

1 **Traducción no-oficial, artículo original:**

2 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935123012537?via%3Dihub>

3

4 **Tipo de manuscrito: Artículo de investigación original**

5 **Título:** Un análisis transversal de las condiciones médicas y los factores ambientales asociados con la  
6 fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) en mujeres y niños de la cohorte de nacimiento ISA, Costa  
7 Rica.

8 **Lista de autores:** Derek Werthmann <sup>1,2</sup>, Berna van Wendel de Joode <sup>3</sup>, Michael T. Cuffney <sup>1</sup>, Brian J.  
9 Reich <sup>2,4</sup>, Manuel E Soto-Martinez <sup>5</sup>, Andrea Corrales-Vargas <sup>3</sup>, Luis Palomo-Cordero <sup>3</sup>, Jorge Peñaloza-  
10 Castañeda <sup>3</sup>, Jane A. Hoppin <sup>1,2</sup>

11 <sup>1</sup> Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Estatal de Carolina del Norte, Raleigh, Carolina del  
12 Norte

13 <sup>2</sup> Centro para la Salud Humana y el Medio Ambiente, Universidad Estatal de Carolina del Norte, Raleigh,  
14 Carolina del Norte

15 <sup>3</sup> Programa Infantes y Salud Ambiental (ISA) Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas  
16 (IRET), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

17 <sup>4</sup> Departamento de Estadística, Universidad Estatal de Carolina del Norte, Raleigh, Carolina del Norte

18 <sup>5</sup> Departamento Respiratorio, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica

19

20 Información del autor de correspondencia: Jane Hoppin, ScD

21 CB 7633

22 Universidad Estatal de Carolina del Norte

23 Raleigh, Carolina del Norte 27695

24 [jahoppin@ncsu.edu](mailto:jahoppin@ncsu.edu)

25 919-515-2918 (oficina)

26 ORCID: 0000-0001-8456-0969

27

28 **Lista de abreviaturas**

29 IMC: Índice de Masa Corporal; FeNO: Fracción exhalada de Óxido Nítrico; ISA: Programa Infantes y  
30 Salud Ambiental; PMBI: Países de Bajos y Medianos Ingresos, OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de  
31 confianza

32

33 **Resumen**

34 **Antecedentes:** La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es un marcador de la inflamación de las vías  
35 respiratorias. La elevación de la FeNO se ha asociado a exposiciones ambientales; sin embargo, se han  
36 realizado pocos estudios en países tropicales. Utilizando datos del estudio de cohorte ‘Infantes y Salud  
37 Ambiental’, evaluamos si las condiciones médicas y las exposiciones ambientales se asociaron con un  
38 nivel elevado de FeNO.

39 **Métodos:** Realizamos un análisis transversal de 277 mujeres y 293 niños de 8 años que participaron en la  
40 visita posparto de 8 años en 2019. Medimos FeNO y recopilamos información sobre afecciones médicas y  
41 exposiciones ambientales, incluido el humo de la quema de residuos, el trabajo en plantaciones bananeras  
42 y el uso de plaguicidas en el hogar. Definimos FeNO elevado como >25 ppb para las mujeres y >20 ppb  
43 para los niños. Para evaluar los factores asociados con el FeNO elevado, utilizamos modelos de regresión  
44 logística ajustados por obesidad en las mujeres, y modelos no ajustados en los niños.

45 **Resultados:** Tanto mujeres como niños presentaron frecuentemente niveles elevados del FeNO (20% de  
46 las mujeres, 13% de los niños). El diagnóstico de rinitis se asoció significativamente con un nivel de  
47 FeNO elevado, tanto en mujeres (odds ratio [OR]: 3,67 Intervalo de Confianza (IC) del 95%: 1,81 - 7,35)  
48 como niños (OR: 8,18 IC del 95%: 3,15- 21,22); mientras las sibilancias se asociaron con un nivel de  
49 FeNO elevado únicamente en las mujeres (OR: 4,50 IC del 95%: 2,25 - 8,99). Las exposiciones  
50 ambientales se asociaron con un nivel de FeNO elevado, pero no de forma significativa. La quema de  
51 residuos se asoció con un elevado nivel de FeNO tanto en mujeres (OR: 1,58; IC del 95%: 0,68; 4,15)  
52 como en niños (OR: 2,49; IC del 95%: 0,82; 10,79). La exposición para-ocupacional a plaguicidas se  
53 asoció con un elevado FeNO tanto en mujeres como niños. En el caso de las mujeres, el hecho de que su  
54 pareja trabajara en la agricultura se asoció con un nivel elevado de FeNO (OR: 1,61; IC del 95%: 0,77;  
55 3,58) y, en el caso de los niños, el trabajo materno en la agricultura se asoció con un nivel elevado de Fe  
56 NO (OR: 2,08; IC del 95%: 0,86; 4,67).

57 **Conclusiones:** La rinitis y las sibilancias se asociaron con niveles elevados de FeNO en esta población  
58 rural y agrícola. El humo procedente de la quema de residuos y la exposición para-ocupacional a  
59 plaguicidas podrían contribuir a niveles elevados de FeNO en las comunidades rurales

60

61 Palabras clave: asma FeNO plaguicidas ambiente rinitis sibilancias

62

63 **Apoyo financiero** La investigación de la que se informa en esta publicación ha sido financiada por el  
64 Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental de los Institutos Nacionales de la Salud con los  
65 números de subvención R24ES028526 y R21 ES025374. El contenido es responsabilidad exclusiva de los  
66 autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los Institutos Nacionales de Salud.

67 **Sujetos humanos** El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad Nacional de  
68 Costa Rica (CECUNA).

69 **Conflicto de intereses:** Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que comunicar.

70 **Acceso a los datos:** Todos los datos para este análisis están protegidos por el Comité Ético Científico de  
71 la Universidad Nacional de Costa Rica (CECUNA). Las personas que deseen acceder a los datos pueden  
72 ponerse en contacto con la Dra. van Wendel de Joode ( [berendina.vanwendel.dejoode@una.cr](mailto:berendina.vanwendel.dejoode@una.cr) ) con una  
73 solicitud específica de acceso a los datos.

74

## 75 **1. Introducción**

76 La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se utiliza en la práctica clínica para evaluar la inflamación  
77 de las vías respiratorias. Es un marcador local, desencadenado principalmente por IL-4 e IL-13 (Alving y  
78 Malinovschi, 2010) que actúan sobre el epitelio respiratorio (Dweik et al., 2011). El FeNO elevado se  
79 asocia con atopia, asma y rinitis alérgica (Kim et al., 2016; Nerpin et al., 2019). El FeNO se usa  
80 habitualmente en países de altos ingresos para tomar decisiones sobre el tratamiento del asma (Dweik et  
81 al., 2011), sin embargo, su uso en países tropicales es limitado.

82 Las exposiciones ambientales asociadas con FeNO elevado incluyen partículas, ozono, dióxido de  
83 nitrógeno y dióxido de azufre en una variedad de poblaciones (la Grutta et al., 2012; Spanier et al., 2009).  
84 Otros contaminantes ambientales, incluidos los plaguicidas, están menos caracterizados. La exposición a  
85 plaguicidas se ha evaluado entre mujeres que trabajan en granjas agrícolas en países africanos (Mwanga  
86 et al., 2016; Ndlovu et al., 2014; Nigatu et al., 2015). Una revisión reciente, que evaluó los efectos  
87 respiratorios y alérgicos en la salud de niños que viven cerca de agricultura, informó de la falta de  
88 medidas de respuesta objetivas, como el FeNO, en la literatura actual (van Horne et al., 2022).

