



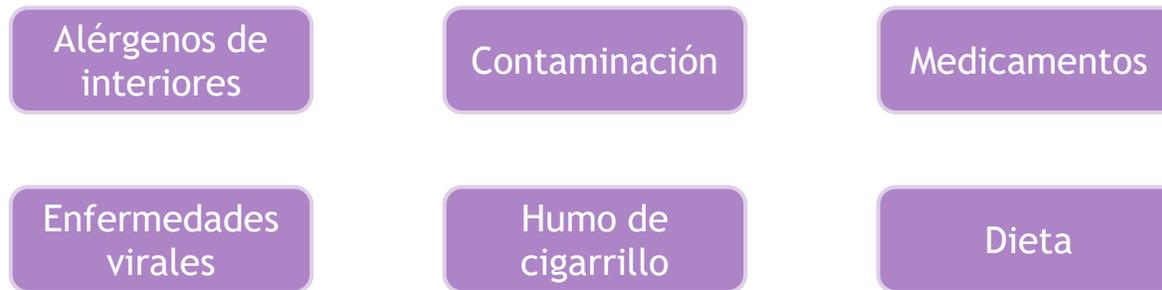
BEAMS

Estudio Binacional sobre Microbiomas y Asma Infantil

Antecedentes

Antecedentes

- ▶ El **asma** es la enfermedad respiratoria crónica más común en la infancia y no se conoce ninguna prevención ni cura.
- ▶ El riesgo de padecer asma en la infancia se ha relacionado con **exposiciones tempranas** en la vida como:



- ▶ Los trabajos más recientes se han centrado en el **microbioma**, identificando exposiciones externas (i.e. perros) que alteran el riesgo y mostrando cómo esas exposiciones influyen en las características microbianas del huésped relacionadas con el desarrollo del sistema inmunitario.

Antecedentes

▶ En comparación con los agricultores amish tradicionales con altos niveles de exposición al polvo agrícola y a las endotoxinas, los agricultores huteritas ancestralmente emparentados tienen una baja exposición al polvo y un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar asma en sus granjas mecanizadas.

▶ De manera similar, en la región de Carelia de Rusia y el norte de Europa, que sufrió una separación política de fronteras después de la Segunda Guerra Mundial, los investigadores observaron una protección relativa contra el desarrollo del asma entre los carelianos étnicos que viven en Rusia. Esto se atribuyó en parte al aumento de la exposición microbiana en el agua potable, en el contexto de condiciones de vida menos desarrolladas.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 4, 2016

VOL. 375 NO. 5

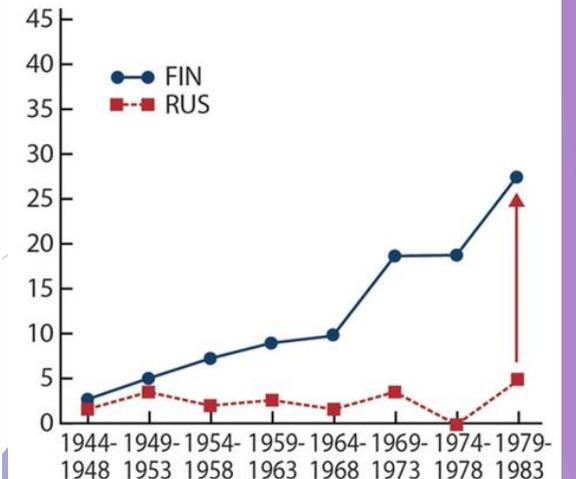
Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children

Michelle M. Stein, B.S., Cara L. Hrusch, Ph.D., Justyna Gozdz, B.A., Catherine Igartua, B.S., Vadim Pivniouk, Ph.D., Sean E. Murray, B.S., Julie G. Ledford, Ph.D., Mauricius Marques dos Santos, B.S., Rebecca L. Anderson, M.S., Nervana Metwali, Ph.D., Julia W. Neilson, Ph.D., Raina M. Maier, Ph.D., Jack A. Gilbert, Ph.D., Mark Holbreich, M.D., Peter S. Thorne, Ph.D., Fernando D. Martinez, M.D., Erika von Mutius, M.D., Donata Vercelli, M.D., Carole Ober, Ph.D., and Anne I. Sperling, Ph.D.

Las exposiciones ambientales/microbianas influyen en la función inmune y el riesgo de asma en poblaciones genéticamente similares.



