

INFORME PERIODO 2016 - 2017

1. APELLIDO: CAMPAÑA

Nombre(s): Hebe Edith

Título(s): Dra. en Ciencias Naturales Dirección Electrónica: hebecampana@yahoo.com.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 defectos congénitos
- b) Epidemiología de defectos congénitos
- c) Epidemiología genética de los nacimientos prematuros

4. DIRECTOR

Apellido y Nombre (s): López Camelo, Jorge Santiago

Cargo Institución: Investigador Principal CONICET

Dirección: Calle

Prov. Buenos Aires

Dirección Electrónica jslc@eclamc.org

5. LUGAR DE TRABAJO

Institución: Centro de Estudios Médicos e Investigaciones Clínicas -CEMIC-

Dependencia Unidad Ejecutora CONICET-CEMIC

Dirección: Calle N°

Ciudad CABA

C. P 1431

Prov. Buenos Aires

Tel.

Dra. Hebe Campaña
Laboratorio de Epidemiología Genética
Dirección de Investigación del CEMIC
Unidad Ejecutora CONICET-CEMIC
Director: Dr. Jorge López Camelo

7. Resumen de la actividad desarrollada	3
8. Exposición sintética de la labor desarrollada	3
a. Ambiente y riesgo para defectos congénitos	
▪ Inequidad social y bajo peso	3
▪ Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural	4
b. Epidemiología de los defectos congénitos.	
▪ Trabajo: Aborto espontáneo y defectos congénitos	5
▪ Bandas amnióticas	5
c. Epidemiología genética del parto prematuros	
▪ Genes candidatos y subtipos clínicos de parto prematuro	6
9. Otras actividades	6
9.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados	
9.1.1. Publicados	6
9.1.2. En prensa	6
9.1.2. En etapa de revisión de autores	6
9.2 Asistencia a Reuniones Científicas	7
10. Anexos	7

7. Resumen de la labor desarrollada Periodo 2016-2017

El Laboratorio de Epidemiología Genética de la Dirección de Investigación del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) integra la coordinación del Estudio Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, creado en el año 1967. Es un programa de investigación clínica y epidemiológica de anomalías congénitas y sus causas. El objetivo principal es la prevención primaria de los defectos congénitos mediante la investigación científica.

En aproximadamente 100 hospitales, distribuidos en 42 ciudades, de diez países sudamericanos, todos los recién nacidos fueron diariamente examinados de acuerdo a idénticas normas operativas y los malformados diagnosticados fueron registrados y descriptos de acuerdo a un protocolo único. Más de seis millones de nacimientos han sido examinados por la red en los últimos casi 50 años. Esta base de datos con alrededor de 200.000 malformados constituye un material apto para el estudio de los factores genéticos y ambientales que interactúan en la compleja causalidad de las malformaciones.

8. Exposición sintética de la labor desarrollada Periodo 2016-2017

Como integrante del Laboratorio de Epidemiología Genética estuve involucrada en el desarrollo de los siguientes proyectos de investigación:

- a. **Ambiente y riesgo para defectos congénitos.** El objetivo del proyecto es estudiar el efecto teratogénico del ambiente como factor de riesgo en la ocurrencia de malformaciones congénitas.
 - Inequidad social: su efecto sobre el bajo peso en América del Sur

Las condiciones de salud del recién nacido (RN), entre ellas el peso al nacer y la edad gestacional, son determinadas por diversos factores, complejos e interrelacionados, que se originan de condiciones biológicas (enfermedades crónicas, estado nutricional, eclampsia, infección materna); demográficas (etnia, nivel educativo y socioeconómico, ocupación, estrés psicosocial); conductuales (hábito de fumar, alcohol, drogas, inadecuado cuidado prenatal) y ambientales (altura sobre el nivel del mar) a las que la madre está expuesta durante la gestación. En salud, el término “equidad” significa tratar de reducir las brechas evitables en el estado de salud y en los servicios de salud entre los grupos con diferentes niveles de privilegios sociales, reflejados en las diferencias de nivel socioeconómico, género, localización geográfica, etnia y edad. En términos operacionales significa reducir al mínimo posible los factores diferenciales de salud y de acceso a los servicios de salud.