89 Para evaluar las asociaciones entre las condiciones médicas y las exposiciones ambientales con la  
90 inflamación de las vías respiratorias en mujeres y niños que viven en zonas rurales de Costa Rica,  
91 medimos el FeNO en una cohorte con una caracterización detallada de la exposición ambiental. El  
92 Programa Infantes y Salud Ambiental (ISA), es una cohorte de nacimiento basada en la comunidad  
93 situada en una región bananera de Costa Rica (van Wendel de Joode et al., 2014). En esta región, los  
94 plaguicidas se usan tanto en entornos laborales como residenciales y, aunque está prohibido por ley, los  
95 residuos sólidos siguen siendo quemados por miembros de la comunidad en parte de los pueblos y  
96 barrios.

97 La cohorte ISA ofrece una oportunidad única para evaluar cómo las exposiciones ambientales influyen en  
98 la salud respiratoria. En trabajos anteriores, la exposición diaria al humo de la quema de residuos se  
99 asoció con respuestas respiratorias adversos en mujeres (Alhanti et al., 2021), mientras que la exposición  
100 a plaguicidas se ha relacionado con síntomas respiratorios en niños de 1 y 5 años (Islam et al., 2022; Mora  
101 et al., 2020). La medición de FeNO en este entorno permite la evaluación de las condiciones médicas  
102 asociadas con FeNO y la identificación de las exposiciones ambientales que pueden contribuir a la  
103 inflamación de las vías respiratorias en un entorno tropical.

## 104 **2. Métodos**

### 105 2.1 Población de estudio

106 Este análisis utiliza los datos transversales de los participantes (mujeres y niños) en el Programa Infantes  
107 y Salud Ambiental (ISA) en la visita de niños de ocho años. La cohorte del estudio se ha descrito con  
108 anterioridad (van Wendel de Joode et al., 2014). Brevemente, entre marzo de 2010 y junio de 2011,  
109 inscribimos a mujeres embarazadas que vivían a menos de cinco kilómetros de una plantación de banano  
110 en el condado de Matina, Costa Rica. Las mujeres y sus hijos han sido seguidos desde entonces; este  
111 análisis se centra en las mujeres y los niños que proporcionaron la medición de FeNO y respondieron al  
112 cuestionario de 8 años. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes del estudio  
113 o de sus representantes legales antes de iniciar actividades. El estudio fue aprobado por el Comité Ético  
114 Científico de la Universidad Nacional de Costa Rica (CECUNA).

## 115 2.2 Recopilación de datos

116 Evaluamos a los participantes en escuelas locales o centros comunitarios. Los entrevistadores utilizaron  
117 cuestionarios estructurados para obtener información sobre la edad, el estilo de vida (por ejemplo, el  
118 hábito de fumar), el historial médico y ocupacional (por ejemplo, las condiciones médicas y el uso de  
119 medicamentos), así como las exposiciones ambientales (Mora et al., 2020). Preguntamos a los  
120 participantes sobre el uso residencial de plaguicidas, la fumigación con plaguicidas para el control de  
121 vectores por parte de las autoridades sanitarias y el humo procedente de la quema de residuos.  
122 Recopilamos información sobre condiciones y síntomas respiratorios y alérgicos con base en la Encuesta  
123 de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ERCHS) (Burney et al., 1994) para mujeres y los  
124 cuestionarios del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) para niños aplicados  
125 previamente en nuestra cohorte; (Alhanti et al., 2021; Islam et al., 2022) ambos tienen versiones en  
126 español y se han utilizado previamente en estudios con poblaciones costarricenses (Rodríguez-Zamora et  
127 al., 2018; Soto-Martínez et al., 2019). La Tabla Suplementaria 1 incluye todas las preguntas para mujeres  
128 y niños.

129 Recolectamos medidas antropométricas de altura y peso de los participantes. Para las mujeres, el índice de  
130 masa corporal (IMC) se calculó como el peso en kilogramos sobre la altura en metros al cuadrado  
131 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). En el caso de 12 mujeres, no se recopiló el IMC en la evaluación actual porque estaban  
132 embarazadas en el momento de la visita del estudio. Por lo tanto, se sustituyó con el IMC anterior más  
133 reciente de estas mujeres (generalmente de 2 años antes). El IMC se clasificó en: bajo peso ( $<18,5$ ),  
134 normal ( $18,5- <25$ ), sobrepeso ( $25- <30$ ) y obesidad ( $30+$ ). Para los niños, el IMC se calculó utilizando el  
135 percentil de puntuación z específico para sexo y edad para el IMC según las directrices de la OMS (Weir  
136 y Jan, 2019) y se categorizó de la siguiente manera según los percentiles: bajo peso ( $<5$ ), peso saludable  
137 ( $15-85$ ), sobrepeso ( $>85$ ), obesidad ( $>95$ ).

### 138 2.3 Medición de FeNO

139 Los participantes realizaron mediciones de FeNO con el apoyo de investigadores capacitados en la visita  
140 de estudio utilizando NIOX®VERO (Aerocrine, Suecia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.  
141 Antes de las mediciones de los participantes, se realizó una comprobación de calidad según lo descrito  
142 por Circassia, (2019). Se usó un tiempo de exhalación de 10 segundos para las mujeres y de 6 segundos  
143 para los niños. Si se identificaron valores excesivos (>50 ppb para mujeres y >35 ppb para niños), un  
144 neumólogo (MS) revisaba el historial médico de los participantes y les derivaba a los médicos de la  
145 clínica de salud local para seguimiento médico. Para garantizar que los niveles de FeNO en mujeres y  
146 niños no estuvieran influenciados por los niveles ambientales, medimos el NO ambiental en 26 de las 37  
147 (70 %) escuelas en Matina y no encontramos indicios de que el NO ambiental influyera en los valores de  
148 FeNO.

149 En un análisis preliminar examinamos la distribución de FeNO en mujeres y niños. Las distribuciones  
150 estaban sesgadas a la derecha y parecían ser bimodales. Dada la forma de la distribución, se determinó  
151 que un modelo lineal no era apropiado para la asociación. Por lo tanto, decidimos categorizar el FeNO  
152 según las directrices de la ATS (Dweik et al., 2011). Para la interpretación del FeNO, primero creamos  
153 una variable de tres niveles para las mujeres (<25, 25-50, >50 ppb); pero dado el pequeño tamaño de  
154 nuestra muestra, optamos por combinar los grupos medio y alto por encima de un nivel en el que la  
155 inflamación eosinofílica se considera poco probable. Definimos FeNO elevado como >25 ppb en mujeres  
156 y >20 ppb en niños. La prevalencia de respuestas respiratorias fue similar en los grupos intermedio y alto;  
157 FeNO >25 ppb se ha utilizado como respuesta en estudios previos que examinan la salud respiratoria en  
158 adultos (al Badri et al., 2020; Bjerregaard et al., 2017; Lim et al., 2016; Liu et al., 2020) proporcionando  
159 cierta seguridad de que esta combinación era apropiada.

### 160 2.4 Exposiciones ambientales

161 Utilizamos cuestionarios para evaluar las actividades que pueden contribuir a la exposición a plaguicidas  
162 o al humo. En el caso de los plaguicidas, estas preguntas se enfocaron en el uso de plaguicidas en el hogar  
163 (personalmente o por programas gubernamentales de control de vectores) y exposiciones ocupacionales o  
164 paraocupacionales (aplicación de agroquímicos, trabajo en agricultura incluyendo en una compañía  
165 bananera). Una variable de exposición ambiental fue la “distancia residencial a la plantación de banano”  
166 basada en las distancias euclidianas entre las casas de los participantes y las plantaciones de banano más  
167 cercanas usando un receptor del Sistema de Posicionamiento Global (GPS). También evaluamos la  
168 exposición al humo con base en la frecuencia autodeclarada de quema de residuos en la comunidad  
169 (Nunca, Algunas veces/Mensualmente, Semanalmente/Diariamente).