Sensibilización al polen de abedul en adultos de la Carelia finlandesa y rusa nacidos en 1944-1983



Antecedentes

- ▶ El Estudio Binacional de Asma Temprana y Microbioma se basa en nuestra observación de que los niños de ascendencia mexicana que viven en el sur de Arizona, tienen un riesgo cuatro veces mayor de asma en la infancia que los niños que viven al otro lado de la frontera entre Arizona y México, a menos de 70 km de distancia, en Nogales, Sonora, México.

Escuela	Asma	
	OR (95% CI)	P value
Tucson, Arizona		
A	4.89 (2.72-8.80)	<.001
Nogales, Arizona		
B	3.47 (1.88-6.42)	<.001
C	4.13 (1.78-9.60)	<.001
Nogales, Sonora		
D	1.36 (0.68-2.71)	.32
E	ref	ref
P value	<.0001	

Objetivo

Objetivo general

Identificar exposiciones microbianas pre y post natales específicas, rutas genéticas y moléculas microbianas comunes a Nogales, Sonora, en comparación con Tucson, Arizona.

Comprender los mecanismos bajo los cuales, estos factores proveen inmunidad contra el asma.

Objetivos específicos

1

Identificar floras intestinales en la vida temprana que sean divergentes, así como rutas inmunológicas en Nogales, México y Tucson, EE.UU.

2

Determinar las diferencias transfronterizas en microbiomas y en el desarrollo de la flora intestinal y la productividad metabólica en infantes que adquieren dicha protección.

3

Comprender los mecanismos por los que las interacciones huésped-microbiomas, confieren protección contra el asma a través de la frontera México-Estados Unidos.

