivariados se determinará si la suplementación de hierro en la población de niños no anémicos y anémicos de 6 a 59 meses, se asocia con la presencia de diarreas; controlando las siguientes variables: edad, sexo, región geográfica, zona rural o urbana, acceso a agua potable, acceso a desagüe, etc.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3.1. Planteamiento del problema

La anemia en el Perú afecta a un 43.6% de niños en edad pre-escolar entre 6 y 35 meses, según se reportan en las cifras del Ministerio de Salud. Las poblaciones de la zona rural, las que habita en zonas de altura y aquellas de la región amazónica constituyen los sectores más vulnerables. Ante esta problemática, el estado ha implementado diversos programas de suplementación con hierro a niños anémicos y no anémicos con la finalidad de tratar y prevenir la anemia, respectivamente.

En el Perú, cerca de 7 millones de peruanos (22.3%) no cuenta con el servicio de agua potable; mientras que, otros 11 millones (25.3%) no disponen de alcantarillado (desagüe) (INEI, 2019). Por lo que, las condiciones de salubridad vuelven más propensos a los niños a inflamación por endoparásitos, como *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Balantidium coli*, entre otros (Silva y col., 2017).

En este caso, el tratamiento contra la anemia puede requerir de esquemas más complejos, como antihelmínticos previos, para la eliminación del parásito. Sin embargo; la intervención actual es única y exclusivamente la administración oral de hierro sólo o en combinación con otros micronutrientes (ácido ascórbico, vitamina A, zinc, y ácido fólico) lo que favorecería la proliferación de enteropatógenos, por el exceso de hierro en el colon, resultando en un aumento de los niños con episodios de diarreas.

3.2. Justificación del estudio

La inflamación intestinal por exceso de hierro, junto a la falta de agua potable y desagüe, son condiciones idóneas para la aparición de diarreas, debido a una mayor proliferación de enteropatógenos. La necesidad de identificar las causas de la persistencia de la anemia y evaluar factores de riesgo que pueden explicar la ausencia de respuesta al tratamiento son el motivo para el desarrollo del estudio. Por ello, la presente tesis tiene como objetivo conocer si la suplementación con hierro en niños no anémicos y anémicos entre 6 y 59 meses de edad, residentes en las diferentes regiones del Perú, se asocia a una mayor prevalencia de diarreas.

Para ello, se analizará la base de datos de ENDES que tiene cobertura nacional y es representativa para población urbana y rural, para las tres regiones geográficas del Perú.

Así, el presente trabajo de investigación ha sido diseñado para evaluar a través de un análisis secundario de base de datos la asociación entre la presencia de diarrea en niños anémicos y no anémicos y la suplementación de hierro, en ausencia de agua potable y desagüe. Y en niños que, si cuentan con el servicio de agua potable y desagüe, que recibieron suplemento de hierro a través de diferentes presentaciones (jarabe, gotas, chispitas, entre otras).

El grupo de niños evaluado es de 6 a 59 meses de edad residentes en las 25 regiones del Perú y que tuvieron un diagnóstico de anemia negativo o positivo. Para este último, se definió como anemia cuando la concentración de hemoglobina es menor a 11g/dL.

La idea del estudio es tener una visión más real y actual, sobre la proporción de niños no anémicos y anémicos que han sido expuestos a suplementación con hierro y si ello se asocia a la presentación de diarrea.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Pregunta de investigación

¿La suplementación de hierro se encuentra asociada con los episodios de diarrea en niños no anémicos y anémicos de 6 – 59 meses de edad?

4.2. Hipótesis

Los niños no anémicos de 6 – 59 meses que reciben suplementación de hierro presentarán en mayor porcentaje episodios de diarrea que aquellos que no reciben suplemento de hierro; en tanto los niños anémicos no presentarían esta asociación.

4.3. Objetivos

4.3.1. Objetivo general

Determinar el porcentaje de niños no anémicos y anémicos que presentan episodios de diarrea y que reciben suplemento de hierro comparado con niños que no lo reciben

4.3.2. Objetivos específicos

- Determinar factores de riesgo que incrementan el porcentaje de niños no anémicos con episodios de diarrea, asociado a la suplementación con hierro.
- Determinar factores de riesgo que incrementan el porcentaje de niños anémicos con episodios de diarrea, asociado a la suplementación con hierro.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1. Materiales

5.1.1. Diseño de estudio

El estudio fue analítico – observacional de diseño transversal, basado en el análisis secundario de datos. Se usó la base de datos que se encuentra en la página de “Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES)” obtenidos anualmente desde 2009 al 2017.

5.1.2. Descripción de la encuesta ENDES

La base de datos que se empleó procede de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). Se analizó el recopilado de los años 2009 – 2017. Esta encuesta usa un diseño muestral complejo estratificado y por conglomerados polietápicos. El muestreo es aleatorizado.

La encuesta es realizada cada año por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), y recolecta información acerca de la salud reproductiva, materna e infantil; también brinda información sobre prevalencia de uso de métodos anticonceptivos, atención en el embarazo y parto; inmunizaciones; prevalencia de ciertas enfermedades en la población infantil; peso y talla de niños menores de cinco años y sus madres; peso y talla para mujeres embarazadas, con o sin niños menores de cinco años; adicionalmente, proporciona información sobre el conocimiento de las mujeres sobre la formas de prevenir el SIDA y violencia intrafamiliar.

Una vivienda que es evaluada en un año no es seleccionada en los siguientes años, por lo que no hay riesgo de muestras repetidas.

5.1.3. Tamaño de muestra

El proyecto tiene como unidad de análisis niños y niñas de 6 a 59 meses de edad. La base de ENDES, inicialmente tenía una población acumulada de 130,817 infantes de entre 0 – 59 meses, teniendo 66,706 varones y 64,111 mujeres. Luego de aplicar los criterios de exclusión y realizar la limpieza de la base de datos, el total de niños fue de 114,102 (ver Flujograma).

5.1.4. Variables a utilizar

Variables	
- Código de Identificación	- Edad
- Nivel de hemoglobina	- Nivel de anemia clasificado por hemoglobina
- Suplementación de hierro en los últimos 7 días	- Suplementación de hierro en los últimos 12 meses
- Sexo	- Vacuna contra Rotavirus
- Dificultad para respirar en los últimos 7 días	- Tos en los últimos 7 días
- Servicio de Alcantarillado (desagüe)	- Servicio de Agua Potable
- Lugar de residencia	- Región geográfica
- Diarrea recientemente	- Mayor nivel de educación de la madre
- Altitud	-

5.1.5. Descripción de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición operacional de la variable	Escala de medición
Código de identificación	- Independiente - Cuantitativa	El infante posee un código único que permite identificarlo en la base y garantizar su anonimidad	- Continua - De razón
Edad	- Independiente - Cuantitativa	Edad del infante en meses 6 - 59	- Continua - De razón
Sexo	- Independiente - Cualitativa	Género del infante - Femenino (0) - Masculino (1)	- Nominal - Dicotómica

Nivel de hemoglobina	- Independiente - Cuantitativa	Concentración de hemoglobina en sangre (g/dL) sin corrección por altura	- Continua - De razón
Suplementación de hierro en los últimos 7 días	- Independiente - Cualitativa	El infante recibió suplementación de hierro en los últimos 7 días - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Suplementación de hierro en los últimos 12 meses	- Independiente - Cualitativa	El infante recibió suplementación de hierro en los últimos 12 meses - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Vacuna contra Rotavirus	- Independiente - Cualitativa	Al infante se le aplicó la vacuna contra rotavirus (primera y segunda dosis) - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Dificultad para respirar en los últimos 7 días	- Independiente - Cualitativa	El infante presentó problemas para respirar en la última semana - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Tos en los últimos 7 días	- Independiente - Cualitativa	El infante presentó tos en la última semana - No (0)	- Nominal - Dicotómica

		- Si (1)	
Nivel de anemia clasificado por hemoglobina según OMS	- Dependiente - Cualitativa	Clasificación del nivel de anemia usando los valores de hemoglobina sin corregir por altitud - No anémico Hb ≥ 11 g/dL (0) - Anémico, Hb < 11 g/dL (1)	- Nominal - Dicotómica
Agua potable	- Dependiente - Cualitativa	El infante cuenta con el servicio de agua potable - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Servicio de alcantarillado	- Dependiente - Cualitativa	El infante cuenta con el servicio de alcantarillado (desagüe) - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Lugar de residencia	- Dependiente - Cualitativa	El infante reside en zona urbana o rural - Urbano (0) - Rural (1)	- Nominal - Dicotómica
Diarrea recientemente	- Dependiente - Cualitativa	El infante tuvo diarrea recientemente - No (0) - Si (1)	- Nominal - Dicotómica
Altitud	- Independiente - Cuantitativa	Es el conglomerado en metros de la altura	- Continua - De razón

		(m.s.n.m) de cada región	
Mayor nivel de educación de la madre	<ul style="list-style-type: none"> - Independiente - Cualitativa 	Máximo nivel educativo alcanzado por la madre <ul style="list-style-type: none"> - Sin educación (0) - Primaria (1) - Secundaria (2) - Universitaria (3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nominal - Politómica
Región	<ul style="list-style-type: none"> - Independiente - Politómica 	El infante proviene de alguna de las 24 regiones del Perú	<ul style="list-style-type: none"> - Nominal - Politómica

5.2. Métodos

5.2.1. Criterios de inclusión

Se ha tomado como criterio de inclusión para el estudio a niños con edad de 6 – 59 meses, que tengan la medición de hemoglobina con valores iguales o mayores a 4 g/ dL.

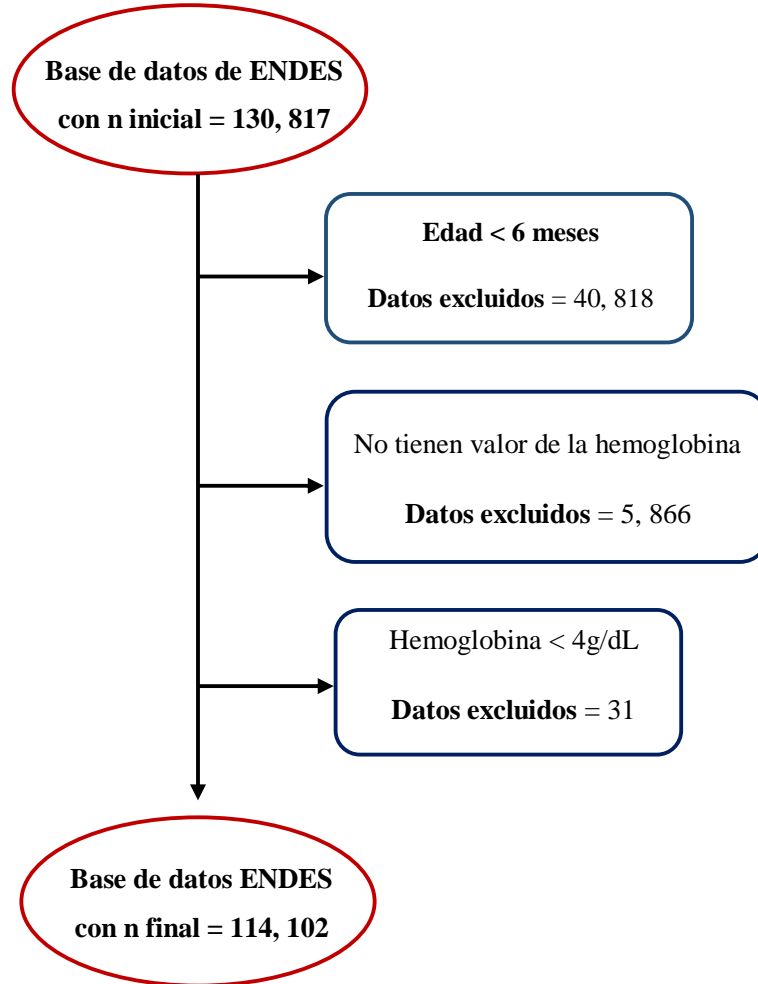
5.2.2. Criterios de exclusión

Se usará como criterio de exclusión para el estudio infantes con edad menor a 6 meses, que no tengan la medición de hemoglobina o que esta sea menor a 4 g/dL.

