



## INFORME PERIODO 2013-2014

### 1. APELLIDO: CAMPAÑA

Nombre(s): Hebe Edith

Título(s). Dra. en Ciencias Naturales

### 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) Retinopatía del prematuro
- e) Anomalías congénitas en grupos étnicos de Latinoamérica

### 4. DIRECTOR

Apellido y Nombre (s) López Camelo Jorge Santiago

Cargo Institución Investigador Principal CONICET

### 5. LUGAR DE TRABAJO

Institución. Centro de Estudios Médicos e Investigaciones Clínicas – CEMIC-

Dependencia: Unidad Asociada CONICET

Dirección: Avenida Galván N ° 4102

Ciudad: CABA C. P. 1431 Prov: Buenos Aires Tel: (011) 4545 7934

Índice  
Periodo 2013-2014

Dra. Hebe Campaña  
Laboratorio de Epidemiología Genética – CEMIC -

---

7. Exposición sintética de la labor desarrollada	3
a. Ambiente y riesgo para defectos congénitos	3
b. Epidemiología de defectos congénitos.	4
▪ Tasas de prevalencia de defectos congénitos	4
▪ Gastosquisis y madre adolescente	4
c. Retinopatía del prematuro	5
e. Anomalías congénitas en grupos étnicos de Latinoamérica	8

---

8. Otras actividades	9
8.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados	
8.1.1. Publicados	
8.1.2. En prensa	
8.1.3. Enviados y aún no aceptados para su publicación	
8.2. Comunicaciones	

---

9. Tareas docentes desarrolladas en el periodo	11
--	----

---

10. Otros trabajos realizados	11
-------------------------------	----

---

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

---

7. Exposición sintética de la labor desarrollada  
Periodo 2013-2014

---

Dra. Hebe Campaña

Laboratorio de Epidemiología Genética

Dirección de Investigación del CEMIC -Unidad Asociada al CONICET-

Director: Dr. Jorge López Camelo

---

El Laboratorio de Epidemiología Genética de la Dirección de Investigación del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) integra la coordinación del ECLAMC. 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 CEMIC, 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 como factor de riesgo en la ocurrencia de malformaciones congénitas.

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

“Neighborhood deprivation and socioeconomic risks factor for isolated cleft lip with/without cleft palate: A multilevel approach” Trabajo en prensa en The Cleft Palate-Craniofacial Journal (*ver anexos*).

- Condición socioeconómica adversa y defectos del desarrollo. Inequidades en la salud infantil según ancestría

“Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. Social inequities and risk for birth defects”. (4119). Versión electrónica de Archivos Argentinos de Pediatría “Primero en Internet” (*ver anexos*)

---

## **b- Epidemiología de defectos congénitos**

- Tasas de prevalencia en sudamerica de defectos congénitos seleccionados

“High birth prevalence rates for congenital anomalies in south american regions”. Enviado a la revista Epidemiology, junio 2014 (*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.

Fueron seleccionados de la base de datos del ECLAMC, durante el periodo 1995-2010, recién nacidos vivos o muertos de madres jóvenes (definidas como menores de 20 años) de las siguientes anomalías para compararlas con gastrosquisis (N=472): onfalocele (N=65), espina bífida (N=275), hidrocefalia (N=390), labio leporino c/s paladar hendido (N=469) y síndrome de Down (N=265). Fueron usadas también en la comparación madres jóvenes de recién nacidos no malformados tomados como controles (N=16.543)

En el estudio se confirmó que la frecuencia de GQ observada en madre joven fue significativamente mayor a la frecuencia esperada, mientras que en el resto de los defectos (excepto hidrocefalia) la frecuencia resultó significativamente menor.

De los 6 defectos congénitos estudiados en madres menores de 20 años, solo GQ (IRR=1.116,  $p<0.001$ ) e hidrocefalia (IRR=1.044,  $p<0.001$ ) mostraron un aumento significativo de la tendencia secular durante el período de estudio (11% y 4% por año, respectivamente).