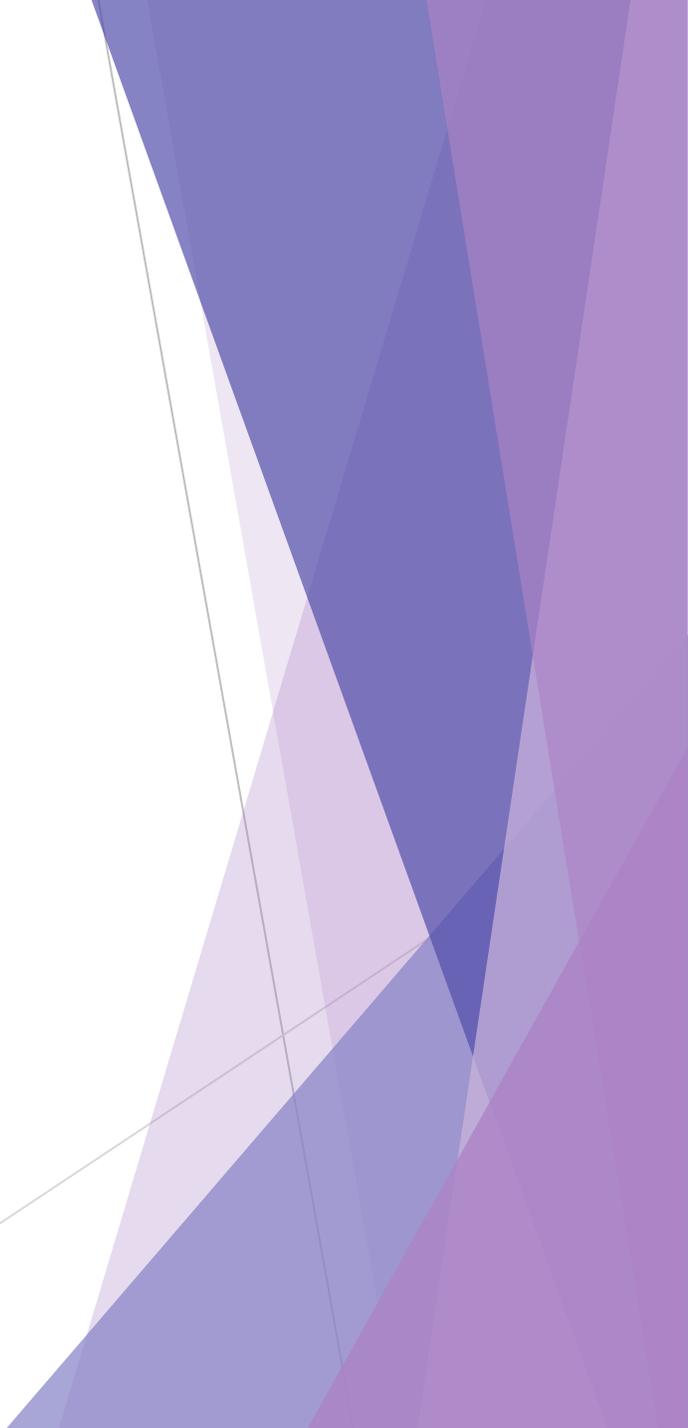
Objetivos específicos del núcleo B

- 1** Reclutar 500 mujeres embarazadas (250 mujeres méxico-americanas en Tucson, Arizona y 250 mujeres embarazadas mexicanas en Nogales, Sonora) en clínicas prenatales.
Obtener muestras para evaluación inmunológica y de microbioma; y obtener muestras ambientales y aplicar encuestas para identificar tipos de exposición.
- 2** Dar seguimiento a niños y mujeres durante los primeros 24 meses de vida, así como obtener muestras fecales y sanguíneas de manera continua, junto al muestro ambiental y la aplicación de entrevistas de exposición ambiental y resultados clínicos.
- 3** Crear infraestructura capaz de administrar las muestras y las encuestas desde su recolección en campo hasta su procesamiento en los laboratorios, control de inventario, captura, control de calidad y distribución a los laboratorios correspondientes.

Hipótesis

Exposición microbiana durante el embarazo y durante los primeros momentos del período postnatal, impacta de manera duradera la capacidad inmune de las vías aéreas, incrementando la resistencia de éstas a desarrollar asma.

Métodos



Métodos

Tipo de estudio:

BEAMS es un estudio longitudinal, mediante el seguimiento de una cohorte de nacimiento transfronterizo.

Población objetivo:

Mujeres embarazadas de ascendencia mexicana en el tercer trimestre y sus productos hasta los 36 meses de nacidos.

Tamaño de la muestra:

500 diadas de madre-hijo:

- 250 mujeres embarazadas méxico-americanas en Tucson, Arizona.
- 250 mujeres mexicanas en Nogales, Sonora.

Lugares de reclutamiento:

Centro de Salud Nogales
Secretaría de Salud de
Sonora
(SSS)

El Río Community Health
Center
Tucson Medical Center



SECRETARÍA DE
SALUD PÚBLICA

GOBIERNO
DE SONORA



Inicio del estudio:

- **EE.UU.** comenzó en **septiembre de 2021.**
- **México** comenzó en **marzo de 2022.**

Métodos

Análisis. Se evaluarán las diferencias entre:

- La exposición microbiana ambiental.
- El desarrollo funcional de la flora intestinal.
- Los productos metabólicos asociados con resultados clínicos distintivos, incluidos patrones específicos de maduración inmunológica.

Se ajustará:

- Un modelo que muestre las interacciones particulares entre huésped-exposiciones microbianas ambientales que ocurren en Nogales y Tucson.
- Determinar el efecto en la función inmune e inmunidad respiratoria.

Métodos

El estudio involucra:

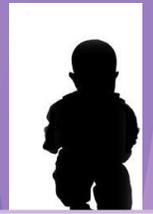
- 1) El reclutamiento de sujetos mediante el apoyo de Centros de Salud en Tucson, Arizona, y Nogales, México.
- 2) La recolección de muestras sanguíneas maternas durante el periodo prenatal, así como muestras de los microbiomas involucrados.
- 3) El muestreo repetido de los microbiomas del niño y su sangre.
- 4) El muestreo de los ambientes domésticos, tanto en un momento prenatal como durante los primeros dos años de vida.
- 5) La obtención de información mediante la aplicación de encuestas sobre los resultados clínicos del niño, así como sobre las exposiciones ambientales que pudieran haber influido en el riesgo de contraer asma y en el desarrollo de su flora intestinal.
- 6) Crear una infraestructura para garantizar el transporte de las muestras previamente inventariadas a los laboratorios correspondientes.
- 7) Ingresar la información de las encuestas en la base de datos del proyecto.

Métodos

El proyecto BEAMS tiene sujetos humanos involucrados; por lo cual fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Arizona y con el respaldo del Comité de Ética de la Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos.

En el reclutamiento, se explica en detalle los objetivos del proyecto, información incluida en la carta de consentimiento aprobada por el Comité de Ética y que los participantes firman.

