

# Estudio Binacional sobre Asma Infantil (BEAMS)

## Avance de Resultados

MERCEDES GAMEROS, IMSS BIENESTAR, SERVICIOS PÚBLICOS DE SALUD. MÉXICO.

GUDELIA RANGEL, EL COLEGIO DE LA FRONTERA NORTE; COMISIÓN DE SALUD FRONTERIZA MÉXICO-ESTADOS UNIDOS. MÉXICO.

FERNANDO D MARTINEZ, ASTHMA AND AIRWAY DISEASE RESEARCH CENTER, UNIVERSITY OF ARIZONA, TUCSON AZ., E.E. U.U.

CECILIA ROSALES, MEL & ENID ZUCKERMAN, COLLEGE OF PUBLIC HEALTH, UNIVERSITY OF ARIZONA, PHOENIX AZ., E.E. U.U.

TARA CARR, ASTHMA AND AIRWAY DISEASE RESEARCH CENTER, UNIVERSITY OF ARIZONA, TUCSON AZ., E.E. U.U.

DONATA VERCELLI, ASTHMA AND AIRWAY DISEASE RESEARCH CENTER, UNIVERSITY OF ARIZONA, TUCSON AZ., E.E. U.U.

SUSAN LYNCH, UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT SAN FRANCISCO, CA., E.E. U.U.

# 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

- ▶ 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 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 24 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  
Servicios Públicos de  
Salud IMSS Bienestar

El Río Community Health  
Center  
Tucson Medical Center

## 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:**

El reclutamiento de sujetos mediante el apoyo de Centros de Salud en Tucson, Arizona, y Nogales, México.

---

La recolección de muestras sanguíneas maternas durante el periodo prenatal, así como muestras de los microbiomas involucrados.

---

El muestreo repetido de los microbiomas del niño y su sangre.

---

El muestreo de los ambientes domésticos, tanto en un momento prenatal como durante los primeros dos años de vida.

---

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.

---

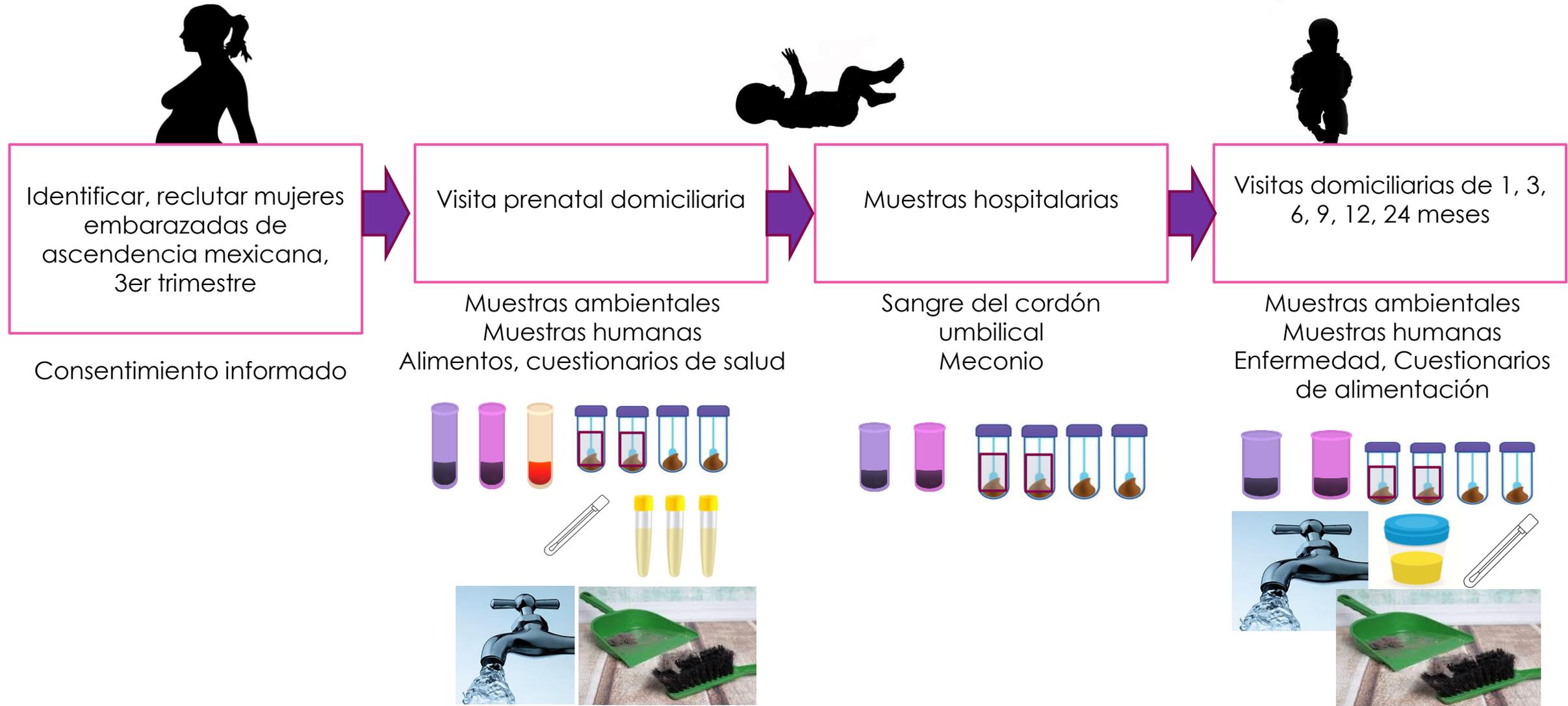
Crear una infraestructura para garantizar el transporte de las muestras previamente inventariadas a los laboratorios correspondientes.