Fueron identificadas características epidemiológicas particulares en madres adolescentes, que han tenido hijos con GQ comparándolas con madres adolescentes de recién nacidos con los otros cinco defectos y con los controles sanos.

Estas características particulares de las madres de GQ fueron: mayor frecuencia de falla reproductiva previa (pérdidas fetales y nacido muerto previos) y peso del recién nacido menor a 2500 gr, tanto al compararlas con controles sanos como con el conjunto de los 5 defectos congénitos seleccionados.

Muchos estudios han encontrado asociación entre la frecuencia de GQ con el estilo de vida relacionado a madre joven (consumo de alcohol, hábito de fumar, uso de drogas ilícitas, intervalo intergestacional corto y cambio de paternidad). Este estudio muestra que ninguno de estos factores está asociado con madres de RN con GQ que con madres de los otros defectos congénitos de la misma edad.

Actualmente se está elaborando un manuscrito para su publicación sobre Madre joven y gastrosquisis.

---

### **c. Retinopatía del prematuro. Epidemiología**

La retinopatía del prematuro (ROP) es un trastorno vascular proliferativo de la retina, que puede conducir a la deficiencia visual o pérdida completa de la visión en los bebés prematuros.

Es la primera causa de ceguera infantil en Argentina y está alcanzando proporciones epidémicas. Hoy en día los programas de detección y tratamiento muestran que la ROP es responsable del 5 al 15% de la ceguera infantil.

La vascularización normal de la retina empieza aproximadamente en la semana 16 de la gestación, a partir de la papila óptica y progresa periféricamente, llegando a la ora serrata nasal en la semana 36 y a la ora serrata temporal entre las semanas 39-41. Normalmente, la vascularización de la retina se produce en el ambiente fetal, caracterizado por una tensión relativamente baja de oxígeno. Después del nacimiento, los recién nacidos prematuros se exponen a una tensión de oxígeno más alta, que requiere para su supervivencia. En el entorno extrauterino del prematuro, se considera que la ROP puede ocurrir en dos fases. En la primera fase, la exposición temprana al oxígeno hace que la retina en desarrollo detenga la vascularización normal y ocurra una regresión de los vasos en desarrollo. En la segunda fase, como la retina se vuelve metabólicamente más activa, las zonas avasculares, con bajo contenido de oxígeno, favorecen la producción de factores de crecimiento angiogénicos que inducen a una neo-vascularización anormal de la retina, que se extiende en el humor vítreo. Esta vascularización puede conducir a la formación de una cicatriz fibrosa, que puede causar desprendimiento de retina y llevar al deterioro o a la pérdida de la visión.

Los factores de riesgo conocidos de la ROP son edad gestacional baja, bajo peso al nacer y la terapia de oxígeno, con una incidencia estimada del 68% en los niños que nacen con menos de 1.250 g. Otros factores de riesgo son embarazo múltiple, etnia caucásica, sepsis, hemorragia intraventricular, tratamiento con esteroides, entre otros.

El objetivo del estudio es analizar características de la madre, el fenotipo del recién nacido, y los genes candidatos para la ROP a través de la comparación con los recién nacidos prematuros sin ROP.

## Material

### Población de la muestra

Fueron registrados los bebés prematuros nacidos entre julio de 2005 y diciembre de 2009 en la Maternidad “Nuestra Señora de la Merced”, Tucumán, Argentina. Durante este período 1068 madres de partos únicos de recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación, acordaron en participar del estudio. Fue obtenido el consentimiento informado (IRB 199911068, 200411759 y 200506792) de todas las familias para su participación. La información demográfica y los datos fenotípicos fueron recolectados a través de una entrevista con la madre y / o la consulta de las historias clínicas. Muestras biológicas del bebé (sangre del cordón) y de los padres (sangre periférica o saliva) fueron obtenidos, para los estudios de ADN.

