



provincia de buenos aires
comisión de
investigaciones científicas
Calle 526 e/ 10 y 11 1900 La Plata
Tel. Fax: (0221) 421 7374 / 6205 int.143
D.E.: perapoyo@cic.gba.gov.ar

PERSONAL DE APOYO A LA
INVESTIGACION Y DESARROLLO

INFORME PERIODO: 2011-2012

1. APELLIDO: Campaña

Nombre(s): Hebe Edith

Título(s): Dra. en Ciencias Naturales Dirección Electrónica: hcampana@imbice.org.ar

2. OTROS DATOS

INGRESO: Categoría Asistente Mes Abril Año 1984

ACTUAL: Categoría Principal Mes Junio Año 2003

3. PROYECTOS DE INVESTIGACION EN LOS CUALES COLABORA

a) Ambiente y riesgo para anomalías congénitas

b) Epidemiología de defectos congénitos

- Anomalías menores como predictoras de defectos mayores.
- Hendiduras orales y multigravidez
- Gastrosquisis y madre adolescente

c) Resultados perinatales adversos en América del Sur

d) Monitorización trimestral de defectos congénitos

4. DIRECTOR

Apellido y Nombre (s) López Camelo Jorge Santiago

Cargo Institución Investigador Independiente CONICET

Dirección:

Dirección Electrónica: jslc@eclamc.org

5. LUGAR DE TRABAJO

Institución Instituto Multidisciplinario de Biología Celular –IMBICE-

Dependencia CICPBA – CCT CONICET

Dirección: Calle 526 entre 10 y 11 N° s/n

Ciudad La Plata C. P. B1900BTE Prov. Buenos Aires Tel. (0221) 4210112 int.221

Índice
Periodo 2011-2012

Dra. Hebe Campaña
Laboratorio de Epidemiología Genética – IMBICE -

7. Exposición sintética de la labor desarrollada	3
a. Ambiente y riesgo para defectos congénitos.	3
b. Epidemiología de defectos congénitos.	4
▪ Anomalías menores como predictoras de defectos mayores.	4
▪ Hendiduras orales y multigravidez	4
▪ Gastrosquisis y madre adolescente	4
c. Resultados perinatales adversos en América del Sur	5
d. Vigilancia epidemiológica.	7

8. Otras actividades	8
8.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados	
8.1.1. Publicados	
8.1.2. Enviados y aceptados para su publicación	
8.1.3. Enviados y aún no aceptados para su publicación	
8.1.4. Terminados y no enviados	
8.2. Comunicaciones	

9. Tareas docentes desarrolladas en el periodo	9
--	---

10. Otros trabajos realizados	9
-------------------------------	---

11. Anexos y certificaciones	9
------------------------------	---

7. Exposición sintética de la labor desarrollada
Periodo 2011-2012

Dra. Hebe Campaña
Laboratorio de Epidemiología Genética
IMBICE -Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-
Director: Dr. Jorge López Camelo

El Laboratorio de Epidemiología Genética del IMBICE integra la coordinación del ECLAMC, conjuntamente con la Dirección de Investigación del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) y el Departamento de Genética de la Fundación Oswaldo Cruz, Brasil. Este equipo coordinador recibe, cataloga, convalida, acusa, repara, archiva, tabula y analiza la información recibida mensualmente.

El Estudio Latinoamericano de Malformaciones Congénitas –ECLAMC- fue creado en el año 1967. Es un programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías congénitas y sus causas, en nacimientos hospitalarios latinoamericanos.

En aproximadamente 100 hospitales, distribuidos en 42 ciudades, de diez países sudamericanos, todos los recién nacidos son diariamente examinados de acuerdo a idénticas normas operativas y los malformados diagnosticados son registrados y descriptos de acuerdo a un protocolo único.

Desde 1994, el ECLAMC es reconocido por la Organización Mundial de la Salud como Centro Colaborador para la Prevención de las Malformaciones Congénitas. En más de la mitad de las malformaciones congénitas aún se desconocen las causas que las originan. El objetivo principal del ECLAMC es la prevención primaria de los defectos congénitos mediante la investigación científica.

Como integrante del Laboratorio de Epidemiología Genética del IMBICE, estuve involucrada en el desarrollo de los siguientes proyectos de investigación que intentan correlacionar causas ambientales con la etiología de los defectos congénitos:

- a. **Ambiente y riesgo para defectos congénitos.** El objetivo del proyecto es estudiar el efecto teratogénico del ambiente (contaminantes industriales y / o de las condiciones sociales adversas) como factor de riesgo en la producción de malformaciones congénitas.