---

Ingresar la información de las encuestas en la base de datos del proyecto.

---

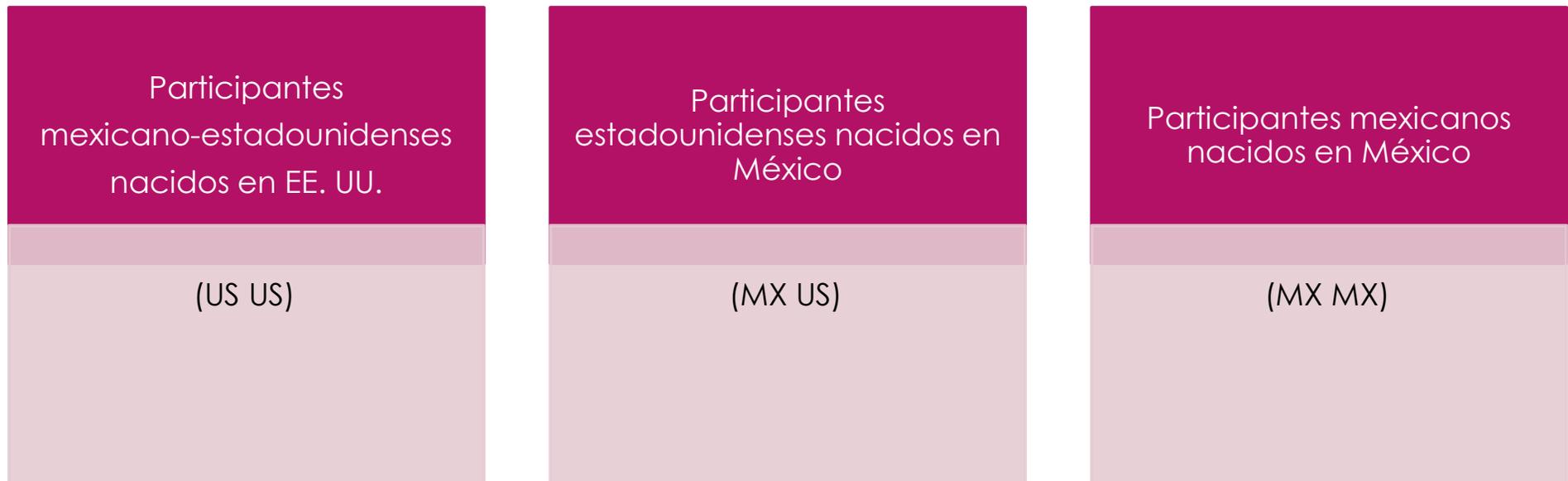
# Diagrama de Reclutamiento y Seguimiento



# Avance de Resultados



# Poblaciones de estudio



# Algunas características de las mujeres participantes

Madres		US US*	MX US*	MX MX*	P=
		N=43	N=34	N=155	<0.001
Edad	Media (DE)	27.5 (6)	30.2 (6)	23.4 (6)	<0.001
IMC	Media (DE)	33.5 (5)	31.8 (6)	28.1 (5)	<0.001
Vacunación BCG	%	36.8	76.5	97.9	<0.001
Habla español en casa	%	16.2	71.0	97.8	<0.001
Fumar siempre	%	20.5	44.1	46.4	<0.015
Educación, <12 años	%	23.1	15.6	60.8	<0.0001
Ingresos, <3k	%	7.9	16.7	72.4	<0.000
# personas en el hogar, 4 +	%	53.7	58.8	58.4	0.9
Cesárea	%	27.8	40.7	29.6	0.5
Retirada	%	23.3	11.8	14.4	0.3