Las inequidades sociales en la salud están estrechamente relacionadas al lugar de residencia, a la educación, al acceso a la información, a la cobertura social, a los ingresos individuales y su distribución no homogénea entre poblaciones que habitan en Sudamérica.

Es importante conocer cómo afectan las inequidades respecto a etnia, nivel socioeconómico y cobertura social. Pero de mayor importancia, es explicar y cuantificar estas inequidades e identificar las vías a través de las cuales se originan, para reconocer factores que contribuyen a las mismas y que pueden ser objetivo de políticas públicas. En este estudio, se pretende examinar

la medida en la cual los efectos demográficos, geográficos y de cuidados de la salud explican las inequidades en el bajo peso al nacer (<2.500 gramos) según etnia, nivel socioeconómico y cobertura social en Sudamérica.

Objetivo: Identificar factores que contribuyen a la inequidad social en subgrupos poblacionales vulnerables como condicionantes para bajo peso al nacimiento en Sudamérica.

Fueron seleccionados según normas operativas del ECLAMC, 134.641 recién nacidos no malformados a partir de 5.940.767 nacimientos, ocurridos en 180 hospitales, de 95 ciudades, de 8 países de Sudamérica que participaron de la red ECLAMC, durante el período 1995-2013.

Criterios de inclusión: RN antes del alta hospitalaria sin defectos congénitos y RN con bajo peso y prematuridad. Criterios de exclusión: RN con anomalías congénitas, con peso menor a 500 gr, síndromes o malformaciones funcionales no detectadas al nacimiento (fibrosis quística, fenilcetonuria, ceguera, etc.).

La variable dependiente fue bajo peso al nacimiento (BPN), definida según la OMS como el peso de un recién nacido con más de 500 y menos de 2500 gr, independiente de la edad gestacional.

Las variables independientes fueron: escolaridad materna y paterna, ocupación paterna, edad materna y paterna en años, gravidez, etnia, enfermedades agudas, crónicas y consumo de medicamentos durante 1er trimestre de la gestación, dificultad de la madre para concebir, pérdidas fetales, número de visitas prenatales y de ecografías y forma de pago del hospital.

Mediante un abordaje multinivel con dos categorías jerárquicas: hospital y recién nacidos dentro del hospital, se cuantificará la heterogeneidad entre hospitales y las variaciones de los factores de riesgo y resultados adversos, dentro de los hospitales. Entender la heterogeneidad entre hospitales es fundamental ya que el BPN no solo depende de los factores de riesgo y de las conductas maternas durante el embarazo, sino también del manejo obstétrico, de la infraestructura del hospital, de los recursos tecnológicos (ej. sala de terapia intensiva, número de incubadoras, etc.) y de los factores ambientales regionales, como son la localización del hospital y el tipo de población que atiende.

Fueron identificados en Sudamérica regiones geográficas con alta y baja frecuencia de BPN, independientemente de las fronteras nacionales de cada país. La diferencia entre el mapa de frecuencias de BPN según país y regiones no predeterminadas por fronteras nacionales, permitió evaluar cuándo estos resultados adversos dependen de una política de salud pública o de un determinante genético-ambiental, como puede ser etnia o regiones endémicas de enfermedades crónicas.