- Impacto de la condición socioeconómica adversa sobre labio leporino en argentina

El trabajo “Neighborhood deprivation and socioeconomic risks factor for isolated cleft lip with/without cleft palate: A multilevel approach” fue enviado a la revista “American Journal of Public Health”, el 12 de julio de 2012.

Ver anexos.

- Agregados geográficos, condición socioeconómica y prevalencia de anomalías congénitas en argentina

Fue publicado el trabajo: “Agregados geográficos, condición socioeconómica y prevalencia de anomalías congénitas en Argentina”. Journal of Basic and Applied Genetics 20(1):15-24.

Ver anexos.

b- Epidemiología de defectos congénitos

- Anomalías menores como predictoras de defectos mayores

El trabajo “Minor congenital anomalies: Preferential associations with major defects and predictive values. A study based on 23 major and 14 minor anomalies in more than 25,000 infants with birth defects” está en etapa de revision por los autores.

Ver anexos.

-
- Hendiduras orales y multigravidez

El trabajo: “Is multigravidity a risk factor for oral clefts? A case-control study in 8 South American countries using structural equation modeling” fue aprobado para su publicación por la revista “The Cleft Palate-Craniofacial Journal”.

Ver anexos.

-
- Gastrosquisis y madre adolescente

La gastrosquisis (GQ) es un defecto de la pared abdominal de etiopatogenia desconocida. Sus características más llamativas son un aumento de la frecuencia a través del tiempo y su asociación con edad materna muy joven. Objetivo: Identificar características epidemiológicas en madres adolescentes (MA) que han tenido hijos con GQ con respecto a MA de RN con otros defectos.

Material: Fueron incluidos RN con edad materna menor de 20 años, obtenidos de 3.390.212 nacimientos en 163 maternidades del ECLAMC, durante el período 1982-2010. La muestra consistió en 21.992 RN controles y 2.323 RN con una de 6 anomalías aisladas seleccionadas (GQ, onfalocelo, espina bífida,

hidrocefalia, labio leporino c/s paladar hendido y síndrome de Down) obtenidos de 664.777 RN de MA.

Métodos: Se calcularon las tendencias seculares, se identificaron regiones con alta frecuencia de RN con GQ y se compararon 29 factores de riesgo entre las anomalías.

Resultados: Se observó un aumento significativo de la tendencia secular de GQ e hidrocefalia, mientras que los demás defectos se mantuvieron estables. Una alta frecuencia de GQ fue identificada en tres regiones: Río de Janeiro y este de Minas Gerais-Sao Paulo en Brasil y Caldas-Cundinamarca en Colombia. Las MA de RN con GQ presentaron mayor frecuencia de pérdidas fetales previas, prematuros, bajo peso, etnia afroamericana y consumo de medicamentos, alcohol y tabaco con relación a los otros defectos seleccionados.

Conclusiones: Las MA de RN con GQ presentan características epidemiológicas diferentes a las MA de los otros defectos seleccionados.

c- Identificación de factores determinantes de resultados perinatales adversos en América del Sur

Objetivo general: Identificar factores determinantes de bajo peso al nacimiento, prematuro y retardo del crecimiento intrauterino en poblaciones de América del Sur y evaluar la efectividad en su prevención para estimar el impacto en salud pública.

Objetivos específicos:

- Estimar frecuencias y sus cambios a través del tiempo (tendencia) del bajo peso al nacimiento (BPN), parto prematuro (PP) y retardo del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Caracterizar poblaciones de riesgo en América del Sur para BPN, PP y RCIU.
- Identificar el efecto del acceso a los servicios y la conducta materna a los cuidados de salud, de las condiciones ambientales de residencia y de la condición socioeconómica individual, sobre BPN, PP y RCIU.
- Identificar el efecto de las disparidades socioeconómicas entre diferentes grupos étnicos sudamericanos sobre los eventos adversos en el recién nacido (BPN, PP y RCIU).
- Evaluar las interacciones entre los factores de riesgo y los resultados perinatales adversos.
- Evaluar posibles genes candidatos sobre el efecto en la prematurez de la unidad feto/madre.