### Definición de variables

#### Criterios de inclusión:

Cualquier recién nacido prematuro con y sin algún estadio de ROP. Se define como recién nacido prematuro al bebé nacido antes de la semana 37 de la gestación.

ROP se define como la proliferación vascular incompleta o anormal de la retina, la que fue diagnosticada por un oftalmólogo experimentado. En el análisis fueron incluidas todas las etapas de ROP.

#### Criterios de exclusión:

Embarazo múltiple (gemelos, trillizos etc), edad materna menor de 16 años y causas placentarias/cervicales conocidas de prematuridad (incompetencia cervical, desprendimiento de placenta, anomalía estructural de útero), recién nacido muerto y prematuro con malformación mayor.

En la maternidad fue realizado el examen para detectar la retinopatía a los 15 días de vida si la edad gestacional (EG) fue de 28 semanas o más. Si la EG fue menor a 28 semanas, el examen se realizó cuando el bebé cumplió las 31 semanas de edad gestacional. Si el examen fue normal, se evaluó cada 15 días hasta la vascularización total de la retina, si se diagnosticó la patología, los controles el seguimiento dependieron de cada caso.

### Características sociodemográficas maternas

Se registraron las siguientes características de la madre: edad (en años), estado marital (casada sí / no), duración de la cohabitación con la pareja actual

(menos de 1 año de convivencia), cambio de la paternidad, y multiparidad (más de 3 embarazos)

#### Estilo de vida

Se registraron las siguientes características del estilo de vida: fumar durante el embarazo (número de cigarrillos), consumo de alcohol (sí / no), consumo de café (sí / no), situación laboral de la madre durante el embarazo (sí / no), actividades recreativas físicas durante el embarazo (sí / no), y estrés derivado de la ocurrencia de acontecimientos graves durante el embarazo (sí / no).

#### Atención durante el embarazo y complicaciones

Se registraron las siguientes variables: número de visitas prenatales, sangrado vaginal, dificultad con la concepción (algún tratamiento requerido para quedar embarazada), infecciones urinarias y periodontales, y trastornos relacionados con la hipertensión.

#### Resultados perinatales

Fueron registrados los datos al nacimiento: edad gestacional, peso al nacer, sexo, tipo de alta (vivo, muerto, o sin alta aún), ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatal y morbilidad neonatal (dificultad respiratoria, sepsis, persistencia del conducto arterioso, la policitemia, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hipotermia, neumotórax, insuficiencia cardíaca, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal, leucomalacia, malformaciones, hipotonía, convulsiones).

#### Genes candidatos

Serán analizados 14 marcadores biológicos de 9 genes candidatos seleccionados, por la plausibilidad biológica directa o indirectamente en el camino causal de la ROP. Estos genes son

Gene	Marcador	Localización citogenética
EPAS-1	rs1867785 rs1868085	2p21-p16
CFH	rs529825 rs800292 rs1061170	1q32
IHH	rs3099	2q33-q35
AGTR-1	rs427832	3q24
VEGF	rs699947 rs2010963	6p12
FZD4	rs713065 rs7925666	11q14.2

TBX5	rs1895602	12q24.1
CETP	rs289747	16q21
GP1BA	rs2243093	17p13.2

---

#### Análisis estadístico

Para las variables continuas, se calculará la media y la desviación estándar y se realizará la prueba t de Student para evaluar las diferencias entre recién nacidos prematuros con y sin ROP. Para las variables discretas se calcularán los porcentajes y la prueba de chi cuadrado para detectar diferencias.

Para identificar factores de riesgo para la ROP en comparación con no ROP, se utilizará una regresión logística condicional ajustando por edad de la madre (en años). La variable dependiente será ROP (Sí / No) y las variables independientes serán las características maternas, estilo de vida, atención del embarazo y las complicaciones durante el mismo. También se utilizará una regresión logística condicional para analizar los resultados perinatales, ajustando por edad gestacional en semanas. En ambos análisis, se calcularán los Odds ratio y los intervalos de confianza al 95%.