## 170 2.5 Covariables

171 El FeNO puede verse influido de forma notable por exposiciones y actividades recientes (Kharitonov et  
172 al., 1997). Para evaluar esto, incluimos un cuestionario el mismo día de la evaluación de FeNO con  
173 preguntas sobre fumado, comida e ingesta de cafeína recientes, realización de ejercicio vigoroso una hora  
174 antes de la medición, así como síntomas resientes de resfriado (incluyendo rinitis) o gripe en las 3  
175 semanas (mujeres) o 1 semana (niños) previas.

## 176 2.6 Condiciones respiratorias y alérgicas

177 Utilizando la información del cuestionario sobre condiciones respiratorias y alérgicas, creamos índices de  
178 gravedad de enfermedades respiratorias para mujeres y niños. Para las mujeres, se creó una puntuación de  
179 síntomas respiratorios de seis niveles como la suma de las preguntas relacionadas con los síntomas  
180 respiratorios en el año anterior (Tabla Suplementaria 1). Para los análisis estadísticos, dicotomizamos las  
181 puntuaciones respiratorias en baja (0-1) y alta (2-5), como ya se hizo anteriormente en esta cohorte  
182 (Alhanti et al., 2021). Para los niños, se creó una puntuación de gravedad del asma de tres niveles (Grave,  
183 No grave, Ninguna) en función de la frecuencia de las sibilancias, las alteraciones del sueño y las  
184 sibilancias que afectan al habla (Sunyer et al., 2007). Para los análisis estadísticos, dicotomizamos la  
185 puntuación de gravedad del asma de los niños en Grave y No grave/Ninguna debido al pequeño tamaño  
186 de las muestras.

## 187 2.7 Análisis estadísticos

188 Evaluamos las covariables seleccionadas en función de los predictores de FeNO en literatura previa  
189 (Nerpin et al., 2019). En el caso de las mujeres, el tabaquismo actual y la obesidad se consideraron  
190 potenciales factores de confusión. Para los niños, los potenciales factores de confusión incluyeron el sexo,  
191 tener un miembro del hogar fumara con frecuencia dentro de la casa (tabaquismo pasivo) y la obesidad.  
192 Los potenciales factores de confusión se incluyeron en los modelos ajustados si estos factores estaban  
193 asociados con FeNO a  $p < 0,20$ . Se eligió un valor de corte relativamente alto ( $p < 0,20$ ) para evitar excluir  
194 posibles factores de confusión importantes en lugar de evitar la inclusión de factores débiles o no  
195 confusores (Greenland y Pearce, 2015). Restringimos la selección de factores de confusión a aquellos que  
196 no se encontraban en la vía causal. Esto incluyó condiciones médicas alérgicas, ya que hay evidencia de  
197 que las exposiciones ambientales evaluadas en este estudio pueden estar asociadas con estas condiciones,  
198 que pueden dar lugar a un aumento de FeNO. En su lugar, estas variables se evaluaron como  
199 modificadores del efecto. Con base en estos criterios, los modelos de regresión para mujeres se ajustaron  
200 únicamente por obesidad (obesas vs no obesas); los modelos para niños no fueron ajustados.

201 Se ajustaron modelos individuales de regresión logística bivariada para cada característica personal,  
202 condición médica y exposición ambiental sobre el FeNO elevado. Para explorar si las condiciones  
203 médicas (asma, sibilancias, rinitis) influía en la relación entre las exposiciones ambientales y el FeNO  
204 elevado, evaluamos la modificación del efecto usando una variable combinada. Para las exposiciones en  
205 las que había suficiente tamaño de muestra ( $n \geq 4$ ) en cada estrato de exposición ambiental por condición  
206 médica, construimos modelos que incluían una variable de 3 niveles: 1) tener tanto exposición ambiental  
207 como enfermedad o síntoma, 2) tener exposición pero no tener enfermedad, y 3) los no expuestos,  
208 independientemente del estado de enfermedad (grupo de referencia); elegimos este grupo de referencia  
209 para permitir comparaciones directas con nuestros modelos iniciales. Consideramos significativa la  
210 variable de modificación a un valor de p de 0,10. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico  
211 R.

### 212 3. RESULTADOS

213 Medimos FeNO en 277 mujeres y 293 niños; El 20 % de las mujeres (Tabla 1a) y el 13 % de los niños  
214 (Tabla 1b) clasificaron con FeNO elevado. La mediana de edad de las mujeres fue de 31,8 años (rango: 23  
215 – 53) y el 49 % clasificaron como obesas ( $IMC > 30$ ). En el caso de los niños, el 48% eran mujeres, la  
216 mediana de edad fue de 8,4 años (rango: 7,6 - 9,3) y el 14% clasificaron como obesos. Los síntomas y las  
217 enfermedades respiratorias fueron relativamente comunes tanto en mujeres como en niños. En el caso de  
218 las mujeres, el 18% tenía un diagnóstico de asma, el 16% informó haber tenido sibilancias en el último  
219 año y el 16% tenía diagnóstico de rinitis. En los niños, el 16 % tenía diagnóstico de asma, el 12 %  
220 informó sibilancias en el último año y el 7 % tenía un diagnóstico rinitis. Si bien muchas personas con  
221 FeNO elevado ( $n = 55$  mujeres, 37 niños) no tenían antecedentes de asma, sibilancias o rinitis (40 % de  
222 las mujeres y 51 % de los niños) (Tabla Suplementaria 2), los factores respiratorios y alérgicos asociaron  
223 significativamente con FeNO elevado, incluyendo enfermedad reciente. Las condiciones médicas  
224 asociadas con FeNO elevado en las mujeres (Tabla 2) fueron sibilancias en el último año (odds ratio  
225 [OR]: 4,50; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2,25-8,99), rinitis (OR: 3,67; IC del 95 %: 1,81-7,35) y  
226 puntuación alta de síntomas respiratorios (OR: 1,95; IC del 95 %: 1,06-3,58). Las mujeres también tenían  
227 más probabilidades de tener FeNO elevado si tenían gripe o rinitis el día de la medición de FeNO (OR  
228 3,18, IC del 95 %: 1,25, 7,85) o en las 3 semanas anteriores (OR: 2,91, IC del 95 %: 1,50-5,59). En el  
229 caso de los niños, el diagnóstico de rinitis se asoció significativamente con un FeNO elevado (OR: 8,18,  
230 IC del 95%: 3,15, 21,22); la gripe o rinitis recientes también fueron más comunes en aquellos con FeNO  
231 elevado (OR: 1,51; IC del 95 %: 0,74-3,02). Las condiciones cutáneas (eccema y erupción con picor) no  
232 se asociaron a un FeNO elevado en mujeres ( $OR_{eccema}$ : 0,94, IC del 95 %: 0,46-1,83;  $OR_{erupción}$ : 1,31; IC



233 del 95 %: 0,64-2,56) ni en niños ( $OR_{\text{eccema}}$ : 0,60; IC del 95 %: 0,09-2,17;  $OR_{\text{erupción}}$ : 1,10; IC del 95 %:  
234 0,45-2,45).