**US US:** Participantes mexicano-estadounidenses nacidos en EE. UU.

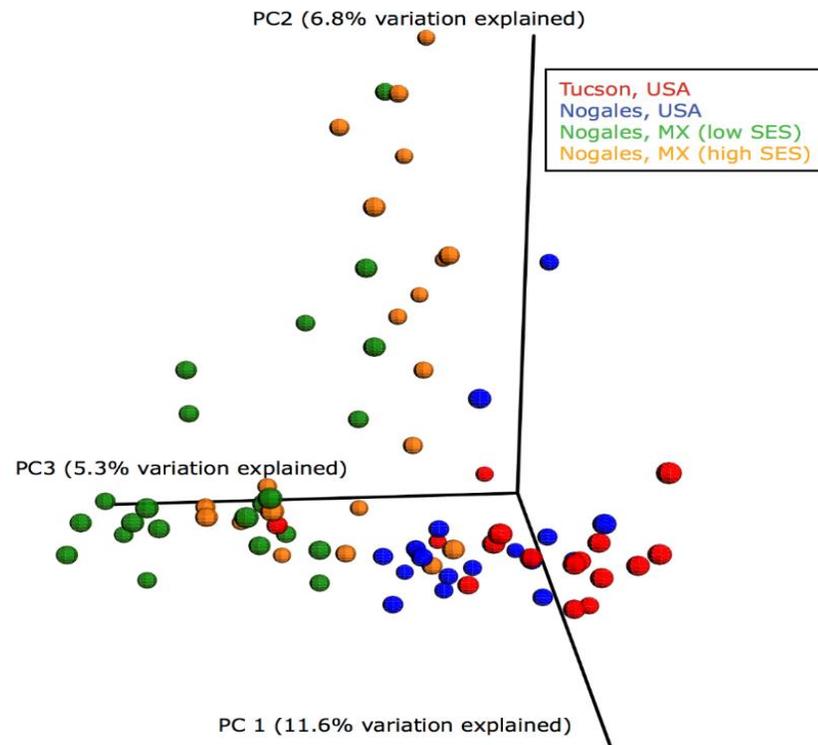
**MX US:** Participantes estadounidenses nacidos en México.

**MX MX:** Participantes mexicanos nacidos en México.

**La pregunta sobre si tiene vacuna BCG, se agregó posterior al inicio del estudio: US US (7/19), MX US (13/17), MX MX (92/94)**

# Microbiomas en el entorno de Estados Unidos y México

## Polvo en los hogares



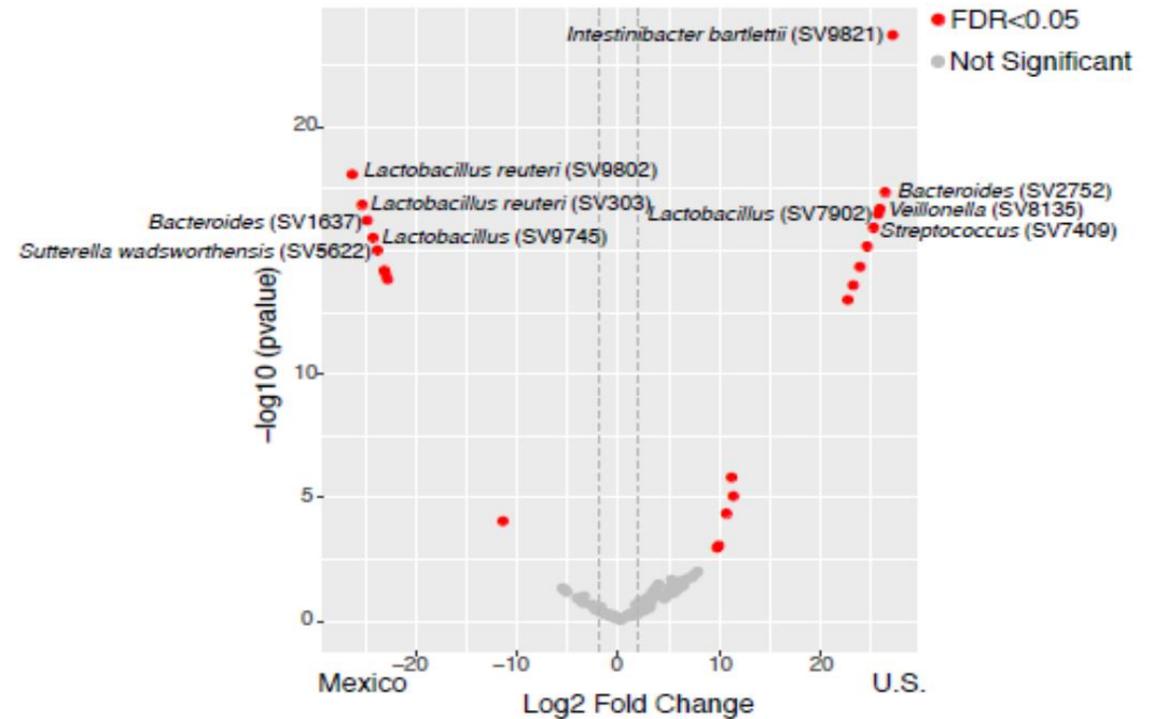
Los microbiomas presentes en el polvo de los hogares difieren entre Estados Unidos y México.