Antecedentes

Los eventos adversos en el recién nacido (bajo peso, prematurez y RCIU) impactan de manera directa en la morbi-mortalidad individual e indirectamente en la salud de la población. De los 4.000.000 de muertes neonatales que ocurren en el mundo cada año, el 35% está relacionada a las complicaciones del parto prematuro y entre el 60-80% a los recién nacidos con bajo peso,

constituyendo un problema real en salud pública. El BPN y el PP, a pesar de constituir solo el 7% de los nacimientos totales, representan la segunda causa de mortalidad infantil y son responsables del 65% de las muertes neonatales en Argentina. En el año 2000 fueron registradas en nuestro país 10,9 por mil de muertes neonatales⁶, mientras que en el 2010 esta cifra se redujo a un 7,9 por mil. Según de Sarrasqueta (2006)⁸ la mortalidad neonatal tuvo un descenso de 30% en la década del 90 sin cambios en las frecuencias de bajo peso al nacer, atribuyendo este descenso a la sobrevida de los neonatos prematuros y de bajo peso al nacer, debido a la mejoría de los cuidados intensivos neonatales. Esta mayor sobrevida ha generado un aumento de la morbilidad crónica (entre otras, retinopatía del prematuro, enfermedad pulmonar crónica) cuyas graves consecuencias para la salud se extienden a múltiples problemas posteriores en el periodo perinatal con un aumento de riesgo de parálisis cerebral, en la niñez con problemas de aprendizaje y trastornos visuales y aún en la vida adulta con un mayor riesgo de enfermedades crónicas.

El costo económico del nacimiento prematuro es alto en término de cuidados intensivos neonatales, atención permanente de la salud y necesidades educativas especiales. Estas situaciones requieren de intervenciones médicas, nutricionales y de comportamiento, constituyendo una carga económica sustancial, tanto para la familia como para la salud pública. Considerando el impacto que esto tiene en la morbilidad y mortalidad de la infancia, debe ser reconocido como un problema de Salud Pública de primera magnitud, que afecta principalmente a grupos vulnerables. La etiología de estos eventos permanece desconocida, pero se cree que están involucrados tanto factores ambientales como genéticos.

La susceptibilidad genética es un factor importante en la etiología del nacimiento prematuro. El PP tiende a recurrir y ocurre en asociación con factores genéticos, aún desconocidos. Un estudio de gemelaridad en Suecia ha mostrado que tanto el bajo peso al nacimiento como la edad gestacional son heredables. Otro estudio de heredabilidad realizado en Utah, confirma esta observación, mostrando que el coeficiente de relación genética en parientes de prematuros es 50 veces más alto ($3,4 \times 10^5$) que el de la población general en Utha ($1,5 \times 10^6$).

A pesar de suponer herencia multifactorial, poco se sabe del mecanismo de segregación y de los genes involucrados en la prematurez. Estudios de genes candidatos mostraron que *IL1R2*, *NOS2A*, *OPRM1*, *ADRB2*, *MMP1*, *MMP9* y *TNF-a* estarían asociados a un mayor riesgo de PP.

Este trabajo tiene como objetivo la obtención de estimaciones confiables acerca de los resultados perinatales adversos y la identificación de factores de riesgo de salud, demográficos, conductuales, genéticos y socioeconómicos que contribuyen a su etiología, utilizando para ello una muestra de recién nacidos no malformados registrados por el ECLAMC, a través de una red de hospitales. Los resultados del trabajo son directamente aplicados a las poblaciones de referencia, identificando factores prevenibles en un tema cuya preocupación es de nivel mundial, tantos en países desarrollados, como en países en vías de desarrollo. Actualmente, Estados Unidos y Europa invierten muchos recursos para entender la epidemiología y la genética del BPN, PP y RCIU, porque a pesar de la reducción de la mortalidad infantil a nivel mundial, las tasas de BPN y PP no pudieron ser reducidas. La comprensión de los factores determinantes y la epidemiología en Sudamérica de estos resultados adversos del embarazo, brindarían información necesaria para tomar medidas de prevención racionales,

oportunas y económicas para nuestros países, como fue el caso de la fortificación de alimentos con ácido fólico y la reducción de los defectos del tubo neural.

El trabajo propuesto intenta contribuir a: evaluar el impacto de los resultados adversos al nacimiento en varias poblaciones de América del Sur; identificar genes candidatos y factores de riesgo que puedan ser blanco de las políticas de salud; permitir comparaciones internacionales de los factores de riesgo identificados colaborando de esta manera en la obtención de mejores estrategias de prevención no sólo en los países estudiados, sino también en otros países.

d. Vigilancia epidemiológica

Objetivo: vigilancia trimestral epidemiológica multinacional de la ocurrencia de recién nacidos malformados con el objeto de identificar la incorporación de nuevos teratógenos en el ambiente y tomar acciones de prevención rápidas y eficientes.