235 Las exposiciones ambientales fueron comunes tanto en mujeres como en niños (Tabla 3). El 68% de las  
236 mujeres informaron el uso de plaguicidas en el hogar; el 15% de las mujeres trabajaban en la agricultura  
237 (principalmente en empresas bananeras); el 48% de sus parejas trabajaban en la agricultura  
238 (principalmente en empresas bananeras); y el 60% se veían expuestos al humo de la quema de residuos  
239 semanal o diariamente. Si bien ninguno de estas exposiciones ambientales se asoció significativamente  
240 con la FeNO; varias de ellas tenían odds ratios superiores a 1,5; lo que sugiere una mayor probabilidad de  
241 asociación (Tabla 3: resultados sin ajustar, Tabla 4 resultados ajustados). En el caso de las mujeres, el uso  
242 de plaguicidas en el hogar se asoció con FeNO elevado ( $OR$ : 1,46; IC del 95 %: 0,76-2,93), mientras que  
243 la aplicación de pesticidas en el hogar por parte del gobierno no lo hizo ( $OR$ : 0,86, IC del 95 %: 0,48-  
244 1,57). La exposición ocupacional no se asoció con un aumento de FeNO; sin embargo, las mujeres cuyas  
245 parejas trabajaban en la agricultura (principalmente en empresas bananeras) presentaban FeNO elevado  
246 ( $OR$ : 1,61; IC del 95 %: 0,77-3,58) y esta asociación era ligeramente superior en el caso de parejas que  
247 trabajaban en los campos bananeros ( $OR$ : 1,80, IC del 95 %: 0,93-3,48 ). La exposición semanal o diaria  
248 al humo de la quema de residuos también se asoció positivamente con FeNO elevado ( $OR$ : 1,58, IC del  
249 95%: 0,68-4,15) en comparación con la ausencia de exposición informada.

250 En el caso de los niños, se informó el uso de plaguicidas en el hogar para un 67%, el 11% tenían madres y  
251 el 24% padres que trabajaban en la agricultura, principalmente en una empresa bananera. La mayoría de  
252 los niños (59%) se veían expuestos al humo de la quema de residuos semanal o diariamente (Tabla 3).  
253 Los niños cuyas madres trabajaban en la agricultura (principalmente en empresas bananeras) tenían más  
254 probabilidades de presentar FeNO elevado ( $OR$ : 2,08, IC del 95 %: 0,86-4,67). La exposición semanal o  
255 diaria al humo de la quema de residuos también se asoció con FeNO elevado ( $OR$ : 2,49, IC del 95%:  
256 0,82-10,79). De forma similar a los observado para las mujeres, estas asociaciones, aunque elevadas, no  
257 alcanzaron significancia estadística ( $p < 0,05$ ).

258 Debido al pequeño tamaño de la muestra tuvimos una capacidad limitada para evaluar si las personas con  
 259 condiciones médicas específicas (sibilancias, rinitis y asma) tenían una respuesta diferencial a las  
 260 exposiciones. En el caso de las mujeres, evaluamos cinco exposiciones con sibilancias, cuatro con rinitis y  
 261 cuatro con asma (Tabla Suplementaria 3a). Las mujeres con rinitis tenían OR más altos para FeNO  
 262 elevado con uso de plaguicidas fuera del hogar, fumigación gubernamental en el hogar (Figura 1.) y  
 263 pareja trabajando en banano o agricultura ( $p < 0.1$ ). Las mujeres con sibilancias tenían OR más altos para  
 264 FeNO elevado con uso de plaguicidas en el hogar y fumigación gubernamental en el hogar (Figura 1).  
 265 Para el asma, no hubo pruebas sólidas de una modificación con exposiciones ambientales. En el caso de  
 266 los niños, evaluamos dos  
 267 exposiciones para asma y una para  
 268 rinitis y sibilancias (Tabla  
 269 Suplementaria 3b). En estos  
 270 modelos, observamos una  
 271 modificación significativa del  
 272 efecto de la fumigación de  
 273 plaguicidas por parte del gobierno  
 274 fuera del hogar y el FeNO elevado  
 275 en niños con rinitis (Figura 1).

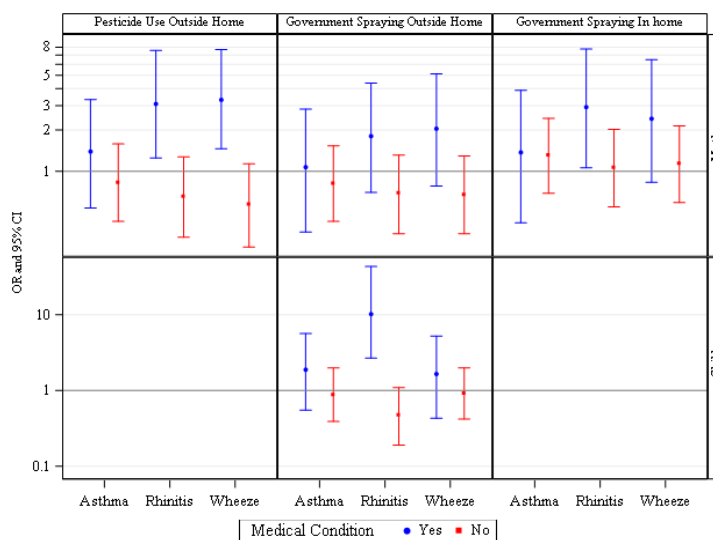


Figura 1: Asociaciones específicas por condición médica (OR e IC del 95%) de exposiciones ambientales y FeNo elevado en 277 mujeres costarricenses, (asociaciones ajustadas por obesidad) y 298 niños de 8 años (asociaciones sin ajustar) en el cantón de Matina, 2019.

#### 276 4. Discusión

277 En este análisis transversal en el  
 278 que se evaluó el nivel de FeNO  
 279 mujeres y niños de un entorno agrícola tropical, las condiciones médicas y las exposiciones ambientales  
 280 se asociaron con FeNO elevado. Los individuos con sibilancias, asma o rinitis fueron más propensos a  
 281 tener FeNO elevado, lo que es consistente con la literatura previa. Además, los individuos con  
 282 enfermedades recientes (gripe o rinitis) también presentaron FeNO elevado. La exposición  
 283 paraocupacional a plaguicidas y a la quema de residuos se asoció con FeNO elevado tanto en mujeres  
 284 como en niños de 8 años, aunque no de manera estadísticamente significativa. Además, aunque no se  
 285 disponía de poder estadístico suficiente, observamos indicios sugestivos de la modificación del efecto de  
 286 las exposiciones ambientales sobre el FeNO por sibilancias y rinitis, pero no por el asma, donde aquellas  
 287 personas con antecedentes de rinitis y sibilancias tenían más probabilidad de presentar FeNO elevado.  
 288  
 289 Las poblaciones de comparación para nuestros resultados son limitadas, pero la evidencia disponible  
 290 sugiere que es frecuente el FeNO elevado sin enfermedad declarada. En la Encuesta Nacional de Examen

291 de Salud y Nutrición de EE. UU. (NHANES) de 2007-2010, el 86 % de los participantes de 6 a 80 años  
292 que tenían FeNO intermedio o alto (definido como >20 ppb si <12 años y >25 ppb si ≥12 años) no tenían  
293 diagnóstico de asma (Malinovski et al., 2013). De manera similar, en este estudio, de aquellos individuos  
294 con FeNO elevado, el 76 % de las mujeres y el 73 % de los niños no tenían diagnóstico de asma. La  
295 asociación con rinitis no fue evaluada por Malinovski et al. En el análisis actual, la rinitis se asoció  
296 fuertemente con FeNO elevado; el 33 % de las mujeres y el 27 % de los niños con FeNO elevado tenían  
297 un diagnóstico de rinitis, lo que sugiere que la rinitis puede ser el factor más predictivo de FeNO elevado  
298 en esta comunidad.