Además, en México existen diferencias en el entorno dependiendo del estatus socioeconómico, ya sea alto o bajo.

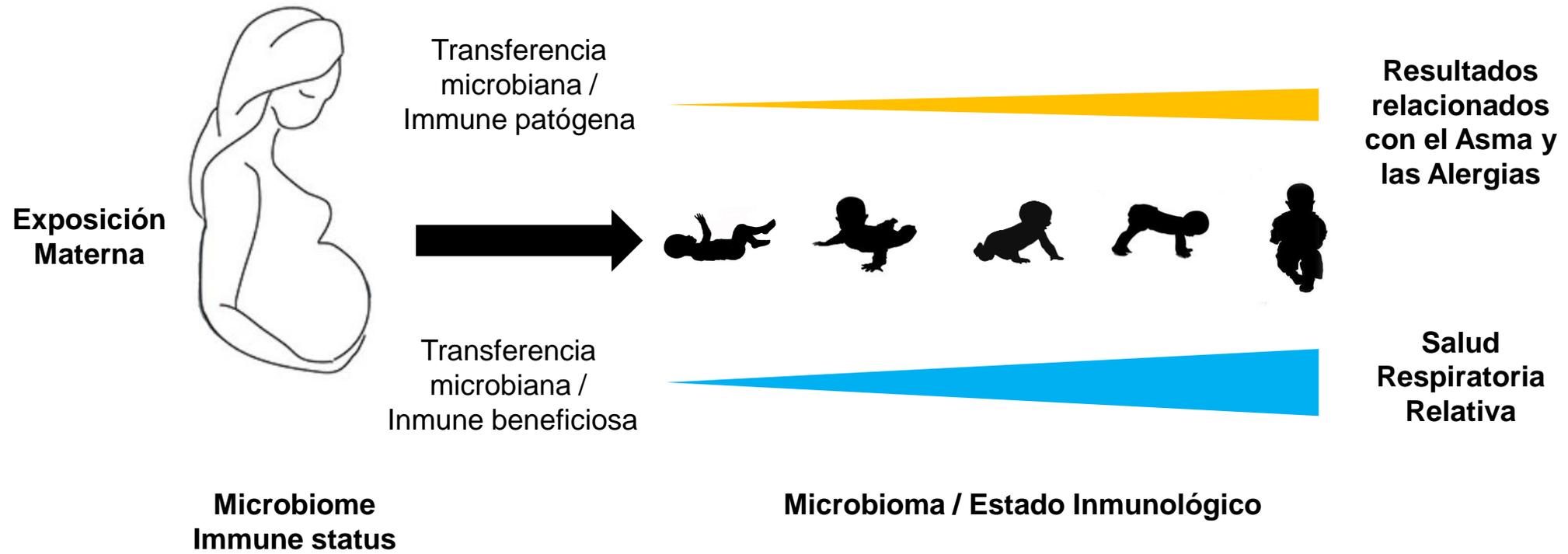
# Microbiomas intestinales infantiles de Estados Unidos y México

Existen diferencias en la microbiota intestinal de los infantes entre México y Estados Unidos

## Microbiota Intestinal Infantil



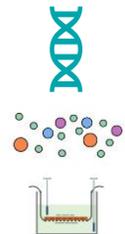
# Modelo propuesto para los orígenes evolutivos de la alergia y el asma