5.2.3. Aspectos éticos

El proyecto fue presentado y aprobado por el Comité Institucional de Ética – Humanos (CIEI). Cabe mencionar que lo analizado no contiene información alguna que permita identificar al individuo o participante del estudio, asegurando la confidencialidad de los datos. Se usaron códigos que brindan el total anonimato de la madre y el niño, ambos compartirán un mismo código

5.2.4. Diagrama para selección de la muestra de estudio



5.2.5. Análisis estadístico

La base ENDES es una encuesta cuya metodología para seleccionar la muestra es compleja y utiliza un peso por individuo, por estrato y conglomerado. Esas tres variables figuran en la base cruda, por lo que previo al análisis los datos fueron ponderados usando estas variables (Cañizares Pérez y col, 2004). Esto va a permitir preservar la representatividad de los datos a nivel nacional.

El análisis de la base de datos se realizó en 2 partes, con análisis estadísticos específicos para cada uno. Se aplicó un análisis de asociación y de estadística descriptiva, mediante el empleo de modelos bivariados y

multivariados, en la versión Stata 14.0 provista por la UPCH en el portal “Intranet”.

En la primera parte del proyecto se empezó con la base en crudo, con un total de 130,817 niños y niñas de entre 0 y 59 meses de edad. Se hizo la limpieza de la base seleccionando a los niños de entre 6 y 59 meses; de edad; posteriormente, se mantuvo a todos los niños que tenían el dato de la concentración de hemoglobina (g/dL). En este grupo, se descartó a los niños con valores menores a 4 g/ dL. Finalmente, con estos datos se hizo un primer análisis de estadística descriptiva con modelos bivariados aplicando la prueba de Chi cuadrado para determinar si existe asociación entre suplementación de hierro, diarrea y la condición de ser no anémico o anémico.

En la segunda parte, se realizó estadística analítica, usando el modelo lineal generalizado con regresión binomial (**Díaz F., 2016**), ello para determinar factores de riesgo en niños anémicos y no anémicos (6- 59 meses) que incrementan la prevalencia de diarrea, asociado a la suplementación con hierro; esto se logró por medio de la presencia o ausencia de los servicios de agua potable y desagüe.

Para esta segunda parte, se realizó un ajuste en los comandos estadísticos para así obtener la razón de prevalencia (RP) (**Kleinbaum y col., 1982**). El presente proyecto utilizará PR como razón de prevalencia para la interpretación de los resultados. Así, se consideró una diferencia significativa cuando $p < 0.05$.

La RP se define como “cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad respecto a aquellos individuos no expuestos” (**Schiaffino y col., 2003**). En cambio, el OR se define como “el exceso o ventaja que tienen los individuos expuestos de presentar la enfermedad frente a no padecerla, respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla” (**Cerda y col., 2013**).

6. RESULTADOS

La **figura 1**, representa el porcentaje de niños con episodios de diarrea reciente asociado a la presencia o ausencia de suplementación con hierro durante 7 días o por 12 meses en niños no anémicos.

Los niños no anémicos que recibieron suplementación de hierro, independientemente del tiempo de exposición, tuvieron en mayor porcentaje episodios de diarrea ($p=0.000$) (**Figura 1**). Los niños que habían recibido el suplemento de hierro mostraron en mayor porcentaje episodios de reciente ($p<0.05$).

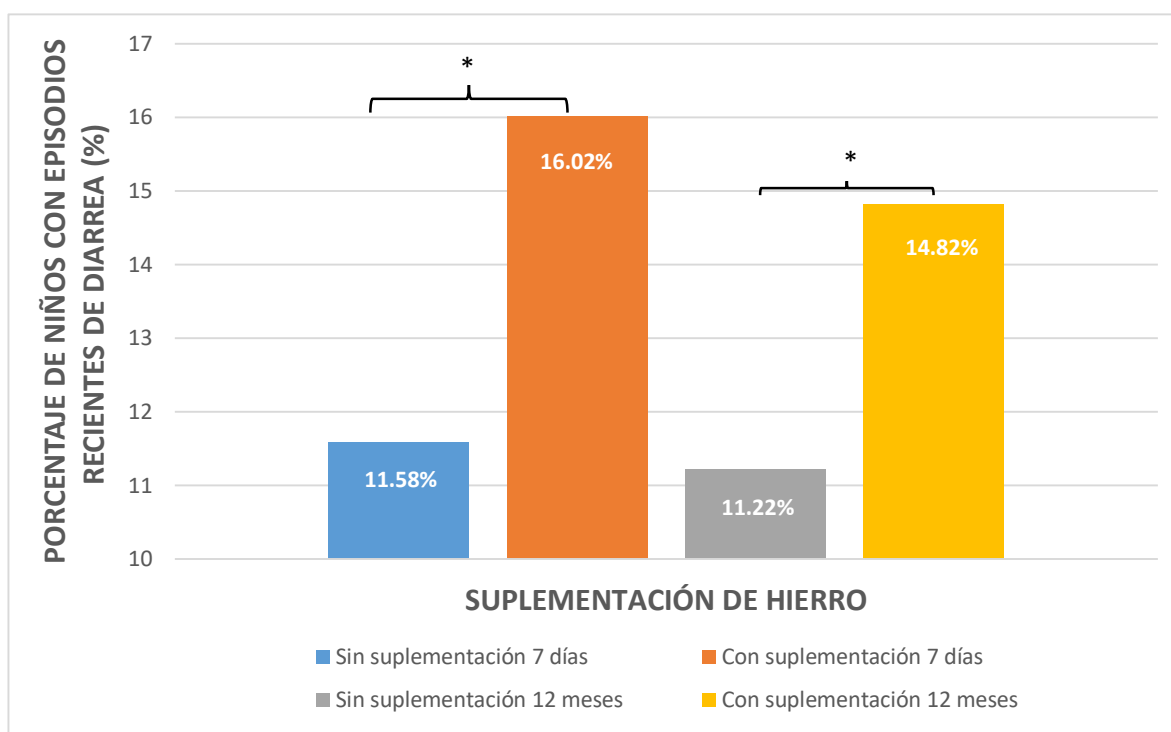


Figura 1. Porcentaje de niños **no anémicos** con episodios de diarrea, de edades entre 6 y 59 meses con y sin suplementación de hierro en los últimos 7 días y en los últimos 12 meses. La anemia fue definida con hemoglobina $< 11\text{g/dL}$ Para la suplementación a los 7 días: $p= 0.000$; para los 12 meses: $p= 0.000$ Fuente: ENDES 2009 – 2017. Elaboración propia.

En la **figura 2**, se presenta el porcentaje de niños anémicos con episodios de diarrea reciente asociado a la presencia o ausencia de suplementación de hierro durante 7 días o por 12 meses en niños anémicos.

En este caso, los niños anémicos que recibieron suplementación de hierro en los últimos 7 días no mostraron diferencia significativa ($p=0.355$) en la presentación de episodios de diarrea comparado con niños que no recibieron suplementación con hierro; mientras que, los anémicos del mismo grupo, pero expuestos a la suplementación a los últimos 12 meses presentaron en un mayor porcentaje episodios de diarrea ($p=0.043$).

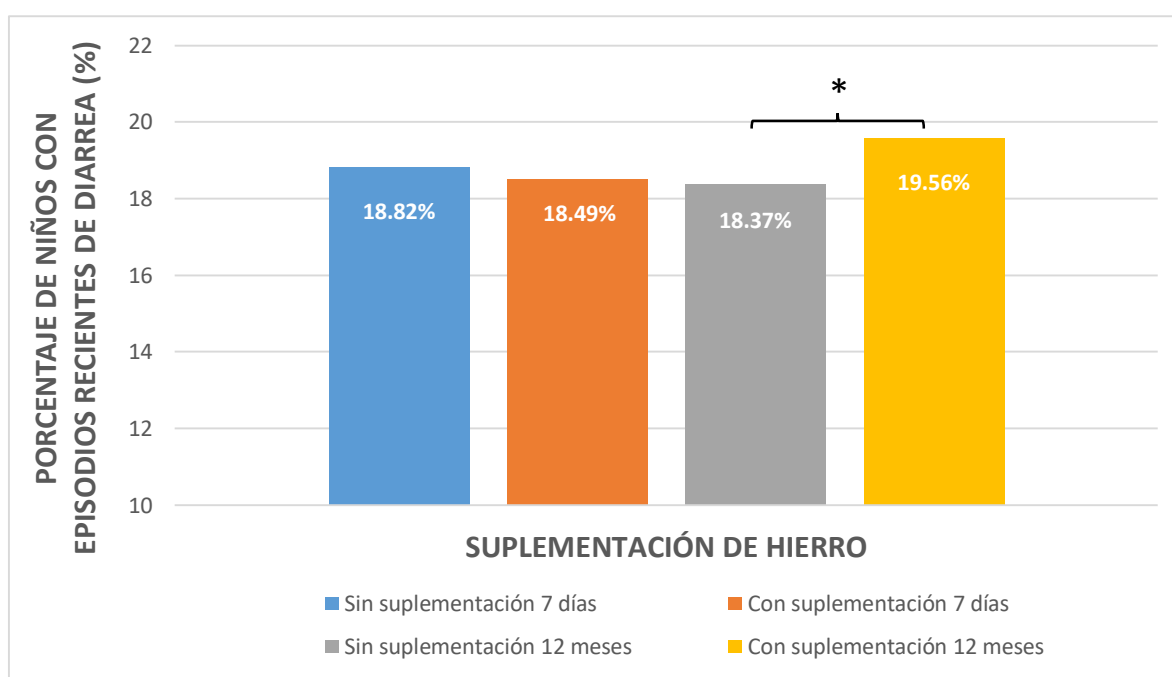


Figura 2. Porcentaje de niños **anémicos** con episodios de diarrea, de edades entre 6 y 59 meses con y sin suplementación de hierro en los últimos 7 días y en los últimos 12 meses. La anemia fue definida con hemoglobina $< 11\text{g/dL}$. Para la suplementación a los 7 días: $p = 0.355$; mientras que, para los 12 meses: $p= 0.043$. Fuente: ENDES 2009 – 2017. Elaboración propia.