299  
300 Pocos estudios han evaluado la asociación entre pesticidas y la elevación de FeNO en adultos; no hubo  
301 estudios que evaluaran FeNO en niños en un entorno similar al de nuestro estudio. Los estudios que  
302 evaluaron FeNO en mujeres en entornos agrícolas fueron inconsistentes. Un estudio utilizó los niveles de  
303 acetilcolinesterasa en sangre como marcador de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos  
304 (Ndlovu et al., 2014); un segundo estudio midió los metabolitos organofosforados y piretroides en la orina  
305 (Mwanga et al., 2016); y un tercer estudio consideró trabajar en un invernadero como un marcador de la  
306 exposición a plaguicidas (Nigatu et al., 2015). La exposición a organofosforados, medida tanto por la  
307 acetilcolinesterasa como por los biomarcadores urinarios, se asoció con un FeNO elevado (Ndlovu et al.,  
308 2014, Mwanga et al., 2016). Los metabolitos de plaguicidas piretroides no se asociaron con FeNO  
309 elevado en trabajadoras agrícolas de Sudáfrica.

310 Un estudio de 248 mujeres que trabajaban en invernaderos en Etiopía (Nigatu et al., 2015) no encontró  
311 diferencias en la media de FeNO por trabajar dentro o fuera de los invernaderos. En conjunto, estos  
312 resultados sugieren una posible especificidad de plaguicidas en los resultados de FeNO. Nuestros  
313 resultados para las exposiciones paraocupacionales a plaguicidas probablemente incluyen exposiciones a  
314 una mezcla de plaguicidas, incluidos insecticidas organofosforados, piretroides y fungicidas, lo que  
315 dificulta identificar qué plaguicida, si es que hay alguno, puede explicar nuestras asociaciones.

316  
317 La exposición al humo procedente de la quema de residuos se asoció con FeNO elevado en mujeres y  
318 niños, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Investigaciones anteriores que  
319 examinaron la exposición al humo ambiental o a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que se  
320 producen como resultado de la quema incompleta de material orgánico, incluida la basura (Ramesh et al.,  
321 2011) hallaron que los adultos expuestos al humo o a los PAH tenían un aumento de FeNO (Anyenda et  
322 al., 2016; Li et al., 2019; O'dwyer et al., 2021; Zhang et al., 2022). Uno de estos estudios (Anyenda et al.,  
323 2016) evaluó la asociación en individuos con tos crónica con y sin asma y encontró que la asociación  
324 puede ser más fuerte en pacientes no asmáticos. En el estudio actual, no observamos ninguna

325 modificación del efecto por condición de asma, pero la mayoría de nuestra muestra no tenía antecedentes  
326 de tos crónica. El humo de la quema de residuos es una mezcla heterogénea de contaminantes y, aunque  
327 nuestro estudio sugiere que la quema de residuos puede provocar un aumento de la inflamación en las  
328 vías respiratorias en mujeres y niños, carecemos de especificidad con respecto al agente causal. En  
329 análisis previos de esta cohorte, el humo de la quema de residuos se asoció con una puntuación más alta  
330 de asma entre las mujeres de ISA (Alhanti et al., 2021) y de rinitis en los niños (Islam et al., 2022).  
331 Aunque la quema de residuos está prohibida por la legislación de Costa Rica, sigue siendo una práctica  
332 común en la región y se necesitan más esfuerzos para ayudar a mitigar esta exposición.

333  
334 Los resultados de este estudio son consistentes con nuestros hallazgos previos respecto a las respuestas  
335 respiratorias y la exposición a plaguicidas en la cohorte ISA a los cinco años posparto. Nuestro análisis  
336 previo de enfermedades y síntomas respiratorios entre las mujeres de esta cohorte (Alhanti et al., 2021)  
337 sugirió que el uso de plaguicidas en el hogar era más común en mujeres con asma; de forma similar, se  
338 observa aquí que mujeres con FeNO elevado son más propensas a usar pesticidas en sus hogares. Dada la  
339 naturaleza transversal de ambos análisis y el hecho de que las personas con asma pueden usar plaguicidas  
340 para controlar los desencadenantes del asma, no podemos argumentar causalidad. Las exposiciones  
341 paraocupacionales a plaguicidas se asociaron con FeNO elevado tanto en niños como en mujeres; en  
342 análisis anteriores, las exposiciones paraocupacionales se asociaron con rinitis en niños de 5 años (Islam  
343 et al., 2022)

344  
345 Los síntomas actuales de gripe y rinitis eran comunes tanto en mujeres como en niños, lo que hacía difícil  
346 la evaluación de los efectos sobre el FeNO en ausencia de estas condiciones. Debido al tamaño limitado  
347 de la muestra, tampoco tuvimos suficiente poder estadístico para evaluar la modificación del efecto por  
348 enfermedad. En los pocos casos en que pudimos evaluar la relación, el resultado general fue que los  
349 individuos con condiciones médicas tenían una mayor probabilidad de presentar una respuesta. Es posible  
350 que algunos de nuestros resultados presenten confusión por enfermedades preexistentes, pero también que  
351 las exposiciones ambientales puedan haber contribuido a los síntomas de la gripe y la rinitis.

352  
353 Carecíamos de información sobre exposiciones químicas específicas y nos basamos en medidas de  
354 exposición mediante cuestionarios. Sin embargo, esto puede dar lugar a una clasificación errónea de la  
355 exposición, ya que las medidas de FeNO se evaluaron después de administrar los cuestionarios. Esperamos  
356 que esto sea una clasificación errónea no diferencial y que potencialmente atenúe las estimaciones hacia el  
357 valor nulo. Dado que FeNO es un evento agudo, la falta de mediciones específicas de plaguicidas en el  
358 momento de la medición de FeNO limitó nuestra capacidad para detectar el efecto de sustancias químicas

359 específicas sobre el FeNO. Para evaluar mejor el efecto de las exposiciones ambientales sobre el FeNO,  
360 sería necesario un estudio prospectivo con mediciones repetidas de FeNO y exposición para mejorar la  
361 limitación temporal de un diseño transversal.

362

#### 363 4.1 Conclusiones

364 Este análisis transversal de la cohorte de nacimiento de ISA es el primero, hasta donde sabemos, en  
365 evaluar FeNO entre mujeres y niños en Costa Rica. Si bien el tamaño de muestra relativamente pequeño  
366 limitó nuestra capacidad para evaluar las exposiciones ambientales y la modificación por condiciones  
367 médicas, nuestro estudio sugiere que los factores ambientales pueden contribuir a la respuesta de las vías  
368 respiratorias medida por FeNO. También demostramos que la medición de FeNO era posible en  
369 condiciones rurales húmedas y que los factores médicos (rinitis y sibilancias) asociados con FeNO eran  
370 similares a los observados en poblaciones de países de altos ingresos. Al igual que otras poblaciones, una  
371 parte sustancial de mujeres y niños con FeNO elevado no tenían antecedentes de asma, sibilancias o  
372 rinitis. Además, cuando exploramos la relación de la exposición ambiental y las condiciones médicas con  
373 el FeNO, las asociaciones fueron más fuertes entre aquellos con antecedentes de rinitis y otras afecciones.  
374 Se necesitan futuros estudios con tamaños de muestra más grandes y una evaluación longitudinal para  
375 investigar más a fondo estas relaciones.

376

#### 377 **Agradecimientos**

378 Los autores agradecen a los participantes y al personal del ISA por hacer posible la investigación y a  
379 Reichel Rodríguez-Miranda por su trabajo en el estudio.