Human Subject Assurance Number: 00004218



Identificar, reclutar mujeres embarazadas de ascendencia mexicana, 3er trimestre

Visita prenatal domiciliaria

Muestras hospitalarias

Visitas domiciliarias de 1, 3, 6, 9, 12, 24 meses

Consentimiento informado

Muestras ambientales
Muestras humanas
Alimentos, cuestionarios de salud

Sangre del cordón umbilical
Meconio

Muestras ambientales
Muestras humanas
Enfermedad, Cuestionarios de alimentación

DIAGRAMA DE RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO

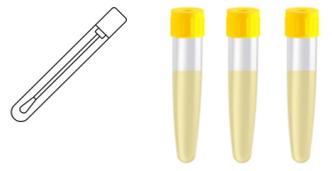
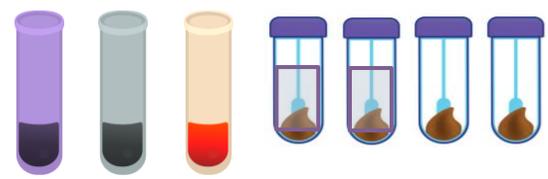


DIAGRAMA DE RECLUTAMIENTO

Identificación de la participante

Actividades

Coordinadora BEAMS



Centro de Salud

Tarjetero
Control
Prenatal



Enfermera
"Modulo Rosa"
(Control
Prenatal)



Médico
"Modulo Rosa"
(Control
Prenatal)



Trabajadora
Social



- Identificar posibles participantes por edad gestacional
- Elaborar un listado de posibles participantes
- Elaborar un cronograma de citas programadas de las posibles participantes

- Identificar posibles participantes por edad gestacional
- Comentar a la posible participante acerca de BEAMS
- Si la embarazada esta interesada se refiere a la coordinadora BEAMS

- Identificar posibles participantes por edad gestacional
- Comentar a la posible participante acerca de BEAMS
- Si la embarazada esta interesada se refiere a la coordinadora BEAMS

- Identificar posibles participantes por edad gestacional
- Comentar a la posible participante acerca de BEAMS
- Si la embarazada esta interesada se refiere a la coordinadora BEAMS

Uso:

- Guión de reclutamiento



Realizar:

- Formato de Reclutamiento
- Consentimiento Informado o Parenteral
- Formato de Registro y Contacto
- Programar Visita Domiciliaria

Proporcionar:

- Encuesta Salud Prenatal
- Cuestionario Alimenticio Breve y Tamaño de Porciones
- Instrucciones y Cuestionarios de Recolección de Hisopado Vaginal, Orina y Heces
- Kits de recolección de Hisopado Vaginal, Orina y Heces

DIAGRAMA VISITA DOMICILIARIA

Actividades

▪ Toma y registro de temperatura y humedad

▪ Uso de equipo de geolocalización

▪ **Elaboración de Encuesta y/o Formato:**

- Prenatal sobre el Contexto Doméstico
- Información de Muestras de Limpieza para el Polvo.
- Información de Muestras de Sangre
- Tomas de Muestras de Polvo
- Tomas de Muestras de Agua
- Registro de Muestras de Heces
- Registro de Muestras de Orina
- Registro de Hisopados Vaginales
- Colocación del EDC