En la **Tabla 1** se muestran los resultados del modelo de regresión binomial para determinar la asociación entre el porcentaje de niños **no anémicos** con episodios de diarrea reciente versus contar con el servicio de agua potable y desagüe; así como recibir suplementación de hierro en los últimos 7 días y 12 meses. Luego del análisis estadístico,

para los no anémicos se observa que el poseer agua potable reduce el riesgo de presentar diarrea en aproximadamente 11% ($p=0.000$); de igual manera el contar con desagüe reduce la probabilidad de presentar diarrea en un 10% ($p=0.000$). La suplementación de hierro aumenta el riesgo, cercano al 25%, de presentar diarrea tanto si lo recibió en los últimos 7 días como si lo recibió en los últimos 12 meses de exposición ($p=0.000$).

Tabla 1. Modelo lineal generalizado con regresión binomial de la relación entre los episodios de diarrea reciente en niños de 6 – 59 meses **no anémicos**, que recibieron suplementación de hierro durante los últimos 7 días y 12 meses que pueden o no contar con el servicio de agua potable y desagüe.

Diarrea	RP	Error Estándar	P> Z 	Intervalo de confianza (95%)	
Agua potable	0.89	0.02	0.000	0.83	0.94
Servicio de desagüe	0.90	0.02	0.000	0.86	0.95
Suplementación de hierro (7 días)	1.25	0.04	0.000	1.16	1.34
Suplementación de hierro (12 meses)	1.24	0.03	0.000	1.17	1.31

Agua potable, Servicio Sanitario, Suplementación de hierro son variables dicotómicas donde 0: No 1: Si. La anemia fue definida con hemoglobina < 11g/dL. Fuente: ENDES 2009 – 2017

En la **Tabla 2** se muestran los resultados del modelo de regresión binomial para determinar la asociación entre el porcentaje de **niños anémicos** con episodios de diarrea reciente versus contar con el servicio de agua potable y desagüe; así como recibir suplementación de hierro en los últimos 7 días y 12 meses. Luego del análisis, en los niños anémicos el contar con el servicio de alcantarillado (desagüe) disminuyen el riesgo de presentar diarreas en cerca del 15% ($p<0.05$).

De igual manera, la suplementación de hierro en los últimos 12 meses aumentaría el riesgo de presentar diarrea en un 10% ($p=0.026$). Por último, la suplementación de hierro en los últimos 7 días y tener el servicio de agua potable no resultan factores significativos para la presencia de diarreas ($p>0.05$).

Tabla 2. Modelo lineal generalizado con regresión binomial de la relación entre los episodios de diarrea reciente en niños de 6 – 59 meses **anémicos**, que recibieron suplementación de hierro durante los últimos 7 días y 12 meses que pueden o no contar con el servicio de agua potable y desagüe.

Diarrea	RP	Error Estándar	P> Z	Intervalo de confianza (95%)	
Agua potable	0.93	0.04	0.169	0.85	1.02
Servicio de desagüe	0.74	0.03	0.000	0.68	0.80
Suplementación de hierro (7 días)	0.95	0.05	0.451	0.86	1.06
Suplementación de hierro (12 meses)	1.10	0.04	0.026	1.01	1.20

Agua potable, Servicio Sanitario, Suplementación de hierro, son variables dicotómicas, donde 0: No 1: Si. La anemia fue definida con hemoglobina < **11g/dL**. Fuente: ENDES 2009 – 2017

Se incluyeron variables de interacción (Inter1: Agua potable y Suplementación a los 7 días, Inter2: Desagüe y Suplementación a los 7 días, Inter3: Agua potable y Suplementación a los 12 meses e Inter4: Desagüe y Suplementación a los 12 meses), por condición del niño (anémico y no anémico) encontrando solo significancia en el grupo de niños no anémicos con suplementación a los 12 meses y no contar con el servicio de alcantarillado (PR: 1.17, IC 95%: 1.05 – 1.32)

En la **Tabla 3** se muestran los resultados del modelo de regresión binomial determinar la asociación entre los episodios de diarrea reciente recibiendo suplementación de hierro en

los últimos 7 días o en los últimos 12 meses en niños **no anémicos**, además se controló el modelo con diversas co –variables, como: agua potable, desagüe, sexo, altitud, lugar de residencia, región, contar con la vacuna de rotavirus, máximo grado de instrucción de la madre, tos en los últimos 7 días, dificultad para respirar en los últimos 7 días, edad y anemia.

El poseer agua potable reduce el riesgo de presentar diarrea en cerca del 8% ($p=0.014$); de igual manera el contar con desagüe reduce la probabilidad de presentar diarrea en un 11% ($p=0.001$). La suplementación de hierro los últimos 12 meses aumenta en un 6% el riesgo de sufrir episodios de diarrea ($p= 0.002$).

Los varones tienen un 16% más riesgo de presentar la patología ($p= 0.000$), así como encontrarse residiendo en la zona rural ($p= 0.000$). El vivir en las regiones de la sierra o selva, aumenta en casi un 35% el riesgo de sufrir de diarreas ($p= 0.000$). La vacuna contra rotavirus es un factor protector ($p= 0.000$), al igual que el vivir en altura ($p= 0.000$).

El haber tenido tos o dificultad para respirar en los últimos 7 días aumentan el riesgo de presentar diarrea en cerca del 35% ($p= 0.000$). Entre mayor sea la edad, el riesgo de presentar diarreas disminuye ($p= 0.000$). Por último, el grado de instrucción de la madre, así como la suplementación en los últimos 7 días no resultaron significativos para presentar diarrea ($p>0.05$).

Tabla 3 Modelo lineal generalizado con regresión binomial de la probabilidad de diarrea en niños **no anémicos** de 6 – 59 meses controlada por co – variables

Diarrea	RP	Error Estándar	P> Z 	Intervalo de confianza (95%)	
Agua potable	0.92	0.03	0.012	0.86	0.98
Servicio de desagüe	0.89	0.02	0.001	0.84	0.95
Suplementación de hierro (7 días)	0.96	0.03	0.277	0.89	1.03
Suplementación de hierro (12 meses)	1.06	0.03	0.027	1.00	1.13
Sexo masculino	1.16	0.02	0.000	1.10	1.21
Altitud	0.99	0.00	0.002	0.99	0.99

Lugar de Residencia	1.15	0.03	0.000	1.08	1.22
Región Costa	1.00				
Región Sierra	1.35	0.04	0.000	1.26	1.44
Región Selva	1.39	0.04	0.000	1.30	1.49
Vacuna de Rotavirus	0.89	0.02	0.000	0.84	0.94
Grado de Instrucción: Universitario	1.00				
Grado de Instrucción: Primaria	0.94	0.04	0.192	0.86	1.02
Grado de Instrucción: Secundaria	0.95	0.03	0.232	0.87	1.03
Grado de Instrucción: Sin Educación	1.03	0.08	0.659	0.88	1.22
Tos (últimos 7 días)	1.46	0.04	0.000	1.38	1.55
Dificultad para respirar (últimos 7 días)	1.33	0.05	0.000	1.23	1.44
Edad (6 -59 meses)	0.97	0.00	0.000	0.96	0.97

Agua potable, Servicio Sanitario, Suplementación de hierro, Vacuna de Rotavirus, Dificultad para respirar, Tos y Anemia son variables dicotómicas, donde 0: No 1: Si. A la variable Sexo le corresponde 0: Mujer 1: Hombre. Lugar de residencia 0: Urbano 1: Rural Grado de Instrucción 0: Sin Educación 1: Primaria 2: Secundaria 3: Universitaria. Región Geográfica, 1: Costa 2: Sierra 3: Selva. La Altitud y la Edad en meses son variables continuas. Fuente: ENDES 2009 – 2017

En la **Tabla 4** se muestran los resultados del modelo de regresión binomial para determinar la asociación entre los episodios de diarrea reciente recibiendo suplementación de hierro en los últimos 7 días o en los últimos 12 meses en niños **anémicos**; además se controló el modelo con diversas co –variables, como: agua potable, desagüe, sexo, altitud, lugar de residencia, región, contar con la vacuna de rotavirus, máximo grado de instrucción de la madre, tos en los últimos 7 días, dificultad para respirar en los últimos 7 días, edad y anemia.

El contar el servicio de alcantarillado (desagüe) reduce la probabilidad de presentar diarrea en un 15% ($p=0.001$). La suplementación de hierro los últimos 7 días reduce el riesgo de sufrir episodios de diarrea en un 16% ($p= 0.002$), al igual que contar con la vacuna contra rotavirus es un factor protector ($p= 0.027$).

Los varones tienen un 10% más riesgo de presentar la patología ($p= 0.011$). El vivir en las regiones de la sierra o selva, aumenta en casi un 35% el riesgo de sufrir de diarreas ($p= 0.000$); así como, la madre no tenga ningún grado de instrucción resulta un factor de riesgo ($p=0.033$).

El haber tenido tos o dificultad para respirar en los últimos 7 días aumentan el riesgo de presentar diarrea en cerca del 30% ($p= 0.000$). Entre mayor sea la edad, el riesgo de presentar diarreas disminuye ($p= 0.000$).

Por último, el contar con el servicio de agua potable, el lugar de residencia, la altura y suplementación en los últimos 12 meses no resultaron significativos para el riesgo o protección de presentar diarrea ($p>0.05$).

Tabla 4 Modelo lineal generalizado con regresión binomial de la probabilidad de diarrea en niños anémicos de 6 – 59 meses controlada por co – variables

Diarrea	RP	Error Estándar	P> Z 	Intervalo de confianza (95%)	
Agua potable	0.94	0.04	0.210	0.85	1.03
Servicio de desagüe	0.85	0.04	0.001	0.77	0.93
Suplementación de hierro (7 días)	0.84	0.04	0.002	0.75	0.94
Suplementación de hierro (12 meses)	1.06	0.04	0.159	0.97	1.16
Sexo masculino	1.10	0.04	0.010	1.02	1.18
Altitud	0.99	0.00	0.190	0.99	1.00
Lugar de Residencia	0.98	0.04	0.781	0.89	1.08
Región Costa	1.00				
Región Sierra	1.39	0.08	0.000	1.24	1.57

Región Selva	1.38	0.06	0.000	1.26	1.52
Vacuna de Rotavirus	0.90	0.02	0.022	0.83	0.98
Grado de Instrucción: Universitario	1.00				
Grado de Instrucción: Primaria	0.94	0.04	0.192	0.86	1.02
Grado de Instrucción: Secundaria	0.95	0.03	0.232	0.87	1.03
Grado de Instrucción: Sin Educación	1.03	0.08	0.659	0.88	1.22
Tos (últimos 7 días)	1.46	0.06	0.000	1.34	1.60
Dificultad para respirar (últimos 7 días)	1.15	0.06	0.014	1.02	1.28
Edad (6 -59 meses)	0.97	0.00	0.000	0.97	0.98

Agua potable, Servicio Sanitario, Suplementación de hierro, Vacuna de Rotavirus, Dificultad para respirar, Tos y Anemia son variables dicotómicas, donde 0: No 1: Si. A la variable Sexo le corresponde 0: Mujer 1: Hombre. Lugar de residencia 0: Urbano 1: Rural Grado de Instrucción 0: Sin Educación 1: Primaria 2: Secundaria 3: Universitaria. Región Geográfica, 1: Costa 2: Sierra 3: Selva. La Altitud y la Edad en meses son variables continuas. Fuente: ENDES 2009 – 2017

7. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente tesis fue determinar la asociación entre el porcentaje de niños no anémicos y anémicos que reciben suplemento de hierro y presentan episodios de diarrea comparado con niños que no lo reciben.