# Tipos de muestras, cantidades y ensayos



## Muestras de heces del tercer trimestre (N=93)



Perfiles de ARNr 16S  
Análisis metagenómico shotgun  
Metabolómica no dirigida  
TEER

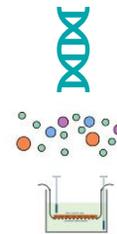
## Muestras vaginales (N=104)



Perfiles de ARNr16S  
Análisis metagenómico de escopeta



## Muestras de heces 1 mes de edad (N=68)



Perfiles de ARNr 16S  
Análisis metagenómico shotgun  
Metabolómica no dirigida  
TEER

## Pañales de 1 mes de edad (N=36)



Perfiles de ARNr16S  
Análisis metagenómico de escopeta

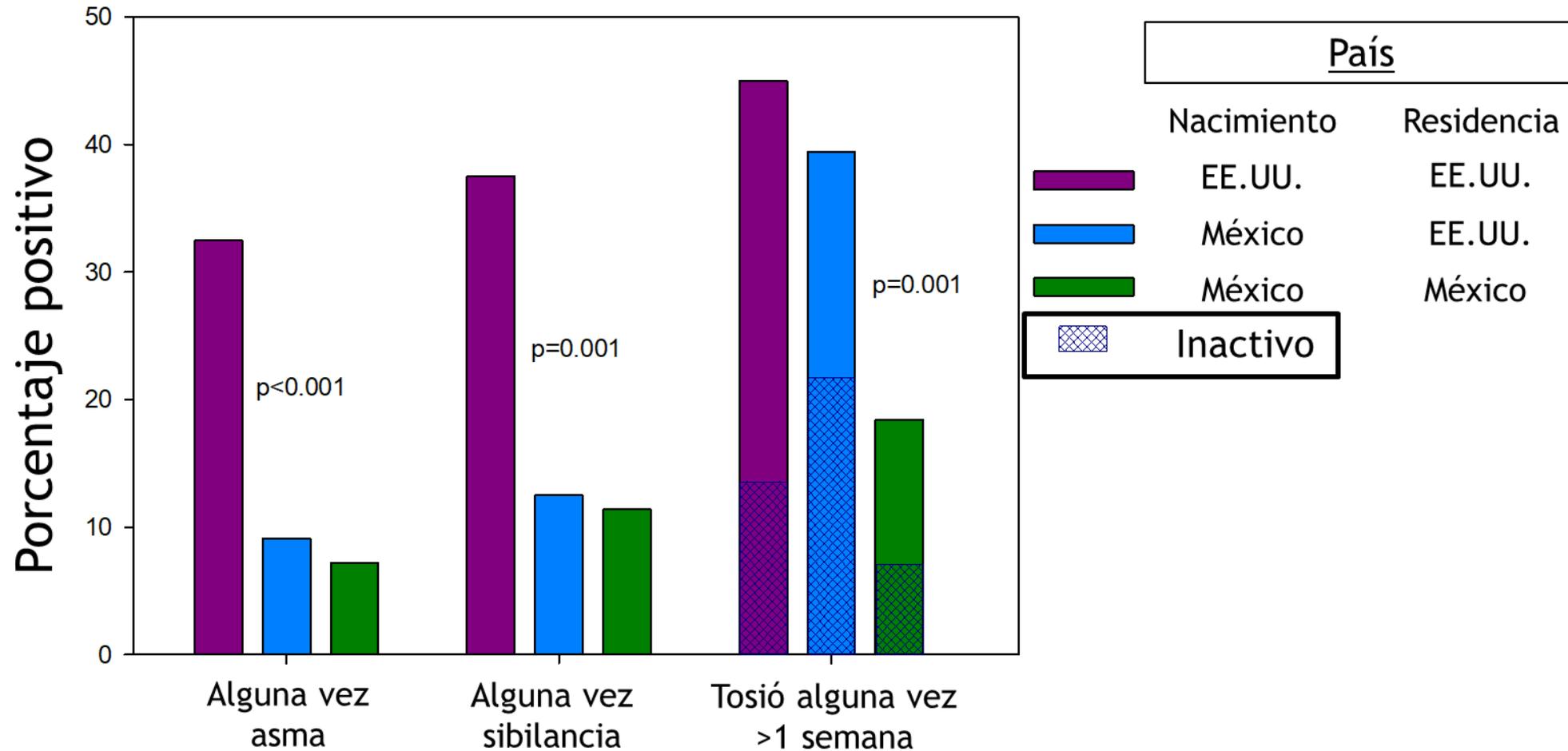
# Exposiciones transfronterizas y resultados relacionados con el microbiota fecal/metaboloma materno e infantil