El estudio de asociación basado en la familia se utilizará para analizar genes candidatos, mediante dos métodos: el test de desequilibrio de transmisión (prueba TDT) para analizar la asociación entre ROP y genes candidatos, y el modelo log linear (método de Wainberg) para analizar la asociación entre madre y RN.

---

#### **e- Riesgo de anomalías congénitas en grupos étnicos de Latinoamérica**

Villalba MI, Campaña H, Scala SC, Pawluk MS, López-Camelo JS. "Riesgo de anomalías congénitas en grupos étnicos de Sudamérica". Trabajo en prensa en Revista Argentina de Antropología Biológica (*ver anexos*).

## 8. Otras actividades

---

### 8.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados

#### 8.1.1. Trabajos publicados

Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Comas B, Giménez LG, Villalba MI, Scala SC, Poletta FA, y López Camelo JS (2014) Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. Social inequities and risk for birth defects. (4119). Versión electrónica de Archivos Argentinos de Pediatría “Primero en Internet” (*ver anexos*)

#### 8.1.2. Trabajos en prensa

Villalba MI, Campaña H, Scala SC, Pawluk MS, López-Camelo JS. “Riesgo de anomalías congénitas en grupos étnicos de Sudamérica”. Trabajo en prensa en Revista Argentina de Antropología Biológica (*ver anexos*).

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”. Trabajo en prensa en The Cleft Palate-Craniofacial Journal (*ver anexos*).

#### 8.1.3. Enviados y aún no aceptados

Gili JA, Poletta FA, Pawluk M, Gimenez L, Campaña H, Castilla E, López-Camelo JS. “High birth prevalence rates for congenital anomalies in south american regions”. Enviado a la revista Epidemiology, junio 2014 (*Ver anexos*).

## 8.2. Comunicaciones

Scala C, H Campaña, MI Villalba, MS Pawluk, JS López-Camelo. MICROTIA Y APÉNDICE PREAURICULAR ¿SON UNA MISMA ENTIDAD ETIOLÓGICA? XLII Congreso Argentino de Genética y III Reunión Regional SAG-NOA. Salta, Argentina. 20 al 23 de octubre de 2013 (*ver anexos*).

Pawluk MS, H Campaña, JA Gili, SC Scala, MI Villalba, JS López-Camelo. INEQUIDADES EN LA SALUD INFANTIL SEGÚN ANCESTRÍA EN ARGENTINA Y CHILE. XLII Congreso Argentino de Genética y III Reunión Regional SAG-NOA. Salta, Argentina. 20 al 23 de octubre de 2013 (*ver anexos*).

Villalba MI, H Campaña, SC Scala, Pawluk MS, JS López-Camelo. RIESGO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN GRUPOS ÉTNICOS DE LATINOAMÉRICA. XLII Congreso Argentino de Genética y III Reunión Regional SAG-NOA. Salta, Argentina. 20 al 23 de octubre de 2013 (*ver anexos*).

Ermini M, Uranga A, Chappe L, Palavecino M, Campaña H, López-Camelo JS. ECLAMC: EXPERIENCIA EN LA MATERNIDAD ITALIANA DE LA PLATA, ARGENTINA. II Congreso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento Prenatal SADIPT 2014 – Sociedad Argentina de Diagnóstico Prenatal y Tratamiento. Buenos Aires, Argentina. 8 al 10 de mayo de 2014 (*ver anexos*).

### **8.3. Asistencia a reuniones científicas**

---

## 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 10 de mayo al 13 de septiembre de 2013 (*Ver anexos*)

---

## 10. Otros trabajos realizados

- 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. Defendida en noviembre de 2013 (*Ver anexos*).
  - 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
- 

## 11. Anexos y Certificaciones

El peso del archivo con la documentación excede la posibilidad de mandarlo electrónicamente. La totalidad de los documentos fueron presentados en papel.