Los resultados demuestran que los niños no anémicos que reciben suplemento de hierro presentaron en mayor porcentaje episodios de diarrea comparado con niños que no consumieron el suplemento. Estos resultados no se observan de igual magnitud en los niños anémicos que reciben suplemento de hierro. Lo observado sugeriría que los niños no anémicos que presentan diarrea estarían recibiendo hierro en exceso, los cuales no van a ser absorbidos en el duodeno, por lo cual ingresaría al colon y serían utilizados por bacterias patógenas en desmedro de las bacterias comensales y podría estar ocasionando un proceso inflamatorio que conduciría a la diarrea.

Diariamente, una persona absorbe de 1 – 2 mg de hierro de la dieta (**Paganini y col., 2016**). Los requerimientos son pequeños debido a que la pérdida del metal es mínima, y el hierro que se encuentra en el organismo normalmente es reutilizado, por lo que, las pérdidas son compensadas a través de los alimentos (**Vilaplana y col., 2001**).

Cuando los status de hierro son normales hay baja absorción entonces, cuando se administra suplemento, éste no se absorbe, y más bien esto conduce a que más del 80% del metal pase al colón (**Jaeggi y col., 2015**). En el **anexo 2, 3 y 4** se muestra los requerimientos de absorción de hierro en niños y los requerimientos a través de la dieta. Los cálculos de requerimiento en la dieta se basan en el hecho de que en condiciones normales se absorbe un 10% del hierro consumido.

Por ello, lo más importante en la homeostasis del hierro es cuanto requiere ser absorbido en el duodeno más que la cantidad de hierro ingerida. Por lo general la ingesta de hierro es mayor que la necesidad de absorción y el restante que no se absorbe, luego de su pasaje por el colon es eliminado por las heces. En el colon, el hierro en exceso puede ser utilizado por los enteropatógenos.

Jaeggi y col. demostraron que la cantidad de hierro administrada en la suplementación, modifica la composición de la microbiota intestinal de los infantes. Los resultados de dicho estudio demostraron además un aumento en los niveles de calprotectina fecal, un marcador de inflamación intestinal y asociado a esta, un aumento en la incidencia de diarrea (**Jaeggi y col., 2015**). Esto sugiere, que el hierro en exceso cuando llega al intestino grueso va a favorecer el crecimiento de bacterias patógenas en desmedro de las bacterias comensales, alterando la composición de la microbiota en el intestino, y con ello generar una inflamación y posteriormente la diarrea.

La situación se complica si el niño tiene infección por enterobacterias patógenas o por parásitos, ya que, un aumento en el hierro no absorbido promovido por la suplementación puede modificar el equilibrio de la microbiota comensal, favoreciendo el crecimiento de microorganismos patógenos produciendo, un efecto negativo en el organismo humano (**Paganini y col., 2016**).

En la flora intestinal normal de un niño predomina el género *Lactobacillus*, que se encarga de brindar al intestino una barrera protectora contra la colonización de patógenos (**Yilmaz y col., 2018**). Una característica particular del género *Lactobacillus*, es que su funcionamiento biológico es independiente de hierro (**Archibald y col., 1983**), lo que explica su abundancia en la microbiota intestinal, ya que, el hierro se encuentra altamente restringido por el organismo y su disponibilidad influye activamente en el ecosistema bacteriano.

Diversos estudios han demostrados los efectos del hierro no absorbido en los niños. Algunos de estos incluyen disminución del crecimiento corporal (**Lönnerdal y col., 2017**), aumento de la prevalencia de diarreas (**Domellöf y col., 2010**), interacciones con otros elementos importantes como el cobre y el zinc (**Lönnerdal y col., 2007**).

Lönnerdal (**2017**), demostró que el suplemento de hierro en niños con niveles adecuados de hierro en el organismo resultaba en una disminución en el crecimiento comparado a niños a los que se les administró placebo ($p= 0.04$). Otro estudio, realizado por Idjradinata y col. (**1994**) concluyó que la suplementación de hierro luego de 4 – 6 meses de tratamiento en niños con suficiencia de hierro en el organismo, previo al estudio, resultaba en niños con menor peso y talla comparado con los que recibieron placebo; esto se le atribuye a que el hierro podría estar reduciendo la absorción de otros elementos importantes para el

crecimiento como el cobre y el zinc (**Lönnerdal y col., 2007**). Sin embargo, estos autores, también demostraron que el crecimiento de niños que tenían deficiencia de hierro y que recibieron la suplementación, aumentó comparado a los niños que solo recibieron placebo.

Por consiguiente, luego de la revisión bibliográfica y de los resultados obtenidos, se sugiere que la presencia de diarreas en niños **no anémicos** que reciben suplemento de hierro durante los **últimos 12 meses** podría estar asociada a una inflamación intestinal provocada por el exceso del metal que favorece la proliferación de patógenos; esto se agravaría ante la falta de condiciones sanitarias adecuadas, como ha sido demostrado en el presente estudio. Esto no se afirma para la suplementación en **los últimos 7 días** ya que no se observó asociación significativa.

Los resultados del análisis de interacción demuestran que el contar con el servicio desagüe disminuye el porcentaje de niños no anémicos con episodios de diarrea asociado a la ingesta de suplemento de hierro en los últimos 12 meses. Los hogares que cuenten con servicio sanitario, permitirán a los niños tener una correcta higiene, reduciendo el riesgo de ingerir parásitos y bacterias fecales; con ello, disminuiría el riesgo a las infecciones y con esto la consecuencia de una inflamación local y posteriormente sistémica (**Lin y col., 2013**).

La situación es diferente, en el caso de los niños anémicos, la suplementación con hierro en los últimos 7 días no se asoció a un incremento en el número de niños con diarreas. Esto se debería a que los niños anémicos efectivamente necesitan de suplementación de hierro y por eso no se observa el efecto adverso en aquellos que recibieron hierro en los últimos 7 días, los datos sugieren que el suplemento de hierro sirvió para corregir la anemia.

Es por ello importante identificar la causa de la anemia antes de una intervención, y valorar el tiempo de su suplementación.

En base a lo anterior y a nuestros resultados, queda clara la necesidad de suplementar con hierro cuando se comprueba que hay una deficiencia real de este metal en el organismo. Esto es importante por el rol que cumple el hierro en diversas funciones celulares. Su exceso, sin embargo, también sería dañino (**Zimmermann y col., 2010**). Es importante, sin embargo, tener en cuenta diferentes variables que pueden aumentar o disminuir este riesgo de

producción de diarreas frente a la suplementación en exceso con hierro. Entre ellas destaca la tenencia de agua potable y desagüe para eliminación segura de excretas.

En el Perú, para el año 2018 cerca del 94% de los residentes de la zona urbana tienen acceso de agua potable; mientras que, la zona rural contaba con un 72%. Dentro de estas estadísticas, en la zona urbana solo un 42.9% consume agua de calidad (clorificada adecuadamente; $\text{cloro} \geq 0.5 \text{mg/L}$) provenientes de tuberías, el otro 50% cuenta con acceso a camiones cisterna, pozos, etc. En la zona rural, solo un alarmante 1.9% tiene acceso al agua de calidad (**INEI, 2018**).

Si el agua potable no cumple con los estándares de calidad que debería, como una adecuada clorificación, no podrá otorgar protección a la población cuando se hace el aseado de alimentos o manos. Eso desencadena que el niño esté expuesto a bacterias patógenas, virus o a parásitos intestinales, directamente, durante sus momentos de juego al aire libre, o indirectamente a través de rutas de contagio como el consumir “agua potable” contaminada o el preparado de alimentos por los padres sin previo lavado de manos. Todo ello, se constituyen en factores de riesgo para presentar infecciones entéricas, como la diarrea, lo que resulta en una enteropatía ambiental (**Tornheim y col., 2013**).

Adedokun y col. (**2020**), concluyeron que el obtener agua de una fuente no tratada aumenta el riesgo de contaminación por algún tipo de patógeno que eventualmente expone a los niños que consumen esta agua a enfermedades intestinales (**Adedokun y col, 2020**). Otro estudio, como el de Kamal y col. (**2015**) confirma lo enunciado. El acceso a una fuente de agua potable de calidad es indispensable para reducir el riesgo de diarreas, ya que, garantiza la higiene de manos y que el lavado de alimentos no será contaminado. El tratamiento del agua debe ser efectivo para garantizar una adecuada higiene y esto solo se logra si el agua potable proviene de la tubería (**Kamal y col., 2015**).

Las cifras que reportó INEI en 2018 para servicio de alcantarillado evidencia la falta de este servicio a nivel nacional en aproximadamente 28%. La zona rural, solo cuenta con un 16.6% de población que accede al servicio de desagüe; mientras que, la zona urbana tiene un acceso del 88.8% (**INEI, 2018**). La falta de alcantarillo genera que la comunidad se vea obligada a buscar medios para la eliminación de los desechos biológicos, principalmente las heces. De esto resulta, que esta población sin acceso a desagüe no pueda eliminar

correctamente las excretas. Un 9.6% de la población, lo hace por medio de pozos ciegos, 6.1% por pozo séptico, 1.8% por letrinas, 1,2% por ríos – acequias – canales, y un 8.4% no tiene ningún tipo de servicio de eliminación (**INEI, 2018**).

El uso de agua contaminada, o la contaminación con agua de las excretas aumenta el riesgo de contagio con microorganismos dañinos para la salud. Parásitos como el *Ancylostoma* tiene un ciclo de vida que inicia como un huevo que es expulsado al ambiente por medio de las heces. Este anquilostoma tiene la capacidad de vivir como larva en la tierra y esperar a un hospedero (**Botero y col., 2012**). Entonces, si las heces no son desechadas correctamente estos agentes patógenos estarían latentes pudiendo infectar a los niños que por su edad y curiosidad juegan en la tierra, por lo que tienen un alto riesgo de infectarse. Este parásito (*Ancylostoma duodenale*), induce a una pérdida de sangre en el tracto intestinal que lleva al infectado a padecer lentamente anemia ferropénica. Eso sucede porque hay un punto en el que la pérdida de sangre, y con ello del hierro, supera a la ingesta del metal, utilizando de esta manera, el organismo sus reservas y provocando con ello la deficiencia de hierro primero y la anemia con deficiencia de hierro, posteriormente (**Hotez y col., 2004**).