- Barrera epitelial (TEER)
- Suministro de agua prenatal
- Gatos de interior
- IFN prenatal
- Diarrea infantil
- Erupción o eczema infantil
- Tos infantil
- Congestión torácica
- Fiebre infantil
- Nariz congestionada, picazón y goteo infantil
- País de residencia
- Sexo del niño

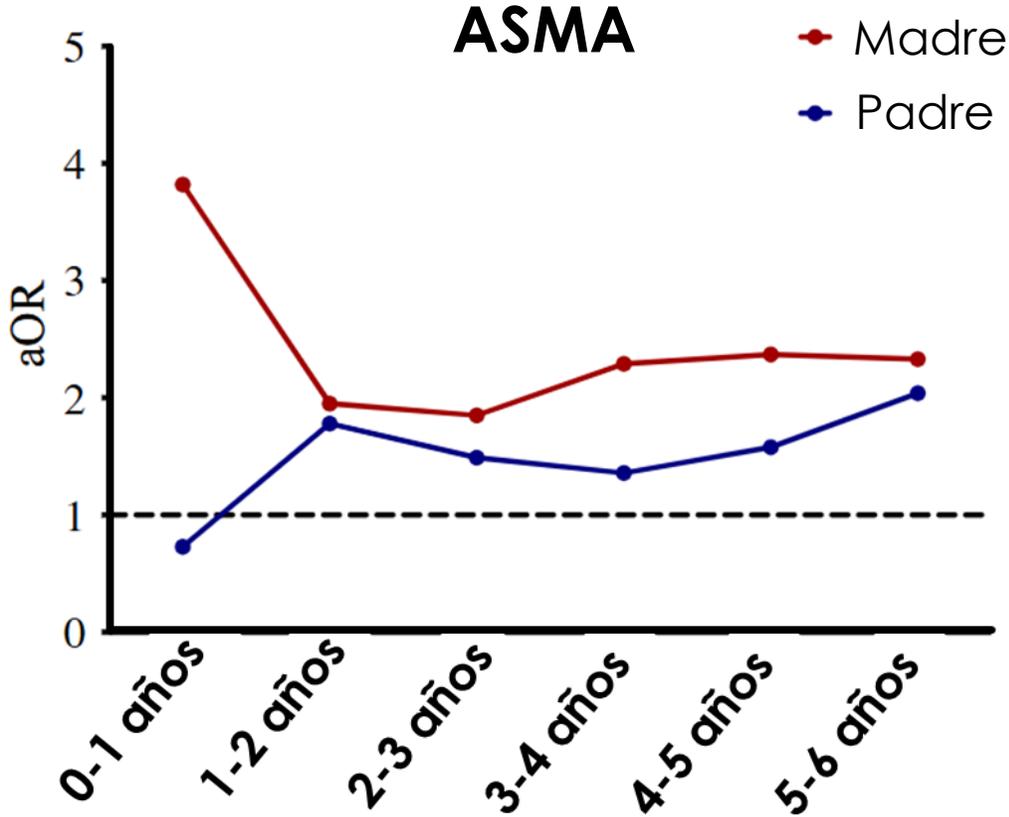