Para evaluar la salud infantil se empleó un modelo multivariado que incluyó efectos teóricamente relevantes como: efectos demográficos, socioeconómicos, cuidados de salud y geográficos. Las vías subyacentes para las disparidades son complejas y el reconocimiento de esta complejidad es esencial para explicar las inequidades en salud. Por esto, se utilizó un modelo de descomposición de Fairlie, con el fin de identificar inequidades entre grupos y cuantificar la contribución de las variables explicativas del modelo sobre BPN según ancestría amerindia, africana y europea, nivel socioeconómico y forma de pago del hospital. El modelo propuesto es una extensión del modelo de descomposición de Oaxaca-Blinder para distribuciones no lineales de resultados binarios y ha sido aplicado con éxito en estudios previos.

▪ Cambio de relación de sexos en NTD después de la fortificación de las harinas con ácido fólico

El trabajo "*Neural tube defects: sex ratio changes after fortification with folic acid*" Poletta FA., Rittler M., **Campaña H.**, Gili JA., Pawluk, MS., Gimenez LG., Cosentino VR., Castilla EE., López-Camelo JS. Se encuentra en etapa de revisión de autores. Será enviado a la revista PLoS One.

Los defectos del tubo neural (NTDs), históricamente, han predominado en recién nacidos (RN) femeninos. En América del Sur, las tasas de NTDs en el periodo pre- fortificación con ácido fólico (FAF), fue de 18/10.000 nacimientos en RN femeninos y 12/10.000 en los masculinos, con una proporción sexual (masculina / femenina) estimada en 0.67. Durante el período posterior a la FAF,

informes de rutina inéditos, han observado cambios en la proporción de sexos para estos defectos, mientras que los informes en la literatura son controvertidos. El objetivo del estudio fue analizar los cambios en la proporción de sexos de NTDs después de la FAF en dos países de América del Sur. Material y métodos: con un diseño de estudio descriptivo transversal, se incluyeron 2597 RN con NTDs aislados, nacidos entre 1990 y 2013 en 3 países que participaron en la red ECLAMC: Chile N = 521 y Argentina N = 1619 (Con FAF), Venezuela N = 457 (sin FAF, utilizado como control) en un total de 2,229,561 de nacimientos. El método de las diferencias en las diferencias y la regresión de Poisson fueron usados para evaluar el cambio en la proporción de sexos femeninos a masculinos antes vs. después de la FAF y para evaluar si estas diferencias estaban relacionadas con la fortificación. Resultados y conclusiones: En Chile y Argentina la prevalencia de NTDs, particularmente anencefalia y espina bífida cérico-torácica, mostró una mayor tasa de reducción en las mujeres que en los hombres después de la FAF, lo que resultó en un cambio en la proporción sexual de los recién nacidos con NTD. Se proponen algunos mecanismos posiblemente implicados en esta reducción diferencial que podrían ser útiles para identificar la patogénesis de los NTD en su conjunto y específicamente de aquellos susceptibles al efecto protector del ácido fólico.

b- Epidemiología de defectos congénitos

▪ Abortos en la historia reproductiva previa y defectos congénitos

Fue publicado el trabajo “*Association between a Maternal History of Miscarriages and Birth Defects*”. (ver anexos).

▪ Secuencia de bandas amióticas y complejo de la pared abdominal (Limb body wall complex – LBWC-)

El complejo de las deformidades amnióticas, adhesiones y mutilaciones es un amplio espectro heterogéneo de anomalías congénitas. Se caracteriza por la presencia de anillos de constricción o amputación de dedos o extremidades y la presencia de bridas amnióticas. No obstante, puede involucrar disrupciones craneofaciales, en órganos internos y defectos de pared abdominal. Existe en la literatura disenso acerca de si los complejos de las bandas amnióticas y el de la pared abdominal son expresiones de un mismo espectro o son entidades diferentes. El objetivo del trabajo es evaluar si LBWC forma parte del espectro de bridas amnióticas.

Fueron seleccionados casos que tuvieran el código de la malformación “cicatriz de brida amniótica” (110 casos), código de “secuencia de brida amniótica” (278 casos) o “LBWC” (36 casos), obteniendo una muestra de 424 casos.