Si en este punto, al niño se le hace una prueba de sangre para hemoglobina (Hb), sus niveles serán bajos, y será diagnosticarlo como ‘anemia por deficiencia de hierro’. Si bien, efectivamente hay menor disponibilidad de hierro en el organismo, no es por falta del elemento en la dieta sino por un agente patógeno como el parasito, que ha generado una inflamación, que incrementará los niveles de hepcidina, que a su vez inhibirán la absorción de hierro en el duodeno. Por ello, el diagnóstico de anemia debería complementarse con una prueba coprológica para descartar parasitosis. Sin embargo, el protocolo de acción del Ministerio de Salud es suplementar con hierro cuando la hb sea menor a 11g/dL, sin identificar la causa de la anemia (**MINSA, 2017**). Ello provocará que la condición se exacerbe y aparezcan las diarreas, como respuesta al exceso de hierro en el intestino grueso.

Pasricha y col. (**2013**) evidenciaron que luego de administrar fármacos como albendazol o mebendazol para la desparasitación, previo a la suplementación con hierro, se producía un aumento de las concentraciones de hemoglobina. Con ello, se reducía la prevalencia de anemia. Entonces, una medida previa a la suministración de hierro sería la

administración periódica de fármacos antihelmínticos (**Pasricha y col, 2013**), sobre todo en aquellas poblaciones en que la parasitosis es endémica, como es el caso de la selva en el Perú.

Por todo ello, es probable que la diarrea esté influenciada por la condición sanitaria, que de ser adecuada reduce el porcentaje de niños con episodios de diarrea en ambos grupos de estudio (anémicos y no anémicos). Así lo demuestra este estudio en el que los niños no anémicos, el contar con los servicios de agua potable y desagüe tienen un menor riesgo de presentar diarreas en cerca del 10% ($p<0.05$); mientras que, en los anémicos, el tener servicio de alcantarillado en los hogares de los niños anémicos hay un 15% menos de riesgo de presentar diarrea ($p<0.05$).

Adicionalmente, se consideró si vivir en zona urbana o rural era un factor de riesgo para presentar diarreas. Nuestro estudio demuestra que vivir en zona rural es un factor de riesgo ($p=0.000$), aumentando en 15% la posibilidad de que el niño no anémico presente diarreas. Esto podría deberse entre otros a la falta de agua potable y acceso a servicio de alcantarillado. George y col. (2020) demostraron la urgencia de implementar programas de intervención de agua, saneamiento e higiene infantil, ya que la falta de estos aumentaba la contaminación fecal en los espacios de vida de los niños (**George y col, 2020**). El contexto se agrava cuando el niño está en contacto con heces de animales, situación que se presenta en las zonas rurales por ser ganaderas.

El Perú es un país diverso, y su población se ubica en tres regiones geográficas diferentes. Por ello se evaluó si residir en las regiones de la costa, sierra o selva predisponía al niño a presentar diarreas de manera diferencial. Los resultados indican que las regiones de la sierra y de la selva aumentan en casi un 50% el riesgo de presentar diarrea en niños anémicos y no anémicos ($p<0.05$). Esto coincide en que son las regiones que menor acceso tienen a los servicios sanitarios, entre otros (**anexo 5 y anexo 6**).

Estas condiciones, según la literatura científica (**Shrestha y col. - Ito y col. - Jeyakumar y col., Tumwine y col., Speich y col.**), aumentan la posibilidad de infecciones por la falta o poca higiene a la que está expuesta el niño. Islam y col. (2020) lo relaciona, principalmente, con el manejo inseguro de las heces. Cuando el niño defeca en áreas abiertas, como el ambiente doméstico, el riesgo de exposición fecal aumenta. Si estas no son desechadas correctamente y el ambiente no se desinfecta la probabilidad de contaminarse es

mayor. Los niños que pasan tiempo explorando el entorno del hogar y tienen contacto frecuente con el piso, por gatear y apoyar las manos en él, luego o durante el juego pueden introducir sus manos en la boca e ingerir heces o tierra contaminada por ellas (**Islam y col, 2020**). Otro estudio indica que la poca sanidad aumenta las concentraciones de bacterias fecales en el hogar (**Goodard y col. 2020**).

Uno de los resultados observado en la presente tesis, podría confundirse con lo antes mencionado. En efecto, el análisis multivariado muestra que el porcentaje de niños no anémicos con diarrea disminuía conforme aumentaba la altura; esto se observa mayormente cuando la elevación era superior a los 3500 m.s.n.m. Sin embargo, como se ya se mencionó la región sierra era un factor de riesgo, esto podría ser una contradicción ya que la sierra del Perú se caracteriza por sus elevados puntos altitudinales, pero ello no significa que al hablar de vivir en la región de la sierra sea sinónimo de sólo vivir en un ambiente baja presión barométrica. El análisis multivariado al controlar simultáneamente la sierra y la altura, nos muestra que la sierra continua siendo un factor de riesgo asociado a la presencia de episodios de diarrea; en tanto que, la altura se asocia como un factor protector solo en el caso de niños no anémicos.

Las poblaciones en la sierra se caracterizan también por la mayor pobreza, menor nivel educacional, particularmente en las zonas rurales, menor acceso a agua y desagüe, que son todos factores de riesgo para diarrea. En cambio, la altura *per se* parece ser un factor protector para la diarrea por sus condiciones ambientales, como la hipoxia, alta radiación UV, baja humedad, suelo pobre en nitrógeno, etc (**Ma y col, 2020**)

Igualmente, evaluamos si el nivel educacional de la madre sería un factor de riesgo para la presencia de diarrea, resultando significativa para los niños anémicos cuando no habría ningún grado de instrucción (sin educación, $p=0.042$). Este resultado fue similar al de Mukhtar y col. (**2011**) en el que la condición educativa fue un factor significativo para reducir los casos de diarrea. Las madres con mayor nivel de educación tenían mejor conocimiento sobre los síntomas de la diarrea y cómo manejarlos, principalmente identificar los signos de deshidratación para ser tratados a tiempo (**Mukhtar y col, 2011**).

Sinmegn y col. (**2014**) obtuvieron resultados semejantes, en el que las madres con bajo nivel de educación tenían hijos con mayor riesgo de diarrea infantil. Esto lo relacionaban

a que las madres mejor preparadas conocen entornos saludables y los posibles riesgos de que sus hijos estén expuestos a enfermedades infecciosas (**Sinmegn y col, 2014**)

Existen otros factores de riesgo que incrementan la prevalencia de diarrea, asociado a la suplementación con hierro. Entre ellos, el ser varón aumenta en cerca del 15% la probabilidad de tener diarrea, respecto a las niñas. Este resultado se asemeja a los obtenidos por Siziya y col. (**2013**), en el que ser varón aumentaba el riesgo en un 3%. Sin embargo, ambos estudios no coinciden con los obtenidos por El Samani y col (**1989**) donde resultó que, las niñas sudanesas de la zona rural eran el grupo de mayor riesgo; dicho estudio señaló que no hay una explicación obvia para interpretar dichos resultados.

Esta diferencia podría explicarse a que El Sanami y col solo evaluaron la zona rural, mientras que en esta tesis se incluye tanto a niños de la zona rural como la urbana. Para explicar que los niños tienen mayor riesgo de diarrea, Siziya propuso que era probable que los niños por su tipo de juego o actividad, se encuentren interactuando con zonas poco salubres (**Siziya y col, 2013**); sin embargo, no tuvo alguna explicación concluyente.

Bejarano en su tesis de maestría (**1986**) demuestra que luego del destete las niñas de un asentamiento humano (Bayovar en San Juan de Lurigancho) tenían menos incidencia de diarrea que los niños y esto fue asociado a una menor ecosensibilidad del sexo femenino a los cambios ambientales (**Bejarano, 1986**).

Estos resultados sugieren realizar estudios más específicos que nos permitan determinar los factores que explicarían esta diferencia y con ello, dar intervenciones adecuadas.

Adicionalmente, quisimos evaluar si el presentar tos o dificultad para respirar durante los últimos 7 días eran circunstancias que predisponen al niño a presentar diarreas, resultando en que ambas variables son de factores de riesgo ($p=0.000$). Sin embargo, debido a nuestro modelo de estudio no es posible llegar a una relación causa – efecto con la presencia de diarrea y tos.

Estudios como el de Hasan y Richardson (**2017**), mostraron que la presencia de diarrea aumenta significativamente la probabilidad de aparición de las infecciones respiratorias agudas (IRA). Lo asociaron a factores de riesgo compartidos entre las patologías

o al compromiso de la función inmunológica que provocaba la diarrea. Adicionalmente, mostraron que los niños de menor edad tienen riesgos significativamente más altos de sufrir comorbilidad que los niños mayores; posiblemente debido a que el sistema inmunológico de los más pequeños no se encuentra totalmente desarrollado y que al depender totalmente de la atención y limpieza de los padres pueden infectarse por prácticas de alimentación poco higiénicas (agua, biberones, etc), así como de entornos poco salubres. Un dato importante que menciona el estudio, es que la suplementación dietética inadecuada puede dificultar el desarrollo del sistema inmunológico de los niños, volviéndolos propensos a infecciones **(Hasan y Richardson, 2017)**

Resultados similares se observó en el estudio de Walker y col. **(2013)** en el que la diarrea era un factor de riesgo directo para presentar IRA en niños menores de 3 años. El riesgo incrementaba conforme aumentaba la gravedad de la diarrea; significa que a más días de diarrea tenían un mayor riesgo de episodios posteriores de IRA. Esta relación no se observó cuando se evaluó si diarrea era dependiente de IRA. **(Walker y col, 2013)**

La edad fue otra variable evaluada, resultando en que conforme esta aumentaba, el porcentaje de niños con episodios de diarrea se reducían ($p=0.000$) **(anexo 7)**. Es probable que a mayor edad los niños hayan desarrollado mejor su flora bacteriana y ello permite un mejor control frente a la acción de los patógenos **(Moossavi, 2019)**. Asociado a una menor proporción de niños con diarrea asociado a la edad, se observa que la anemia también disminuye con la edad, siendo la prevalencia más baja en niños de 36 a 59 meses que en aquellos de 6 a 35 meses.

Kamal y col. **(2015)** mencionan como causa de esta diferencia el fenómeno de la "dentición", que es el consumo de complementos alimenticios luego de destete, lo que estaría provocando las diarreas. Ellos lo atribuyen a que los niños de menor edad se contaminan por bacterias patógenas, como *Escherichia coli* enterotoxigénica, a través de los alimentos mal lavados o lavados con agua contaminada. Mientras que los niños de mayor edad, a pesar de estar expuestos a similares o iguales condiciones, desarrollan inmunidad ante los patógenos, lo que disminuiría la incidencia de enfermedades infantiles con la edad **(Kamal y col. 2015)**.