- Microbiota fetal
- Metaboloma materno o infantil

# Síntomas maternos al momento de la inscripción por país de nacimiento y residencia actual

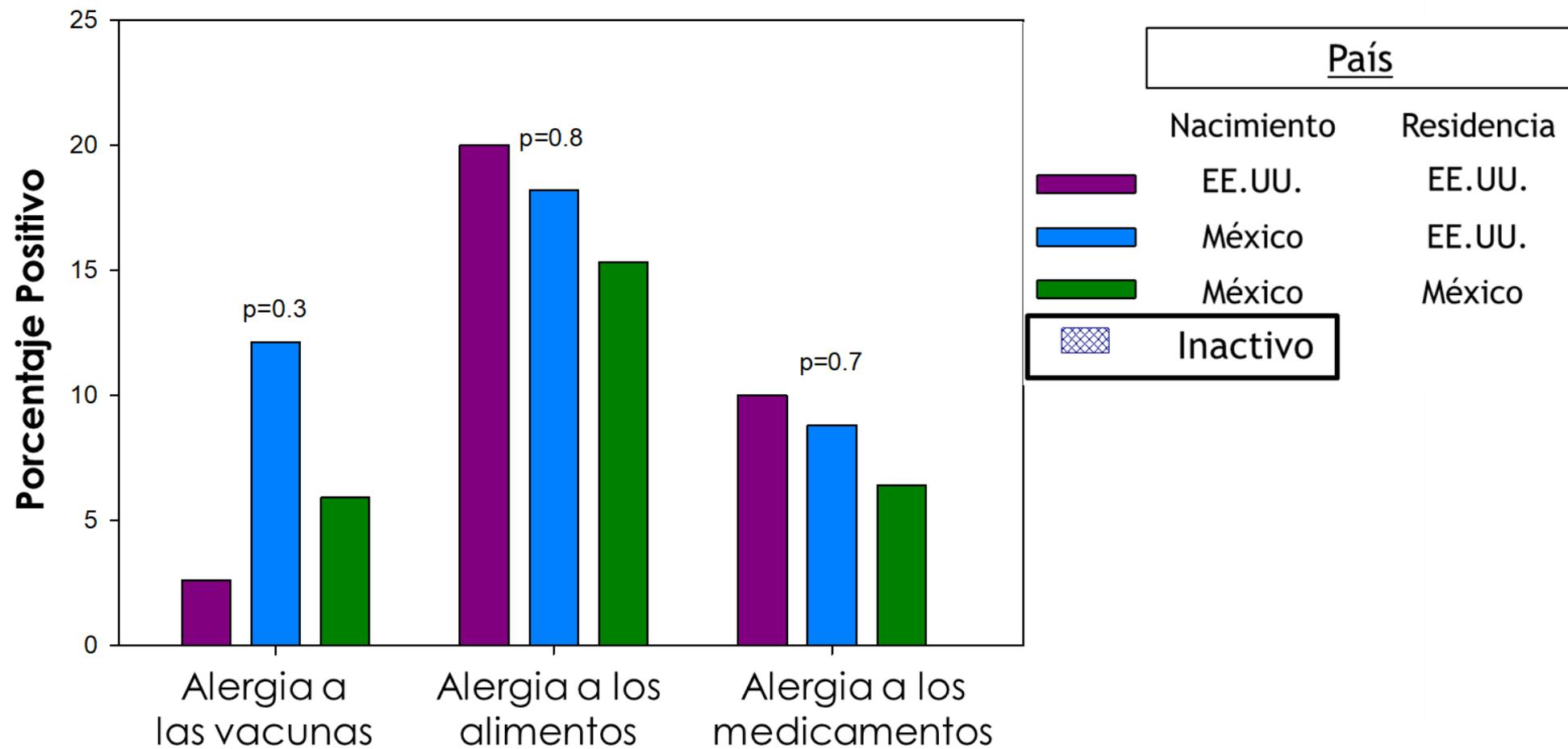


# Efecto de los antecedentes de asma de la madre y el padre sobre el riesgo anual de que el bebé desarrolle asma en *COPSA*<sup>1</sup>