380

381 **Contribuciones de los autores:** JH tuvo pleno acceso a los datos y asume la responsabilidad de la  
382 integridad de los datos y la exactitud de los análisis; JH, BvW, DW, MC, BR participaron en el diseño y  
383 la realización del análisis; DW, JH, BvW contribuyeron a la redacción del manuscrito; JH, BvW, BR,  
384 MSM ACV, LPC, JPC, DW participaron en la edición del manuscrito. Todos los autores aprobaron el  
385 manuscrito para su presentación.

386

387 **Divulgaciones no financieras:** Los autores no tienen divulgaciones que realizar.

388

389

390

391 **Referencias**

- 392 al Badri, F.M., Baatjies, R., Jeebhay, M.F., 2020. Assessing the health impact of interventions for baker's  
393 allergy and asthma in supermarket bakeries: a group randomised trial. *Int Arch Occup Environ*  
394 *Health* 93, 589–599.
- 395 Alhanti, B., de Joode, B. van W., Martinez, M.S., Mora, A.M., Gamboa, L.C., Reich, B., Lindh, C.H.,  
396 Lépiz, M.Q., Hoppin, J.A., 2021. Environmental exposures contribute to respiratory and allergic  
397 symptoms among women living in the banana growing regions of Costa Rica. *Occup Environ Med.*
- 398 Alving, K., Malinovsky, A., 2010. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *European Respiratory*  
399 *Monograph* 49, 1–31.
- 400 Anyenda, E.O., Higashi, T., Kambayashi, Y., Thao, N.T.T., Michigami, Y., Fujimura, M., Hara, J.,  
401 Tsujiguchi, H., Kitaoka, M., Asakura, H., 2016. Exposure to daily ambient particulate polycyclic  
402 aromatic hydrocarbons and cough occurrence in adult chronic cough patients: A longitudinal study.  
403 *Atmos Environ* 140, 34–41.
- 404 Bjerregaard, A., Laing, I.A., Backer, V., Sverrild, A., Khoo, S., Chidlow, G., Sikazwe, C., Smith, D.W.,  
405 le Souëf, P., Porsbjerg, C., 2017. High fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophils are  
406 associated with an increased risk of future virus-induced exacerbations: A prospective cohort study.  
407 *Clinical & Experimental Allergy* 47, 1007–1013.
- 408 Burney, P.G., Luczynska, C., Chinn, S., Jarvis, D., 1994. The European community respiratory health  
409 survey. *European respiratory journal* 7, 954–960.
- 410 Circassia White Paper Evidence Supporting the Clinical Value of Measuring Exhaled Nitric Oxide  
411 (FeNO) in the, 2019.
- 412 Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., Irvin, C.G., Leigh, M.W., Lundberg, J.O., Olin, A.-C.,  
413 Plummer, A.L., Taylor, D.R., Applications, A.T.S.C. on I. of E.N.O.L. (FENO) for C., 2011. An  
414 official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for  
415 clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 602–615.
- 416 Greenland, S., Pearce, N., 2015. Statistical foundations for model-based adjustments. *Annu Rev Public*  
417 *Health* 36, 89–108.
- 418 Han, Y., Rosser, F., Forno, E., Celedón, J.C., 2018. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons,  
419 vitamin D, and lung function in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 53, 1362–1368.
- 420 Islam, J.Y., Hoppin, J., Mora, A.M., Soto-Martinez, M.E., Gamboa, L.C., Castañeda, J.E.P., Reich, B.,  
421 Lindh, C., de Joode, B. van W., 2022. Respiratory and allergic outcomes among 5-year-old children  
422 exposed to pesticides. *Thorax.*
- 423 Iversen, L., Hannaford, P.C., Price, D.B., Godden, D.J., 2005. Is living in a rural area good for your  
424 respiratory health? *Chest* 128, 2059–2067.
- 425 Kharitonov, S., Alving, K., Barnes, P.J., 1997. Exhaled and nasal nitric oxide measurements:  
426 recommendations. The European Respiratory Society task force. *European Respiratory Journal* 10,  
427 1683–1693.
- 428 Kim, H.-B., Eckel, S.P., Kim, J.H., Gilliland, F.D., 2016. Exhaled NO: determinants and clinical  
429 application in children with allergic airway disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 8, 12–21.

430 la Grutta, S., Ferrante, G., Malizia, V., Cibella, F., Viegi, G., 2012. Environmental Effects on Fractional  
431 Exhaled Nitric Oxide in Allergic Children. *J Allergy (Cairo)* 2012.  
432 <https://doi.org/10.1155/2012/916926>

433 Lawson, J.A., Rennie, D.C., Cockcroft, D.W., Dyck, R., Afanasieva, A., Oluwole, O., Afsana, J., 2017.  
434 Childhood asthma, asthma severity indicators, and related conditions along an urban-rural gradient:  
435 a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 17, 1–9.

436 Li, T., Wang, Y., Hou, J., Zheng, D., Wang, G., Hu, C., Xu, T., Cheng, J., Yin, W., Mao, X., 2019.  
437 Associations between inhaled doses of PM<sub>2.5</sub>-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and  
438 fractional exhaled nitric oxide. *Chemosphere* 218, 992–1001.

439 Lim, F.L., Hashim, Z., Md Said, S., Than, L.T.L., Hashim, J.H., Norbäck, D., 2016. Fractional exhaled  
440 nitric oxide (FeNO) among office workers in an academic institution, Malaysia—associations with  
441 asthma, allergies and office environment. *Journal of Asthma* 53, 170–178.

442 Liu, X., Zhang, H., Wang, Y., Lu, Yue, Gao, Y., Lu, Yong, Zheng, C., Yin, D., Wang, S., Huang, K.,  
443 2020. Fractional exhaled nitric oxide is associated with the severity of stable COPD. *COPD: Journal*  
444 *of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 17, 121–127.

445 Malinowski, A., Fonseca, J.A., Jacinto, T., Alving, K., Janson, C., 2013. Exhaled nitric oxide levels and  
446 blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health  
447 and Nutrition Examination Survey subjects. *Journal of allergy and clinical immunology* 132, 821–  
448 827.

449 Mamane, A., Baldi, I., Tessier, J.-F., Raheison, C., Bouvier, G., 2015. Occupational exposure to  
450 pesticides and respiratory health. *European Respiratory Review* 24, 306–319.

451 Mora, A.M., Hoppin, J.A., Córdoba, L., Cano, J.C., Soto-Martínez, M., Eskenazi, B., Lindh, C.H., de  
452 Joode, B. van W., 2020. Prenatal pesticide exposure and respiratory health outcomes in the first year  
453 of life: Results from the infants' Environmental Health (ISA) study. *Int J Hyg Environ Health* 225,  
454 113474.

455 Mortimer, K., Lesosky, M., García-Marcos, L., Asher, M.I., Pearce, N., Ellwood, E., Bissell, K., el Sony,  
456 A., Ellwood, P., Marks, G.B., 2022. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17  
457 countries: GAN Phase I study. *European Respiratory Journal* ;60(3):2102865.

458 Mwanga, H.H., Dalvie, M.A., Singh, T.S., Channa, K., Jeebhay, M.F., 2016. Relationship between  
459 pesticide metabolites, cytokine patterns, and asthma-related outcomes in rural women workers. *Int J*  
460 *Environ Res Public Health* 13, 957.

461 Ndlovu, V., Dalvie, M.A., Jeebhay, M.F., 2014. Asthma associated with pesticide exposure among  
462 women in rural Western Cape of South Africa. *Am J Ind Med* 57, 1331–1343.  
463 <https://doi.org/10.1002/ajim.22384>

464 Nerpin, E., Olivieri, M., Gislason, T., Olin, A.C., Nielsen, R., Johannessen, A., Ferreira, D.S., Marcon,  
465 A., Cazzoletti, L., Accordini, S., 2019. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy  
466 men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. *Clinical &*  
467 *Experimental Allergy* 49, 969–979.