▪ **Recolección de Encuesta y/o Cuestionarios ya elaborados:**

- Salud Prenatal
- Alimenticio breve y Tamaño de Porciones

▪ Toma de muestras sanguínea

▪ **Recolección de muestras:**

- Agua y Polvo
- Hisopados Vaginales, Orina y Heces

Proporcionar: Kits para la recolección de Meconio

Inicial Prenatal



Elaboración y
Recolección de
Encuestas y Formatos



Toma de Muestra
de Agua



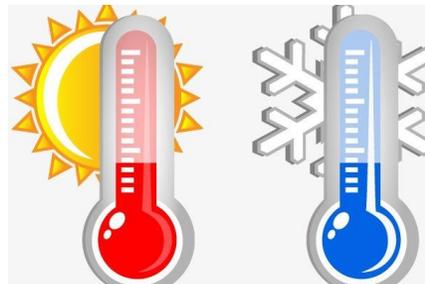
Toma de Muestra de
Polvo



Toma de Muestra
Sanguínea



Toma de temperatura y
humedad dentro y fuera
de casa



Uso de equipo de
geolocalización

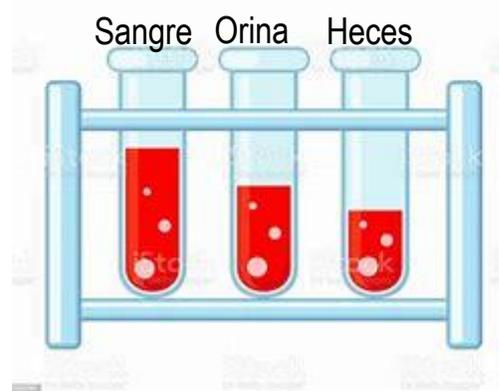


Recolección de Muestras
de Hisopado Vaginal,
Orina y Heces



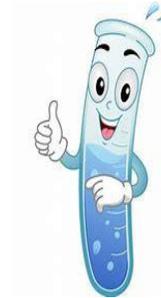
DIAGRAMA RESGUARDO Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

Hogar

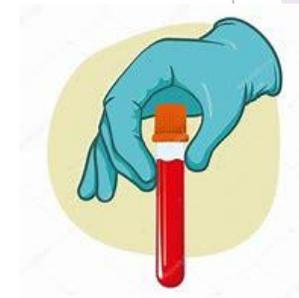


Hospital

Meconio



Sangre Cordón umbilical



Actividades

Transporte y Resguardo

Resguardo

Transporte de muestras de casa al hospital

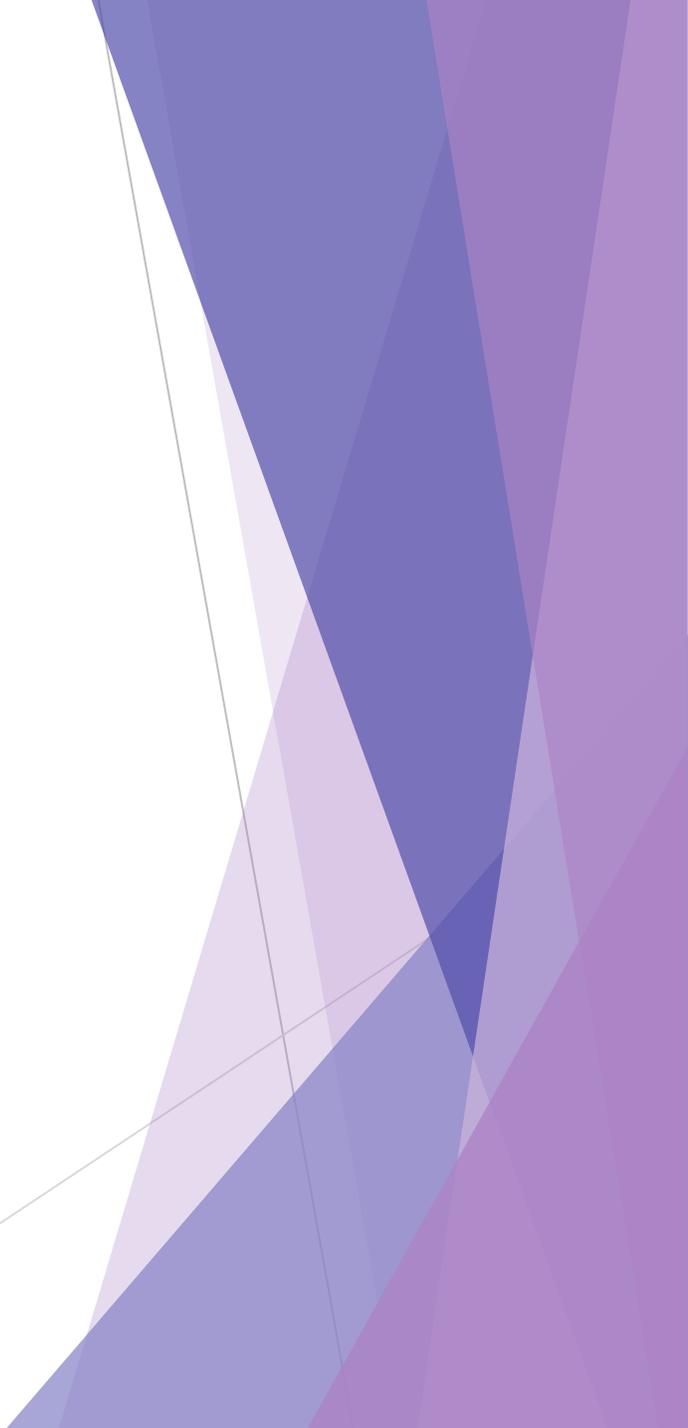
Embalaje de muestras utilizando protocolos establecidos