Mediante taxonomía numérica, los casos fueron clasificados con conglomerados jerárquicos método “vinculación entre-grupos” y las distancias medidas con el método de Dice para datos binarios (presencia o ausencia del defecto).

Fueron identificados 5 grupos

I. Bridas aisladas	39 casos
II. Con bridas con pared	30 casos
III. Con bridas sin pared	287 casos
IV. Sin bridas con pared	43 casos
V. Sin bridas sin pared	25 casos

Estos grupos probablemente sean:

- Grupo II. Casos de bridas en el extremo más grave del espectro
- Grupo III mas los casos aislados. Casos de bridas, formas más leves
- Grupo IV. LBWC que ingresaron por el código del complejo
- Grupo V. Los defectos fueron interpretados como asociados a bridas o producidos por bridas. Los casos probablemente entraron por el código del complejo de bridas, por interpretación del pediatra o del codificador del caso.

Mediante el análisis de variables demográficas, se intentará interpretar si existen diferencias entre los grupos identificados.

c. Epidemiología genética del parto prematuro

El presente proyecto tiene por objetivo contribuir al conocimiento de la epidemiología poblacional y genética del parto prematuro con el fin de identificar aquellos fenotipos con mayor susceptibilidad que pudieran ser objeto de potenciales intervenciones de prevención primaria o asesoramiento genético sobre riesgos de recurrencia.

- Asociación de Polimorfismos de genes candidatos asociados a subtipos clínicos de parto prematuro en América Latina

Fue publicado el trabajo “*Association of candidate gene polymorphisms with clinical subtypes of preterm birth in a Latin American population*” (ver anexos).

9. Otras actividades

9.1. Nómima de trabajos originales de investigación realizados

9.1.1. Trabajos publicados

Campaña H, Rittler M, Gili JA, Poletta FA, Pawluk MS, Gimenez LG, Cosentino VR, Castilla EE, Camelo JS. (2017). “*Association between a Maternal History of Miscarriages and Birth Defects*”. Birth Defects Res. 109(4):254-261 (ver anexos).

Gimenez LG, Momany AM, Poletta FA, Krupitzki HB, Gili JA, Busch TD, Saleme C, R. Cosentino VR, Pawluk MS, **Campaña H**, Gadow EC, Murray JC, Lopez-Camelo JS. “*Association of candidate gene polymorphisms with clinical subtypes of preterm birth in a Latin American population*”. Pediatr Res. 2017 May 31. doi: 10.1038/pr.2017.109. [Epub ahead of print] (ver anexos).

9.1.2. Trabajos en prensa

Pawluk MS, Rittler M, **Campaña H**, Poletta FA, Gimenez LG, Cosentino V, Gili JA, López Camelo JS. “*Risk of individual but not residential deprivation for oral clefts*”. Enviado a la revista: Pan American Journal of Public Health (ver anexos).

9.1.3. En etapa de revisión de autores

Poletta FA, Rittler M, **Campaña H**, Gili JA, Pawluk, MS, Gimenez LG, Cosentino VR, Castilla EE, López-Camelo JS. “*Neural tube defects: sex ratio changes after fortification with folic acid*”. Será enviado a la revista PLoS One.

Santos MR, **Campaña H**, Jurado Medina LS, Muzzio M, López-Camelo JS, Bailliet G. “*NAT2 and Oral Clefts: An evaluation of genetic risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother*”. Será enviado a la revista Genetics and Molecular Biology.

9.2. Asistencia a Reuniones Científicas

48° Reunion Anual ECLAMC. CEMIC, Buenos Aires. 13-16 de noviembre de 2016.

IX Jornadas de Investigación de la Sociedad Argentina de Diagnóstico Prenatal y Tratamiento – SADIPT-. “Defectos en pared abdominal en el Hospital Italiano de La Plata”. Fundación Voto, Buenos Aires, 20 de Mayo del 2017.

10. Anexos