468 Nigatu, A.W., Bråtveit, M., Deressa, W., Moen, B.E., 2015. Respiratory symptoms, fractional exhaled  
469 nitric oxide & endotoxin exposure among female flower farm workers in Ethiopia. *Journal of*  
470 *Occupational Medicine and Toxicology* 10. <https://doi.org/10.1186/s12995-015-0053-x>

471 O'dwyer, T., Abramson, M.J., Straney, L., Salimi, F., Johnston, F., Wheeler, A.J., O'keeffe, D.,  
472 Haikerwal, A., Reisen, F., Hopper, I., 2021. Sub-clinical effects of outdoor smoke in affected  
473 communities. *Int J Environ Res Public Health* 18, 1131.

474 Pijnenburg, M.W., 2019. The role of FeNO in predicting asthma. *Front Pediatr* 7, 41.

475 Rodríguez-Zamora, M.G., Zock, J.-P., van Wendel de Joode, B., Mora, A.M., 2018. Respiratory health  
476 outcomes, rhinitis, and eczema in workers from grain storage facilities in Costa Rica. *Ann Work*  
477 *Expo Health* 62, 1077–1086.

478 Soto-Martínez, M.E., Yock-Corrales, A., Camacho-Badilla, K., Abdallah, S., Duggan, N., Avila-  
479 Benedictis, L., Romero, J.J., Soto-Quirós, M.E., 2019. The current prevalence of asthma, allergic  
480 rhinitis, and eczema related symptoms in school-aged children in Costa Rica. *Journal of Asthma* 56,  
481 360–368.

482 Spanier, A.J., Kahn, R.S., Hornung, R.W., Wang, N., Sun, G., Lierl, M.B., Lanphear, B.P., 2009.  
483 Environmental exposures, nitric oxide synthase genes, and exhaled nitric oxide in asthmatic  
484 children. *Pediatr Pulmonol* 44. <https://doi.org/10.1002/ppul.21071>

485 Sunyer, J., Pekkanen, J., Garcia-Esteban, R., Svanes, C., Künzli, N., Janson, C., de Marco, R., Antó, J.M.,  
486 Burney, P., 2007. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy* 62, 142–148.

487 van Horne, Y.O., Farzan, S.F., Razafy, M., Johnston, J.E., 2022. Respiratory and allergic health effects in  
488 children living near agriculture: A review. *Science of The Total Environment* 155009.

489 van Wendel de Joode, B., Mora, A.M., Córdoba, L., Cano, J.C., Quesada, R., Faniband, M., Wesseling,  
490 C., Ruepert, C., Öberg, M., Eskenazi, B., 2014. Aerial application of mancozeb and urinary ethylene  
491 thiourea (ETU) concentrations among pregnant women in Costa Rica: the Infants' Environmental  
492 Health Study (ISA). *Environ Health Perspect* 122, 1321–1328.

493 Weir, C.B., Jan, A., 2019. BMI classification percentile and cut off points.

494 Ye, M., Beach, J., Martin, J.W., Senthilselvan, A., 2013. Occupational pesticide exposures and respiratory  
495 health. *Int J Environ Res Public Health* 10, 6442–6471.

496 Zhang, L., Sun, J., Zhang, D., 2022. Associations and dose-response relationships between different kinds  
497 of urine polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites and adult lung functions. *Environmental*  
498 *Science and Pollution Research* 29, 8639–8649.

499

500



501 **Tablas**

Tabla 1a. Resumen de las características poblacionales de 277 mujeres del Estudio ISA, cantón de Matina, Costa Rica, 2019.

	Grupo FeNO		
	Total (N=277)	FeNO normal ( $\leq 25$ ppb) N=222 (80%)	FeNO elevado ( $>25$ ppb) N=55 (20%)
<b>Característica</b>	<b>Mediana (RIC)</b>		
Edad (años)	31,8 (28,1-37,3)	31,8 (28,0-37,7)	32,3 (28,3-36,7)
	<b>N (%) *</b>		
Clase de IMC			
Bajo peso	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
Normal	61 (22)	51 (23)	10 (18)
Exceso de peso	80 (29)	67 (30)	13 (24)
Obeso	135 (49)	103 (46)	32 (58)
Tabaquismo actual	15 (5)	14 (6)	1 (2)
Embarazada (Sí)	11 (4)	9 (3,3)	2 (0,7)
<b>Afecciones médicas</b>			
Diagnóstico de asma	49 (18)	36 (16)	13 (24)
Sibilancias en el año anterior	45(16)	25 (11)	20 (36)
Diagnóstico de rinitis	44 (16)	26 (12)	18 (33)
Diagnóstico de eccema	76 (27)	62 (30)	14 (29)
Erupción con picor en el año anterior	72 (26)	58 (26)	14 (26)
Puntuación de síntomas respiratorios†			
Bajo (0-1)	190 (69)	159 (72)	31 (56)
Alto (2-5)	87 (31)	63 (28)	24 (44)

\*Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

IQR: Rango Intercuartílico (p25 -p75)

†suma de: sibilancias con falta de aire en los últimos 12 meses, despertar con sensación de opresión en el pecho en los últimos 12 meses, ataque de falta de aire en reposo en los últimos 12 meses, ataque de falta de aire después del ejercicio en los últimos 12 meses, y despertarse por un ataque de falta de aire en los últimos 12 meses

502

503

504

505

506

Tabla 1b. Resumen de las características poblacionales de 293 niños y niñas del Estudio ISA, cantón de Matina, Costa Rica, 2019.

	Grupo FeNO		
	Total (N=293)	Normal ( $\leq 20$ ppb) N=256 (87%)	Elevado ( $> 20$ ppb) N=37 (13%)
<b>Características</b>	<b>Mediana (RIC)</b>		
Edad (años)	8,4 (8,1-8,8)	8,4 (8,1-8,8)	8.4 (8,1-8,9)
	N (%) *		
Sexo femenino	141 (48)	124 (48)	17 (46)
Clase de IMC			
Bajo peso	3 (1)	3 (1)	0 (0)
Normal	199 (68)	173 (68)	26 (70)
Exceso de peso	51 (17)	45 (18)	6 (16)
Obeso	40 (14)	35 (14)	5 (14)
Fumador en casa	27 (9)	24 (9)	3 (8)
<b>Afecciones médicas</b>			
Diagnóstico de asma	46 (16)	36 (14)	10 (27)
Sibilancias en el año anterior	36 (12)	28 (11)	8 (22)
Diagnóstico de rinitis	21 (7)	11 (4)	10 (27)
Diagnóstico de eccema	24 (8)	22 (9)	2 (5)
Erupción cutánea con picor en el año anterior	59 (20)	51 (20)	8 (22)
Puntuación de gravedad del asma			
0 (Ninguno)	255 (88)	226 (89)	26 (78)
1 (No grave)	16 (5)	15 (6)	1 (3)
2 (Grave)	20 (7)	13 (5)	7 (19)

\*Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

† Los síntomas graves de asma se definieron como  $\geq 4$  ataques de sibilancias en los 12 meses anteriores, o media de  $>1$  noche por semana de alteración del sueño por sibilancias en los 12 meses anteriores, o sibilancias que afectan el habla en los últimos 12 meses. No grave se definió como tener menos de 4 ataques de sibilancias en los 12 meses anteriores y media de  $<1$  noche por semana de alteración del sueño en los últimos 12 meses, si los niños no tuvieron ataques de asma, despertares nocturnos o problemas respiratorios debido a al asma fueron categorizados como ninguno

507

508

Tabla 2. Odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) entre FeNO elevado, característica personal y condiciones médicas en mujeres y niños, cantón de Matina, Costa Rica, 2019.