Transporte de muestras a Puerto de Entrada Mariposa y Morley

Entrega de muestras al Puerto de Entrada Mariposa y Morley en horario establecido



Resultados (Avances)



Resultados (Avances)

México - Estados Unidos

1. Deserción de participantes		
	México	EE.UU.
Previo a visita del hogar prenatal	0	55
Después de la visita del hogar prenatal	18	15
Total	18	70

2. Nacimiento			
	Muestra	México	EE.UU.
Sangre de cordón umbilical		65	37
Meconio		75	45
Total		95	75

3. Visita prenatal al hogar			
	Muestra	México	EE.UU.
Sangre		114	76
Heces		95	59
Vaginal		114	76
Orina		114	78
Polvo de aspiradora		112	77
Agua		114	77
Cuestionarios		114	79
Total		114	80

4. Visita del primer mes			
	Muestra	México	EE.UU.
Leche materna		77	51
Heces		81	58
Nasal		88	62
Polvo de aspiradora		88	64
Agua		86	64
Cuestionarios		88	64
Total		88	64

5. Visita del tercer mes		
Muestra	México	EE.UU.
Sangre	42	8
Heces	66	45
Nasal	72	54
Polvo de aspiradora	72	55
Agua	71	55
Cuestionarios	72	55
Total	72	55

6. Visita del sexto mes		
Muestra	México	EE.UU.
Heces	57	45
Nasal	58	48
Cuestionarios	58	49
Total	58	49

7. Visita del noveno mes		
Muestra	México	EE.UU.
Heces	48	37
Nasal	49	41
Cuestionarios	49	42
Total	49	42

8. Visita del doceavo mes		
Muestra	México	EE.UU.
Sangre	24	16
Heces	31	30
Nasal	32	35
Polvo de aspiradora	32	36
Agua	32	34
Cuestionarios	32	36
Total	32	37

9. Visita del decimoctavo mes		
Muestra	México	EE.UU.
Heces	13	14
Nasal	13	14
Cuestionarios	13	14
Total	13	15

10. Visita del vigesimocuarto mes		
Muestra	México	EE.UU.
Sangre	0	1
Heces	0	3
Nasal	0	5
Polvo de aspiradora	0	5
Agua	0	5
Cuestionarios	0	5
Total	0	5

	EE.UU.	MX	P	EE.UU. n/MX n
IMC antes del embarazo, media (de)	30.0 (6.2)	24.6 (5.3)	<0.001	68/107
IMC prenatal, media (de)	32.9 (5.9)	28.0 (4.9)	<0.001	68/108
Edad prenatal años, media(de)	28.2 (6.2)	23.8 (6.1)	<0.001	72/108
Semanas de embarazo en el momento del reclutamiento, media (de)	30.1 (4.1)	32.7 (0.9)	<0.001	132/100

El índice de masa corporal (IMC) fue reportado por la madre en el momento del reclutamiento.

	EE.UU.	MX	P	EE.UU. n/MX n
Años de escolaridad <12, %	22.1	57.8	<0.001	68/102
Alguna vez fumado, %	30.6	44.4	0.061	72/108
Vacunados Covid, %	65.2	83.2	0.006	69/107
Enfermedad Covid, %	21.7	3.8	<0.001	69/106
Antibióticos durante el embarazo, %	23.9	20.8	0.6	71/106

	EE.UU.	MX	P	EE.UU. n/MX n
Mamá alguna vez con asma, %	20.0	8.3	0.023	70/108
Mamá alguna vez tiene sibilancia, %	24.6	10.4	0.012	69/106
Fiebre del heno de mamá alguna vez, %	42.7	15.0	<0.001	68/100
Mamá alguna vez tosió >=1 semana, %	40.0	15.7	<0.001	70/108
Papá alguna vez con asma, %	11.1	2.0	0.012	72/100