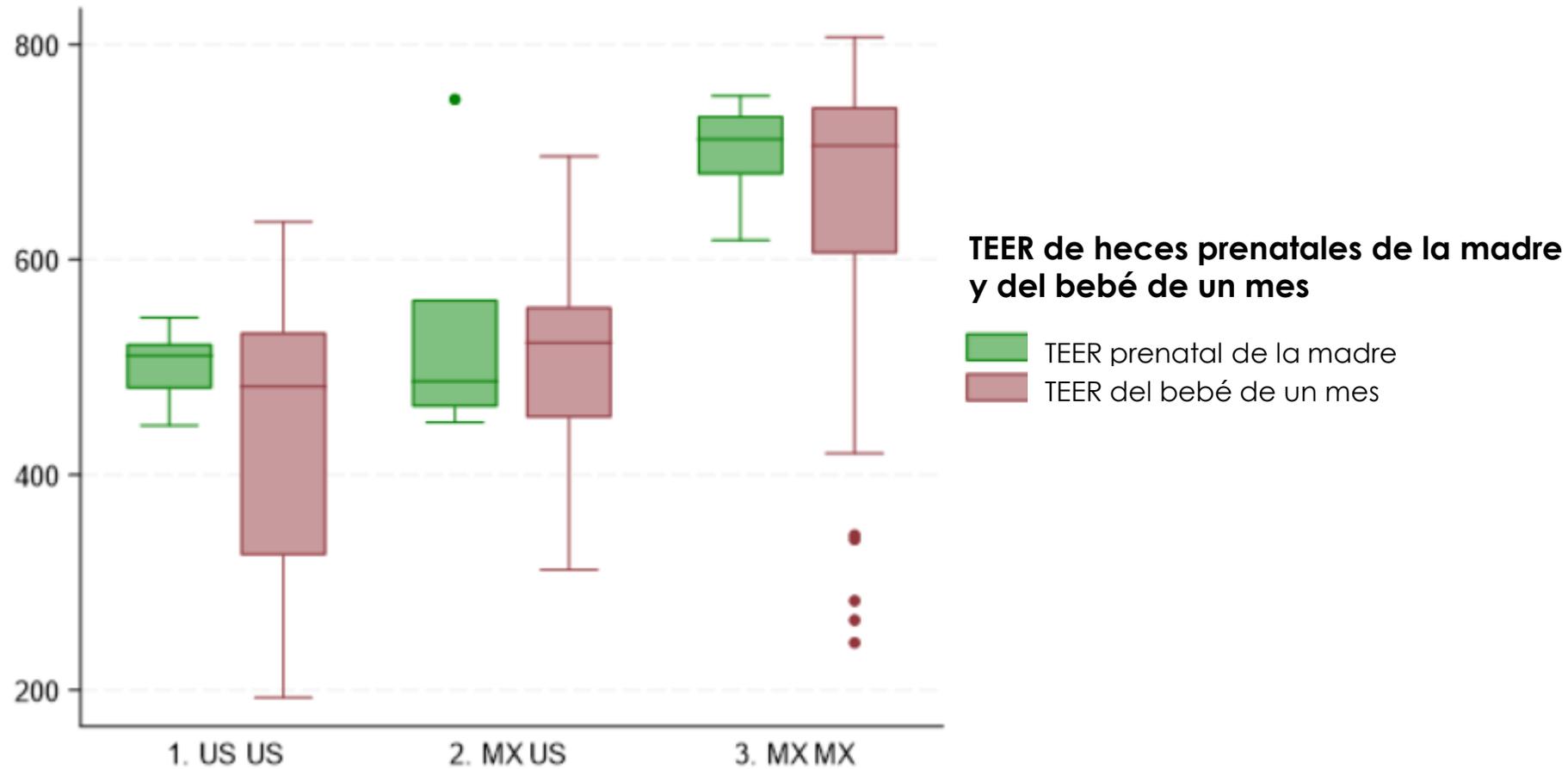


<sup>1</sup> Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood

# Alergia materna evaluada al momento de la inscripción por país de nacimiento y residencia actual



# TEER<sup>2</sup> en heces maternas e infantiles por población



2 Resistencia Eléctrica Transepitelial; medida utilizada para evaluar la integridad de las barreras celulares. Los valores TEER altos indican una resistencia eléctrica fuerte y funcional, en el contexto de la investigación implicaría una protección contra el asma.

# Conclusión

- ▶ Las madres mexicanas, tanto las que residen en Estados Unidos como en México, presentan prevalencias muy bajas de asma y sibilancias en comparación con las madres mexicano-estadounidenses. Además, las prevalencias de asma y sibilancias son muy similares entre las madres mexicanas de ambos países.
- ▶ Las tres poblaciones tienen la misma prevalencia de rinitis alérgica y alergia no respiratoria
- ▶ La prevalencia de sensibilización alérgica entre las madres mexicanas que residen en Estados Unidos está en un nivel intermedio entre las madres mexicano-estadounidenses y las mexicanas que residen en México.

# Conclusión

- ▶ Los bebés nacidos en Estados Unidos de madres mexicano-estadounidenses y mexicanas tienen la misma prevalencia de síntomas. Sin embargo, al comparar con los bebés nacidos en México, aquellos nacidos en Estados Unidos presentan una prevalencia de síntomas mucho más alta.
- ▶ La actividad relacionada con el TEER en las heces fue igualmente baja en las madres mexicano-estadounidenses y mexicanas que residen en Estados Unidos, así como en sus bebés, en comparación con las participantes mexicanas que residen en México y sus bebés.

# Reflexiones

- El entorno en la primera infancia en México previene de manera duradera el asma; la retirada tardía de la exposición protectora es inofensiva.
- El asma residual en México es fuertemente “genético”.
- El efecto preventivo ambiental en México está presente en los primeros seis a nueve meses de vida.
- Los bebés mexicano-estadounidenses son el mejor grupo de “control” para los bebés nacidos en México porque no hay confusión por el asma materno.

# Instituciones participantes en el proyecto

- ▶ Universidad de Arizona
- ▶ Secretaria de Salud del Estado de Sonora
- ▶ IMSS Bienestar – Servicios Públicos de Salud
- ▶ 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



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

Número de proyecto: 5P01AI148104-04