Características	Mujeres N=277			Niños N=293		
	N	O	IC del 95 %	N	O	IC del 95 %
IMC (obeso vs no obeso)	138	1,61	(0,89-2,95)	40	0,99	(0,32-2,51)
Fumador actual	16	0,28	(0,02-1,42)			
Mujeres embarazadas	12	0,89	(0,13-3,60)			
Sexo (femenino vs masculino)				141	0,9	(0,45-1,81)
Fumador en casa				27	0,85	(0,19-2,60)
<b>Condiciones médicas</b>						
Gravedad del asma infantil				20	4,33	(1,52-11,45)
Grave						
Ninguno/No grave				271	REF	
Puntuación de los síntomas respiratorios en adultos						
Bajo (0-1)	192	REF				
Alto (2-5)	90	1,95	(1,06-3,58)			
Diagnóstico de asma	50	1,60	(0,76-3,22)	46	2,24	(0,96-4,91)
Sibilancias en el último año	47	4,50	(2,25-8,99)	36	2,23	(0,88-5,17)
Diagnóstico de rinitis	46	3,67	(1,81-7,35)	21	8,18	(3,15-21,22)
Eccema	80	0,94	(0,46-1,83)	24	0,60	(0,09-2,17)
Erupción cutánea con picor	62	1,31	(0,64-2,56)	59	1,10	(0,45-2,45)
<b>Condiciones médicas recientes</b>						
Medicamentos para el asma en las últimas 3 semanas (mujeres) / semana (niños)	12	2,43	(0,62-8,39)	70	1,02	(0,43-2,20)
Medicamentos para el asma hoy	9	2,64	(0,53-11,12)	14	1,15	(0,17-4,55)
Enfermo de gripe/rinitis en las últimas 3 semanas (mujeres) /semana (niños)	59	2,91	(1,50-5,59)	102	1,51	(0,74-3,02)
Enfermo hoy (gripe/rinitis)	24	3,18	(1,25-7,85)	45	1,25	(0,46-3,03)
<b>Variables del cuestionario del día de la evaluación</b>						
Ejercicio vigoroso hoy	8	2,40	(0,48-10,12)	6	1,04	(0,05-7,15)
Cafeína en última hora	30	0,66	(0,21-1,75)			
Comida en última hora	35	0,99	(0,38-2,35)			
Fumado hoy	7	0,66	(0,03-4)			

Tabla 3. Asociaciones no ajustadas [odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %)] de exposiciones ambientales y FeNO para mujeres y niños, cantón de Matina, Costa Rica, 2019.

	Mujeres			Niños		
	FeNO normal ( $\leq 25$ ppb)	FeNO elevado ( $> 25$ ppb)	O (IC del 95%)	FeNO normal ( $\leq 20$ ppb)	FeNO elevado ( $> 20$ ppb)	O (IC del 95%)
<b>Exposiciones ambientales</b>	N=222 (80%)	N=55 (20%)		N= 256 (87%)	N=37 (13%)	
<b>Familiar</b>						
Uso de plaguicidas en el hogar						
Sí	148(67)	41(75)	1,46 (0,77-2,94)	170(66)	27(73)	1,37 (0,65-3,08)
No	74(33)	14(25)	REF	86(34)	10(27)	REF
Plaguicida usado fuera del hogar						
Sí	133(60)	32(58)	0,93 (0,51-1,71)	150(59)	21(57)	0,93 (0,46-1,89)
No	89(40)	2(42)	REF	106(41)	16(43)	REF
Fumigación del gobierno en el hogar (exterior)						
Sí	120(54)	28(51)	0,88 (0,49-1,60)	141(55)	19(51)	0,86 (0,43-1,73)
No	102(46)	27(49)	REF	115(45)	18(49)	REF
Fumigación del gobierno en el hogar						
Sí	94(42)	27(49)	1,31 (0,72, 2,38)	119(47)	14(38)	0,70 (0,34-1,41)
No	128(58)	28(51)	REF	137(53)	23(62)	REF
<b>Exposiciones paraocupacionales</b>						
Distancia (m) desde la plantación de banano (tercil)						
0 - 94,9	79	15	REF	83	13	REF
94,9 - 391	69	20	1,53 (0,73-3,25)	81	15	1,20 (0,54-2,71)
> 391	73	20	1,44 (0,69-3,07)	83	9	0,65 (0,25-1,58)
La madre aplica agroquímicos						
Sí	23(10)	7(13)	1,20 (0,46-2,83)	27(11)	4(11)	0,94 (0,26, 2,58)
No	199(90)	48(87)	REF	219(89)	32(89)	REF
Pareja/padre aplica agroquímicos						
Sí	54(25)	14(26)	0,98 (0,47-1,99)	66(28)	4(11)	0,40 (0,11-1,12)
No	164(75)	39(74)	REF	174(72)	32(89)	REF
/Madre trabaja en agricultura o empresa bananera						
Sí	32(14)	9(16)	1,16 (0,49-2,52)	33(13)	9(25)	2,08 (0,86-4,67)
No	190(86)	46(84)	REF	213(87)	27(75)	REF
Socio/Padre trabaja en agricultura o en empresa bananera						
Sí	103(47)	31(59)	1,56 (0,75-3,46)	124(52)	11(31)	0,52 (0,21-1,30)

No	115(53)	22(42)	REF	116(48)	25(69)	REF
Socio/Padre trabaja en empresa bananera						
Embalaje	31(14)	7 (13)	1,20 (0,44-2,93)	35 (15)	3 (8)	0,41 (0,09-1,24)
Otro	65(30)	24(44)	1,88 (0,98-3,62)	81 (34)	7 (19)	0,40 (0,16-0,93)
Trabajador no agrícola	122(56)	23 (43)	REF	122 (51)	26 (73)	REF
Humo de la quema de residuos						
Nunca	39(18)	7(13)	REF	46 (18)	3 (8)	REF
Algunos/Mensual	53(24)	13(24)	1,37 (0,51-3,93)	62 (24)	10 (27)	2,47 (0,71-11,49)
Semanal/Diario	130(59)	35(64)	1,5 (0,65-3,92)	148 (58)	24 (65)	2,49 (0,82-10,79)

510

511

Tabla 4. Asociaciones ajustadas por obesidad de exposiciones ambientales y FeNO elevado en 277 mujeres, cantón de Matina, Costa Rica, 2019.

<b>Exposiciones Ambientales</b>	<b>OR (IC del 95%)</b>
Distancia (m) tercil	
0 - 94,9	REF
94,9 - 391	1,50 (0,72-3,22)
> 391	1,44 (0,69-3,07)
Uso de plaguicidas en el hogar	1,46 (0,76-2,93)
Uso de plaguicidas fuera del hogar	0,93 (0,51-1,72)
Fumigación gubernamental en el hogar (exterior)	0,86 (0,48-1,57)
Fumigación gubernamental dentro del hogar	1,32 (0,72-2,39)
Aplica agroquímicos	1,19 (0,45-2,80)
Trabaja en banano o agricultura	1,25 (0,53-2,74)
Pareja aplica agroquímicos	1,00 (0,47-2,04)
Pareja trabaja en banano o agricultura	1,61 (0,77-3,58)
Pareja trabaja en banano	
Embalaje	1,22 (0,45-3,00)
Otro	1,80 (0,93-3,48)
Ninguno	REF
Humo de la quema de residuos	
Nunca	REF
Algunos/Mensual	1,43 (0,53-4,12)
Semanal/Diario	1,58 (0,68-4,15)

OR: Odds ratios

IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %

512

513