La vigilancia se desarrolla en el marco de la International Center for Birth Defects, organización internacional dependiente de la Organización Mundial de la Salud con sede en la Ciudad de Roma, Italia. Participan de la vigilancia más de 56 programas de diferentes regiones del mundo, algunos de ellos con cobertura nacional (Suecia, Noruega, Finlandia, Inglaterra), otros con cobertura metropolitana (CDC de Atlanta, USA) y otros con cobertura de muestras de hospitales (España, ECLAMC, México, etc.). La muestra trimestral es comparada con las frecuencias de casos ocurridos en el período 1992-2000, en aproximadamente 6.000.000 nacimientos. El análisis de datos y los informes son enviados trimestralmente al Centro de Roma y reportados a todos los integrantes en documentos producidos por el Centro. Para ver más detalles <http://www.icbd.org/icbd.htm>

8. Otras actividades

8.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados

8.1.1. Trabajos publicados

Pawluk Mariela S, Campaña Hebe, López Camelo Jorge S (2009). "Agregados geográficos, condición socioeconómica y prevalencia de anomalías congénitas en Argentina". *Journal of Basic and Applied Genetics* 20(1):15-24.

8.1.2. Enviados y aceptados

Gili JA, Poletta FA, Campaña H, Comas B, Pawluk MS, Rittler M, Orioli IM, López-Camelo JS "Is multigravidity a risk factor for oral clefts? A case-control study in 8 South American countries using structural equation modeling" (aceptado por la revista "The Cleft Palate-Craniofacial Journal").

8.1.3. Enviados y aún no aceptados

Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Poletta FA, Rittler M, Scala CS, Cosentino VR, López-Camelo JS. "Neighborhood deprivation and socioeconomic risks factor for isolated cleft lip with/without cleft palate: A multilevel approach" (enviado a la revista "American Journal of Public Health", el 12 de julio de 2012).

8.1.4. Terminados en etapa de revisión de los autores

Campaña H, Rittler M, Gili JA, Pawluk MS, Scala CS, Comas B, Poletta FA, López-Camelo JS. "Minor congenital anomalies: Preferential associations with major defects and predictive values. A study based on 23 major and 14 minor anomalies in more than 25,000 infants with birth defects".

8.2. Comunicaciones

Scala C, H Campaña, MS Pawluk, JS López-Camelo. Epidemiología de microtia y apéndice preauricular. XL Congreso Argentino de Genética. I Jornadas SAG-NEA. III Simposio Latinoamericano de Citogenética y Evolución. Corrientes, 18 al 21 de septiembre de 2011.

Pawluk MS, H Campaña, SC Scala, JS López-Camelo. Impacto de la condición socioeconómica adversa sobre labio leporino en Argentina. XL Congreso Argentino de Genética. I Jornadas SAG-NEA. III Simposio Latinoamericano de Citogenética y Evolución. Corrientes, 18 al 21 de septiembre de 2011.

9. Tareas docentes desarrolladas en el periodo.

Coordinadora y Docente del Curso de "Actualización en Genética Humana", aprobado por CONICET como STAN (Servicio Técnico de Alto Nivel). Auspiciado por la Universidad Nacional de La Plata (Resolución 157/11) y por la Facultad de Ciencias Naturales y Museo. Dictado en el IMBICE. Del 4 de mayo al 14 de septiembre de 2012.

10. Otros trabajos realizados

- Codirectora de la beca de Tipo II "Condición socioeconómica adversa y defectos del desarrollo. Impacto de factores involucrados en la pobreza: ambiente de residencia, accesos al cuidado de salud y exposición materna a factores de riesgo", otorgada por CONICET a la Licenciada en Genética Mariela Soledad Pawluk.
 - Directora asociada del trabajo de tesis titulado "Condición socioeconómica adversa y defectos del desarrollo. Impacto de los factores involucrados en la pobreza" de la Lic. Mariela Pawluk, en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires.
 - Codirectora de Tesina de graduación para la carrera de Licenciatura en Genética "Microtia y apéndice preauricular, ¿entidades diferentes o variantes fenotípicas de una misma entidad etiológica?" de la estudiante Sandra Constanza Scala, en la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales Universidad Nacional de Misiones. Posadas, Misiones
 - Codirectora de Tesina de graduación para la carrera de Licenciatura en Genética "Enfermedades maternas y riesgo para malformaciones congénitas" del estudiante Eliseo Villalba, en la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones. Posadas, Misiones
 - Codirectora de la tesina de graduación "Grupos étnicos y anomalías congénitas" de la estudiante María Inés Villalba, alumno de la carrera de Licenciatura en Genética, de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales Universidad Nacional de Misiones. Posadas, Misiones
 - Miembro de la Comisión de Seminarios y Cursos del IMBICE –Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-. Desde el año 2008 a la actualidad.
 - Miembro del Consejo Científico Asesor del IMBICE –Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-. Durante el año 2011.
-

11. Anexos y Certificaciones