Otro motivo lo plantea Sinmegn y col. **(2014)**, en el que los niños de 6 – 24 meses tuvieron mayores episodios de diarrea comparado con los niños menores de 6 meses y

mayores de 24 meses. La causa que ellos plantearon fue el destete junto a la introducción de alimentos sólidos y que los niños de estas edades empiezan con el gateo o a caminar lo que los expone a estar en contacto con la tierra u objetos contaminados que introducen a la boca (Sinmegn y col. 2014).

Por último, en la presente tesis se evaluó si el contar con la vacuna de rotavirus era un factor protector contra la diarrea. Resultando en que el contar con la vacuna reduce el riesgo en un 10% ($p= 0.000$). Sin embargo, la vacuna de rotavirus protege exclusivamente contra el virus no contra otros patógenos. Así lo demostró Naylor y col. (2015), en el que halló que el 80% de los bebés vacunados con Rotarix® presentaban enteropatía ambiental (EE) y más de la mitad de ese grupo inflamación intestinal (Naylor y col. 2015). Entonces, a pesar de la vacunación la exposición a otros factores patógenos igual conduce a que el niño desarrolle inflamación y, finalmente diarrea.

8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

8.1. Limitaciones

- Al ser un estudio de corte transversal no permite hacer un seguimiento de los efectos en tiempo real
- La base de ENDES no clarifica si el niño consumió todos los días el suplemento o si solo fue un día de los 7 días
- La base de ENDES no clarifica si el niño consumió todos los meses el suplemento o si solo fue un mes de los 12 meses
- Debido al modelo de estudio no es posible llegar a una relación causa – efecto con la presencia de diarrea y suplemento de hierro
- Con la información de la base de datos, no se pudo determinar la causa de la diferencia del mayor porcentaje de niños varones con diarrea versus las niñas con diarrea

8.2. Fortalezas

- Realizar un estudio usando una base de datos secundaria que contiene datos representativos para todo el país es adecuado para mostrar resultados que representa la realidad nacional, no solo de un sector

- El estudio tenía múltiples variables (multivariable) lo que permitió relacionarlas a variables sociodemográficas
- El estudio fue basado en individuos y no en una población. Lo que permitió que los resultados fueran obtenidos de valores individuales de los participantes, y no usando medias poblacionales
- El estudio permitió evidenciar el riesgo del suplemento de hierro en niños no anémicos como causa del mayor porcentaje de niños con diarreas
- Permitted confirmar que servicios de agua potable y desagüe son indispensables para que el porcentaje de niños con episodios de diarrea disminuyan

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En niños no anémicos, la suplementación de hierro en los últimos 12 meses aumenta el porcentaje de niños con episodios de diarrea
- En niños no anémicos, la suplementación de hierro en los últimos 7 días no se asocia a la presentación de diarreas
- En niños anémicos, la suplementación de hierro independiente del tiempo (7 días y 12 meses) no se asocia la presencia de diarreas
- El contar con el servicio de alcantarillado (desagüe) se asocia a un menor porcentaje de niños no anémicos y anémicos con diarreas
- El contar con el servicio de agua potable se asocia a un menor porcentaje de niños no anémicos con diarreas
- El vivir en las regiones de la Sierra y de la Selva se asocia en 35% mayor porcentaje en niños no anémicos y anémicos con diarreas
- Grandes alturas – mayores a 3500 se asocia a una menor posibilidad de presencia de diarreas
- Residir en la zona rural se asocia a mayor presencia de episodios de diarrea en niños no anémicos
- La mayor edad del niño se asocia a menor presencia de diarreas
- El haber recibido la vacuna contra rotavirus disminuye la asociación de que el niño presente diarreas

- La falta de instrucción en la madre (sin educación) se asocia a mayor presencia de episodios de diarrea en niños anémicos

10. REFERENCIAS

1. Adedokun ST. Correlates of childhood morbidity in Nigeria: Evidence from ordinal analysis of cross-sectional data. *PLoS One*. 2020; 15 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0233259.
2. Alexeev E, He X, Slupsky C, Lönnerdal B. Effects of iron supplementation on growth, gut microbiota, metabolomics and cognitive development of rat pups. *Plos One*. 2017; 12 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0179713
3. Ansari S, Sherchand JB, Parajuli K, Mishra SK, Dahal RK, Shrestha S, Tandukar S, Pokhrel BM. Bacterial etiology of acute diarrhea in children under five years of age. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2012; 10 (22):218-223.
4. Archibald F. *Lactobacillus plantarum*, an organism not requiring iron. *FEMS Microbiology Letters*; 1983, 19 (1).
5. Bejarano L. Situación Nutricional de Niños Menores de 6 Años de la Comunidad Urbano Marginal de Bayovar - San Juan de Lurigancho. University of Alabama at Birmingham, School of Community and Allied Health. 1986
6. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas, Incluyen animales venenosos y ponzoñosos. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Páginas 150 - 158.
7. Budge PJ, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Verastegui H, Hartinger SM, Johnson M, Klemenc JM, Zhu Y, Gil AI, Lanata CF, Grijalva CG. Acute Viral Respiratory Illnesses in Andean Children: a Household-Based Cohort Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33 (5): 443–447.
8. Buhnik -Rosenblau K, Moshe-Belizowski S, Danin-Poleg Y, Meyron-Holtz E. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2012; 25 (5): 883 - 892. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
9. Cañizares Pérez M, Barroso Utra I, Alfonso León A, García Roche R, Alfonso Sagué K, Chang de la Rosa M, et al. Estimaciones usadas en diseños muestrales complejos:

- aplicaciones en la encuesta de salud cubana del año 2001. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15 (3): 176–84.
10. Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D, Ferrara M. Effect on haematological and anthropometric parameters of iron supplementation in the first 2 years of life. Risks and benefits. *Journal hematology*. 2011; 16 (5). DOI:10.1179/102453311X13085644679980
 11. Centro nacional de alimentación y nutrición dirección ejecutiva de prevención y riesgo del daño nutricional (CENAN). Evaluación basal de anemia por deficiencia de hierro y folatos en mujeres de edad fértil y niños de 24 - 59 años en Lima Metropolitana. Instituto Nacional de Salud (INS). 2005
 12. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista Médica de Chile*. 2013; 141 (10): 1329-1335. DOI: 10.4067/S0034-98872013001000014.
 13. Checkley W, Buckley G, Gilman RH, Assis AM, Guerrant RL, Morris SS, Mølbak K, Valentiner-Branth P, Lanata CF, Black RE, Childhood Malnutrition and Infection Network. Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *International Journal of Epidemiology*. 2008; 37 (4): 816-830. DOI: 10.1093/ije/dyn099
 14. Conrad M, Umbreit J. Pathways of Iron Absorption. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002; 29 (3): 336 - 355. DOI: 10.1006/bcmd.2002.0564
 15. Chinchá O, Bernabé-Ortiz A, Frine Samalvides F, Soto L, Gotuzzo E, Terashima A. Infecciones parasitarias intestinales y factores asociados a la infección por coccidias en pacientes adultos de un hospital público de Lima, Perú. *Revista Chilena de Infectología*. 2009; 26 (5): 440 - 444. DOI: 10.4067/S0716-10182009000600008
 16. Choque-Quispe BM, Paz V, Gonzales GF. Proportion of anemia attributable to iron deficiency in high-altitude infant populations. *Ann Hematol*. 2019; 98 (11): 2601-2603. doi: 10.1007/s00277-019-03823-7. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31667543.
 17. Cordero D, Aguilar AM, Casanovas C, Vargas E, Lutter CK. Anemia in Bolivian children: a comparative analysis among three regions of different altitudes. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1450 (1): 281-290. doi:10.1111/nyas.14038
 18. Das N, Schwartz A, Barthel G, Inohara N, Liu Q, Sankar A, Hill D, Ma X, Lamberg O, Schnizlein M, Arqués J, Spence J, Nuñez G, Patterson A, Sun D, Young V, Shah Y. Microbial Metabolite Signaling Is Required for Systemic Iron Homeostasis. 2019; 31 (1): 115-130. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.005.

19. De-Regil L, Suchdev P, Vist G, Walleser S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age (Review). *Evidence - Based Child Health: a Cochrane review journal*. 2013; 8 (1): 112 - 2001. DOI: 10.1002/ebch.1895
20. Domellöf M, Georgieff M. Post-discharge iron requirements of the preterm infant. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 167 (40). DOI: 10.1016 / j. jpeds.2015.07.018.
21. Domellöf M. Benefits and Harms of Iron Supplementation in Iron-Deficient and Iron-Sufficient Children. *Nestle Nutrition Workshop Series Paediatric Programme*. 2010; 65: 153 - 165.
22. Dostal A, Baumgartner J, Riesen N, Chassard C, Smuts CM, Zimmermann MB, Lacroix C. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: a randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Britanic Journal Nutrition*. 2014; 11 (4): 547-556. DOI: 10.1017/S0007114514001160
23. El Samani FZ, Willett WC, Ware JH. Predictors of simple diarrhoea in children under 5 years--a study of a Sudanese rural community. *Social Science & Medicine*. 1989; 29 (9): 1065-1070. DOI: 10.1016/0277-9536(89)90017-8
24. Fang S, Zhuo Z, Yu X, Wang H, Feng J. Oral administration of liquid iron preparation containing excess iron induces intestine and liver injury, impairs intestinal barrier function and alters the gut microbiota in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2018; 47: 12 - 20. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.01.002
25. George CM, Cirhuza LB, Kuhl J, Williams C, Coglianese N, Thomas E, Bauler S, François R, Saxton R, Presence AS, Birindwa A, Jean Claude BR, Perin J, Mirindi P. Child Mouthing of Feces and Fomites and Animal Contact Are Associated with Diarrhea and Impaired Growth among Young Children in the Democratic Republic of the Congo: A prospective cohort study. *The journal of Pediatrics*. 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.013
26. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002; 325 (7373). DOI: 10.1136/bmj.325.7373.1142

27. Goddard FGB, Pickering AJ, Ercumen A, Brown J, Chang HH, Clasen T. Faecal contamination of the environment and child health: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2020; 4 (9): e405-e415. doi:10.1016/S2542-5196(20)30195-9
28. Gonzales E, Huamán-Espino L, Gutiérrez C, Aparco JP, Pillaca J. Caracterización de la anemia en niños menores de cinco años de zonas urbanas de Huancavelica y Ucayali en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2015; 32 (3).
29. Grandone A., Marzuillo P., Perrone L., Miraglia del Giudice E. Iron Metabolism Dysregulation and Cognitive Dysfunction in Pediatric Obesity: Is There a Connection?. *Nutrients*. 2015; 7: 9163–9170. DOI: 0.3390/nu7115458
30. Haque R, Mondal D, Kirkpatrick BD, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of acute diarrhea with emphasis on *Entamoeba histolytica* infections in preschool children in an urban slum of Dhaka, Bangladesh. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003; 69 (4): 398-405
31. Hasan MM, Richardson A. How sustainable household environment and knowledge of healthy practices relate to childhood morbidity in South Asia: analysis of survey data from Bangladesh, Nepal and Pakistan. *BMJ Open*. 2017; 7 (6). DOI:10.1136/bmjopen-2016-015019.
32. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (8): 799-807. DOI: 10.1056 / NEJMra032492
33. Iannotti L, Tielsch J, Black M, Black R. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 84 (6): 1261 - 1276. DOI: 10.1093/ajcn/84.6.1261.
34. Idjradinata P, Watkins W, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet (London, England)*. 1994. Vol 343, N° 8908. Páginas 1252 - 1254. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92151-2.
35. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Formas de acceso al agua y saneamiento básico. INEI. 2018