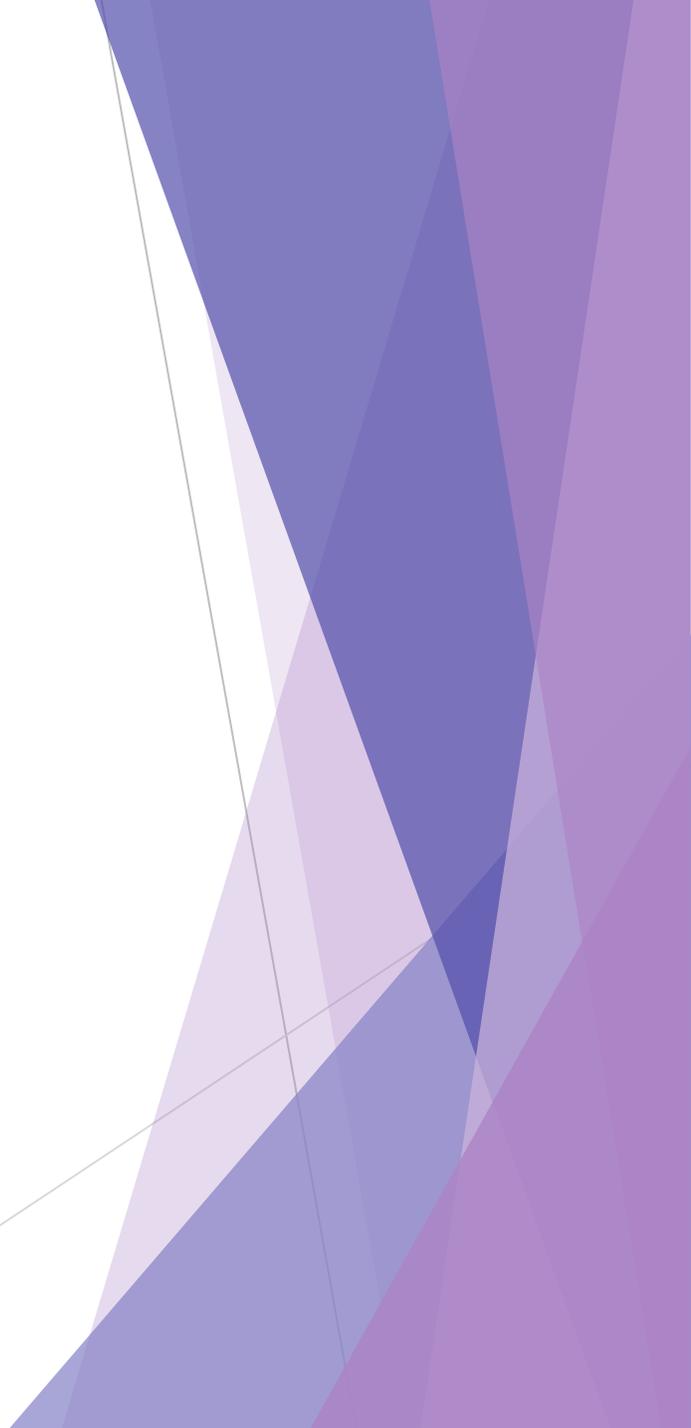
	EE.UU.	MX	P	EE.UU. n/MX n
Perros de interior, %	37.5	23.2	0.037	72/108
Gatos de interior, %	8.3	13.0	0.3	72/108
Niños en el hogar >=2, %	41.7	16.7	<0.001	72/108

	EE.UU.	MX	P	EE.UU. n/MX n
Ingresos >=10k/año, %	72.7	1.0	<0.001	66/100
Casa en camino de tierra, %	9.5	25.2	0.008	74/103
Vivir en vivienda unifamiliar, %	45.8	71.2	0.001	72/104
Vivienda propia, %	49.3	65.3	0.11	69/98
Baño >1, %	84.2	15.8	<0.001	75/105
Dormitorios >2, %	54.7	24.5	<0.001	75/106
Mamá bebe agua acarreada, %	25.7	97.9	<0.001	70/93

Comparación de la salud de las participantes y las características del hogar, por ubicación.