36. Instituto nacional de estadística e informática (INEI). Perú: Indicadores de resultados de los programas presupuestales, primer semestre 2019. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). 2019.
37. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Formas de acceso al agua y saneamiento. INEI. 2019.
38. Instituto nacional de estadística e informática (INEI). Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). 2020.
39. Islam M, Rahman M, Unicomb L, Heel Kafi MA, Rahman MO, Alam M, Sen D, Islam S, Pickering AJ, Hubbard AE, Luby SP, Arnold BF, Colford Jr JM, Ercumen A. Child defecation and feces management practices in rural Bangladesh: Associations with fecal contamination, observed hand cleanliness and child diarrhea. *PLoS One*. 2020; 15 (7e0236163). DOI: 10.1371/journal.pone.0236163
40. Ito Y, Shrestha Malla S, Bhattarai AP, Haramoto E, Shindo J, Nishida K. Waterborne diarrhoeal infection risk from multiple water sources and the impact of an earthquake. *Journal of Water and Health*. 2020; 18 (4): 464-476. DOI:10.2166/wh.2020.223
41. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *BMJ Journals*. 2015; 64 (5): 731- 742. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
42. Jain R, Omanakuttan D, Singh A, Jajoo M. Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. *Journal of paediatrics and child health*. 2017; 53 (8): 749-753. DOI: 10.1111/jpc.13556.
43. Jeyakumar A, Godbharle SR, Giri BR. Water, sanitation and hygiene (WaSH) practices and diarrhoea prevalence among children under five years in a tribal setting in Palghar, Maharashtra, India. *Journal of Child Health Care*. 2020. DOI: 10.1177/1367493520916028
44. Jonker F., Calis J., Phiri K., Brien E., Khoffi H., Brabin B., Verweij J., Van Hensbroek M., Van Lieshout L. Real-time PCR demonstrates *Ancylostoma duodenale* is a key factor in the etiology of severe anemia and iron deficiency in Malawian pre-school children. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6 (3). DOI: 10.1371 / journal. pntd.0001555.

45. Kalipatnapu S, Kuppuswamy S, Venugopal G, Kaliaperumal V, Ramadass B. Fecal total iron concentration is inversely associated with fecal Lactobacillus in preschool children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017; 32(8): 1475 - 1479. DOI: 10.1111/jgh.13725
46. Kamal MM, Hasan MM, Davey R. Determinants of childhood morbidity in Bangladesh: evidence from the Demographic and Health Survey 2011. *BMJ Open*. 2015; 5 (10). DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007538
47. Kassebaum NJ, on behalf of GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016; 30 (2): 247 - 308. DOI: 10.1016 / j.hoc.2015.11.002
48. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications; 1982
49. Kortman G, Boleij A, Swinkels D, Tjalsma H. Iron Availability Increases the Pathogenic Potential of Salmonella Typhimurium and Other Enteric Pathogens at the Intestinal Epithelial Interface. *Plos One*. 2012; 7 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0029968
50. Larson LM, Kubes JN, Ramírez-Luzuriaga MJ, Khishen S, H Shankar A, Prado EL. Effects of increased hemoglobin on child growth, development, and disease: a systematic review and meta-analysis. *The New York Academy of Sciences*. 2019; 1450 (1): 83-104. DOI: 10.1111/nyas.14105
51. Lin A, Arnold BF, Afreen S, Goto R, Nurul Huda TM, Haque R, Raqib R, Unicomb L, Ahmed T, Colford JM, Luby SP. Household environmental conditions are associated with enteropathy and impaired growth in rural Bangladesh. *The American Journal of Tropical Medicine and hygiene*. 2013; 89 (1): 130-137. DOI: 10.4269/ajtmh.12-0629
52. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *The American journal of clinical nutrition*. 2017; 106 (6): 1681 - 1687. DOI: 10.3945/ajcn.117.156042.
53. Lönnerdal B, Kelleher S. Iron Metabolism in Infants and Children. *Food and Nutrition Bulletin*. 2007; 28 (4): 419 - 499. DOI: 10.1177 / 15648265070284S402
54. Ma L, Jiang X, Liu G, Yao L, Liu W, Pan Y, Zuo Y. Environmental Factors and Microbial Diversity and Abundance Jointly Regulate Soil Nitrogen and Carbon Biogeochemical

- Processes in Tibetan Wetlands. *Environ Sci Technol*. 2020; 54 (6): 3267-3277. DOI: 10.1021/acs.est.9b06716
55. Mantadakis E, Chatzimichael E, Zikidou P. Iron Deficiency Anemia in Children Residing in High and Low-Income Countries: Risk Factors, Prevention, Diagnosis and Therapy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2020; 12, (1). DOI: 10.4084/MJHID.2020.041
56. Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social (MIDIS). Plan Multisectorial de Lucha Contra la Anemia. 2018
57. Ministerio de Salud (MINSA) - Dirección de Salud. Resolución directoral N° 347-2011-DISA-II-LS/MINSA. 2011
58. Ministerio de Salud. Norma técnica - manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas. MINSA. 2017. Páginas 15 – 22
59. Moossavi S, Atakora F, Miliku K, Sepehri S, Robertson B, Duan QL, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Moraes TJ, Lefebvre DL, Sears MR, PSubbarao P, Field CJ, Bode L, Khafipour E, Azad MB. Integrated Analysis of Human Milk Microbiota With Oligosaccharides and Fatty Acids in the CHILD Cohort. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6 (58). DOI:10.3389/fnut.2019.00058
60. Mukhtar A, Mohamed Izham MI, Pathiyil RS. A survey of mothers' knowledge about childhood diarrhoea and its management among a marginalised community of Morang, Nepal. *The Australasian Medical Journal*. 2011; 4 (9): 474-479. DOI: 10.4066/AMJ.2011.821
61. Nair GV, Cazorla E, Choque H, White AC, Cabada MM. Infección masiva por *Ancylostoma duodenale* como causa de hemorragia intestinal y anemia severa. *Revista de gastroenterología*. 2016; 36 (1): 90-92.
62. Naylor C, Lu M, Haque R, Mondal D, Buonomo E, Nayak U, Mychaleckyj JC, Kirkpatrick B, Colgate R, Carmolli M, Dickson D, Van der Klis F, Weldon W, Oberste MS, PROVIDE study teams; Ma JZ, Petri Jr WA. Environmental Enteropathy, Oral Vaccine Failure and Growth Faltering in Infants in Bangladesh. *EBioMedicine*. 2015; 2 (11). Páginas 1759-1766. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.036
63. Organización Mundial de la Salud. El uso clínico de la sangre. OMS. 2001. Páginas 42 - 61.

64. Organización Mundial de la Salud. Carencia de micronutrientes. OMS. 2020.
65. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para el diagnóstico de anemia y evaluación de la gravedad Sistema de información de nutrición de vitaminas y minerales. Ginebra: OMS. 2011.
66. Paganini D., Uyoga M., Kortman G., Cercamondi C., Winkler H., Boekhorst J., Moretti D., Lacroix C., Karanja S, Zimmermann M. Iron-containing micronutrient powders modify the effect of oral antibiotics on the infant gut microbiome and increase post-antibiotic diarrhoea risk: a controlled study in Kenya. *Gut microbiota*. 2019; 68 (4): 645-653. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317399
67. Paganini D, Zimmermann M. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 106 (6): 1688S–93S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156067
68. Paganini D, Uyoga M, Zimmermann M. Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea. *Nutrients*. 2016; 12 (8). DOI: 10.3390 / nu8080494
69. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013; 121 (14): 2607-2617. DOI:10.1182/blood-2012-09-453522
70. Pereira D, Mohammed N, Ofordile O, Camara F, Baldeh B, Mendy T, Sanyang C, Jallow A, Hossain I, Wason J, Prentice A. A novel nano-iron supplement to safely combat iron deficiency and anaemia in young children: The IHAT-GUT double-blind, randomised, placebo-controlled trial protocol. *Gates Open Research*. 2018; 2 (48). DOI: 10.12688/gatesopenres.12866.2
71. Petry N, Olofin I, Hurrell RF, Boy E, Wirth JP, Moursi M, Donahue Angel M, Rohner F. The Proportion of Anemia Associated with Iron Deficiency in Low, Medium, and High Human Development Index Countries: A Systematic Analysis of National Surveys. *Nutrients*. 2016; 8 (11): 693. DOI: 10.3390/nu8110693. PMID: 27827838; PMCID: PMC5133080.
72. Rusu I, Suharoschi R, Vodnar D, Pop CR, Socaci S, Vulturar R, Magdalena Istrati 4, Ioana Moroşan 5, Fărcaş A, Kerezsi A, Mureşan C, Pop OL. Iron Supplementation

- Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients*. 2020; 12 (7). DOI: 10.3390/nu12071993.
73. Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones?: Su utilización en estudios transversales. *Gaceta Sanitaria*. 2003; 17 (1): 51.
74. Schmidt WP, Cairncross S, Barreto ML, Clasen T, Genser B. Recent diarrhoeal illness and risk of lower respiratory infections in children under the age of 5 years. *International Journal of Epidemiology* 2009; 38 (3): 766-772. DOI:10.1093/ije/dyp159
75. Shrestha A, Six J, Dahal D, Marks S, Meierhofer R. Association of nutrition, water, sanitation and hygiene practices with children's nutritional status, intestinal parasitic infections and diarrhoea in rural Nepal: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020; 20 (1). DOI: 10.1186/s12889-020-09302-3
76. Silva H, Bustamante O, Aguilar F, Mera K, Ipanaque J, Seclen E, Vergara M. Enteropatógenos predominantes en diarreas agudas y variables asociadas en niños atendidos en el Hospital Regional Lambayeque, Perú. *Horizonte Médico (Lima)*. 2017; 17 (1).
77. Sinmegn Mihrete T, Asres Alemie G, Shimeka Teferra A. Determinants of childhood diarrhea among underfive children in Benishangul Gumuz Regional State, North West Ethiopia. *BMC Pediatrics*. 2014; 14 (102). DOI: 10.1186/1471-2431-14-102
78. Siziya S, Muula AS, Rudatsikira E. Correlates of diarrhoea among children below the age of 5 years in Sudan. *African Health Sciences*. 2013; 13 (2): 376 - 383. DOI: 10.4314/ahs.v13i2.26
79. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías de diagnóstico y tratamiento. 2019.
80. Sorensen PO, Beller HR, Bill M, Bouskill NJ, Hubbard SS, Karaoz U, Polussa A, Steltzer H, Wang S, Williams KH, Wu Y, Brodie EL. The Snowmelt Niche Differentiates Three Microbial Life Strategies That Influence Soil Nitrogen Availability During and After Winter. *Front Microbiol*. 2020; 11 (871). DOI: 10.3389/fmicb.2020.00871
81. Speich B, Croll D, Fürst T, Utzinger J, Keiser J. Effect of sanitation and water treatment on intestinal protozoa infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2016; 16 (1): 87-99. DOI:10.1016/S1473-3099(15)00349-7