- Más de 1,300 participantes potenciales fueron evaluadas en Nogales, aproximadamente el 60% de los cuales no eran elegibles.
- De las participantes elegibles, el 69% declinó participar.
- En comparación con México, las participantes en los EE.UU. tenían un IMC perinatal y prenatal más alto, tienden a ser mayores y con más años de escolaridad.
- Las participantes en EE.UU. también informaron tasas más altas de asma, sibilancias, tos persistente y fiebre del heno que las participantes de México.
- Las participantes en México tienen ingresos más bajos, hogares más pequeños y son más propensos a beber agua transportada que las participantes en los EE.UU.

Discusión



Discusión

- ▶ Los avances hasta ahora incluyen el establecimiento de un equipo de investigación binacional altamente comprometido, colaboraciones productivas con socios clínicos, la creación de cuestionarios estandarizados pero que reflejan las diferencias culturales y la infraestructura de estudio para manejar las muestras de manera adecuada.
- ▶ Todos los formularios, folletos y cuestionarios están disponibles tanto en inglés como en español, habiendo sido traducidos por hablantes nativos y revisados para verificar su idoneidad. Por ejemplo, dado que 'wheeze' no se traduce directamente al español, se utilizaron los términos 'silbidos en el pecho, chiflido, le pilla el pecho'.
- ▶ Se desarrollaron protocolos para garantizar la idoneidad y la sensibilidad cultural en dos entornos muy diferentes, por ejemplo, ajustando el protocolo de recolección de polvo para tener en cuenta los diferentes tamaños de los hogares.
- ▶ Hemos identificado múltiples desafíos para el reclutamiento.
 - ▶ El estudio requiere que los miembros del hogar estén dispuestos a permitir el acceso a la vivienda. Por lo tanto, los participantes potenciales deben obtener el consentimiento implícito de su pareja y de los miembros del hogar, antes de firmar el consentimiento. La razón más común que se da para la falta de participación es que la pareja/cónyuge no quiere participar.

Discusión

- ▶ Nuestra población de estudio tiene un mayor riesgo de disparidad social y económica, lo cual es una barrera potencial para el reclutamiento y la retención.
 - ▶ Para la población de estudio en Tucson, que se limita a personas de ascendencia mexicana, una de las preocupaciones incluye el estatus migratorio. Por esta razón, no se les pide a los participantes que revelen su ciudadanía o que proporcionen un número de seguro social. La remuneración monetaria se limita a menos de lo que el gobierno de los EE. UU. tendría que revelar a efectos fiscales.
- ▶ Los participantes corren el riesgo de sufrir disparidades en la atención médica.
 - ▶ El equipo de investigación en Nogales también son profesionales de la salud, que brindan servicios de salud a la comunidad. El equipo puede proporcionar información adicional no relacionada con la investigación a los participantes, como recordatorios de visitas al médico y vacunas, evaluaciones de enfermedades y acceso a programas de participación comunitaria.
 - ▶ En Tucson, un reclutador, contratado por nuestro socio clínico, también trabaja como asesor de salud comunitaria y puede proporcionar información sobre una variedad de programas a nivel local, incluidos bancos de alimentos, bancos de pañales, apoyo a la lactancia materna y recursos de salud mental.

Conclusión

- ▶ BEAMS es el primer estudio de este tipo con el potencial de avanzar en el campo de la prevención de alergias y asma, al proporcionar un marco novedoso para la exposición y la investigación del microbioma utilizando una cohorte de nacimiento binacional.

Estatus actual

- Continuar con la difusión del proyecto.
- Continuar con el reclutamiento de mujeres embarazadas; una vez obtenido el consentimiento para participar en el estudio realizar la visita prenatal.
- Continuar con las visitas de seguimiento de 1, 3, 6, 9, 12 y 18 meses.
- Transporte de muestras a las Garita Morley y Mariposa para su traslado al Laboratorio Carr de la Universidad de Arizona.

Instituciones participantes en el proyecto

- ▶ Universidad de Arizona
- ▶ Servicios de Salud del Estado de Sonora
- ▶ Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos, Sección mexicana
- ▶ Universidad de California en San Francisco
- ▶ El Colegio de la Frontera Norte
- ▶ El Río Community Health Center



THE UNIVERSITY
OF ARIZONA



GOBIERNO
DE SONORA

SECRETARÍA DE
SALUD PÚBLICA



University of California
San Francisco



El Colegio
de la Frontera
Norte

EL RIO
HEALTH

Agradecimiento a National Institutes of Health (NIH) - National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

Número de proyecto: 5P01AI148104-04



National Institutes of Health



National Institute
of Allergy and
Infectious Diseases