82. Theurl I, Ludwiczek S, Eller P, Seifert M, Artner E, Brunner P, Weiss G. Pathways for the regulation of body iron homeostasis in response to experimental iron overload. *Journal Hepatology*. 2005; 43 (4): 711 - 719. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.030.
83. Tompkins GR, O' Dell NL, Bryson IT, Pennington CB. The Effects of Dietary Ferric Iron and Iron Deprivation on the Bacterial Composition of the Mouse Intestine. 2001; 43 (1):38-42. DOI: 10.1007/s002840010257
84. Tornheim JA, Morland KB, Landrigan PJ, Cifuentes E. Water Privatization, Water Source, and Pediatric Diarrhea in Bolivia: Epidemiologic Analysis of a Social Experiment. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2013; 15 (3): 241-248. DOI: 10.1179/oeh.2009.15.3.241
85. Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz F, Vaquero M. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*. 2010; 25 (3).
86. Tumwine JK, Thompson J, Katua-Katua M, Mujwajuzi M, Johnstone N, Porras I. Diarrhoea and effects of different water sources, sanitation and hygiene behaviour in East Africa. *TropICAL MEDICINE & International Health*. 2002; 7 (9): 750-756. DOI:10.1046/j.1365-3156.2002.00927.x
87. Vilaplana M. El metabolismo del hierro y la anemia ferropénica. *Nutrición*. 2001; 20 (4): 123 - 127.
88. Walker CL, Perin J, Katz J, Tielsch JM, Black RE. Diarrhea as a risk factor for acute lower respiratory tract infections among young children in low income settings. *Journal of Global Health*. 2013; 3 (1). DOI :10.7189/jogh.03.010402
89. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. WHO. 2015.
90. World Health Organization. Guideline: Daily Iron Supplementaction in infants and children. WHO. 2016
91. WHO Expert Committee. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *World Health Organization Technical Report Series*. 2002; 912
92. WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. 2004; 2: 246 – 272

93. Xiao X, Yeoh B, Saha P, Tian Y, Singh V, Patterson A, Vijay-Kumar M. Modulation of urinary siderophores by the diet, gut microbiota and inflammation in mice. *The journal of nutritional biochemistry*. 2017; 41: 23 - 33. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.11.014
94. Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (4). DOI: 10.3390/ph11040098
95. Zimmermann MB., Chassard C., Rohner F, N'goran EK, Nindjin C, Dostal A, Utzinger J, Ghattas H, Lacroix C, Hurrell RF. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 92 (6): 1406-1415. DOI: 10.3945/ajcn.110.004564

11. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de la anemia como problema de Salud Pública según parámetros establecidos por la OMS

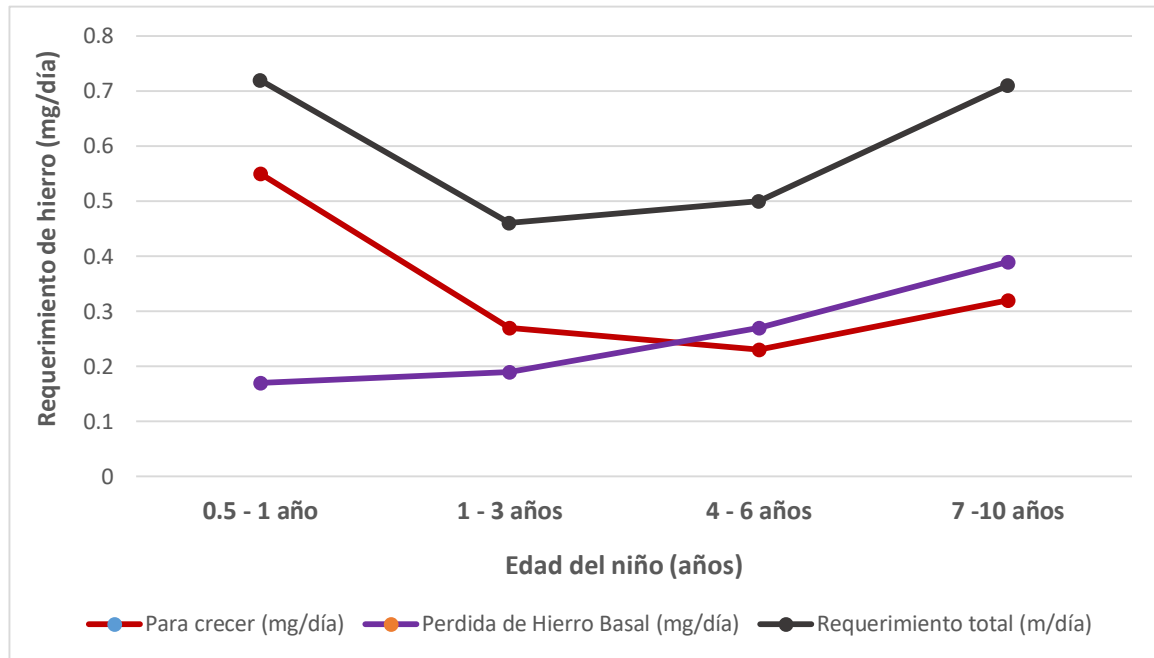
Prevalencia de anemia(%)	Significancia como problema de Salud Pública
≤4.9	No es un problema de Salud Pública
5.0 – 19.9	Problema de Salud Pública: Leve
20.0 – 39.9	Problema de Salud Pública: Moderado
≥40.0	Problema de Salud Pública: Severo

Anexo 2. La ingesta de hierro necesaria para el crecimiento en menores de 18 años, la mediana de las pérdidas de hierro basal y las necesidades totales de hierro absoluto. Fuente: WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. 2004; 2: 246 – 272

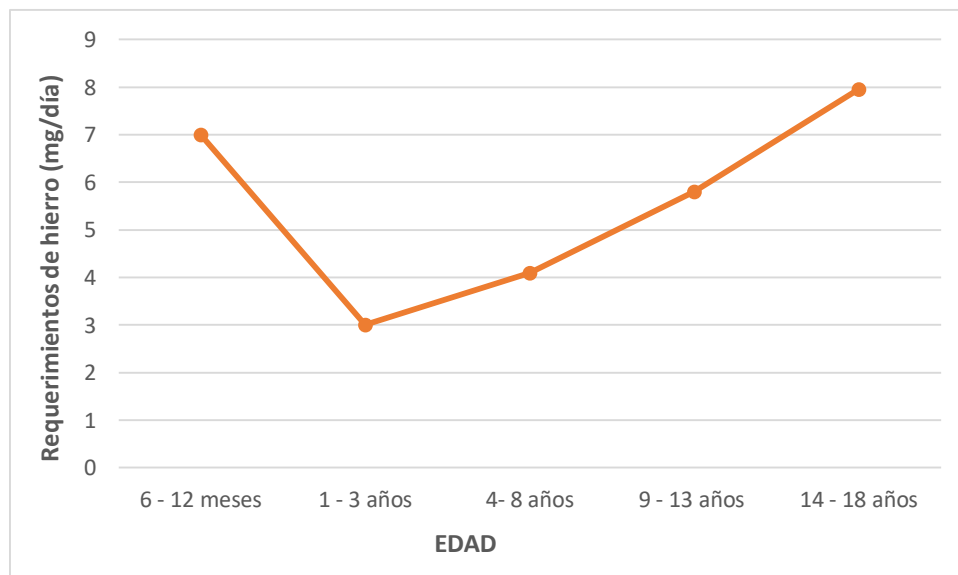
Edad (años)	Mg/día	Requerimientos por crecimientos	Requerimientos totales		Cantidad diaria recomendada*
		Pérdidas Basales	Mediana (mg/día)	P95 (mg/día)	(mg/día)
0.5 - 1	0.55	0.17	0.72	0.93	11
1 - 3	0.27	0.19	0.46	0.58	7
4 - 6	0.23	0.27	0.50	0.63	10
7 - 10	0.32	0.39	0.71	0.89	10

* Ingesta recomendada para cubrir los requerimientos del 97,5% de la población (media +2 desviaciones estándar), teniendo en cuenta el nivel de biodisponibilidad del hierro dietético.

Anexo 3. Requerimientos de hierro (mg / día) para crecer según pérdida de hierro basal y requerimiento total. la mediana de las pérdidas de hierro basal y las necesidades totales de hierro absoluto (adaptado del “Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation”, cuyos datos se muestran en el anexo2)



Anexo 4. Requerimientos de hierro (mg / día) desde los 6 meses hasta los 18 años (datos de Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies). Fuente: Iron Metabolism Dysregulation and Cognitive Dysfunction in Pediatric Obesity: Is There a Connection?.Nutrients. 2015; 7: 9163–9170. DOI: 0.3390/nu7115458



Anexo 5. Descripción por región de niños no anémicos

<u>NO</u> <u>ANÉMICOS</u>	Región Geográfica		
	Costa	Sierra	Selva
Suplementación de hierro (12 meses) – Chi2= 22.14, p=0.000			
Con Suplementación	22.61%	23.25%	24.76%
Suplementación de hierro (7 días) – Chi2= 7.12, p=0.028			
Con Suplementación	11.69%	10.96%	11.04%
Diarrea recientemente – Chi2= 133.42, p=0.000			
Tuvieron diarrea	10.31%	13.18%	14.01%
Servicio de Agua Potable – Chi2= 1.1e+03, p= 0.000			
Tiene el servicio	84.99%	74.20%	71.81%
Servicio de Alcantarillado – Chi2= 6.0e+03, p=0.000			
Tiene el servicio	69.42%	36.54%	35.80%

Anexo 6. Descripción por región de niños anémicos

<u>ANÉMICOS</u>	Región Geográfica		
	Costa	Sierra	Selva
Suplementación de hierro (12 meses) – Chi2= 69.91, p=0.000			
Con Suplementación	33.13%	32.99%	26.58%
Suplementación de hierro (7 días) – Chi2= 50.32, p=0.000			
Con Suplementación	18.16%	17.90%	13.65%
Diarrea recientemente – Chi2= 27.25, p=0.000			
Tuvieron diarrea	15.09%	22.86%	22.58%
Servicio de Agua Potable – Chi2= 53.88, p= 0.000			
Tiene el servicio	81.78%	72.15%	58.37%
Servicio de Alcantarillado – Chi2= 2.5e+03, p=0.000			
Tiene el servicio	67.81%	32.12%	24.79%

Anexo 7. Porcentaje de niños con episodios de diarrea según la edad en meses

