



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 2012-2013

1. APELLIDO: CAMPAÑA

Nombre(s): Hebe Edith

Título(s). Dra. en Ciencias Naturales Dirección Electrónica: : hcampana@imbice.gov.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) Mortalidad fetal en Latinoamérica
- d) Inequidades en recién nacidos de parto prematuro según ancestría
- e) Anomalías congénitas en grupos étnicos de Latinoamérica

4. DIRECTOR

Apellido y Nombre (s) López Camelo Jorge Santiago

Cargo Institución Investigador Independiente CONICET

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 2012-2013

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.	4
▪ Microtia y apéndice preauricular	4
▪ Gastrosquisis y madre adolescente	5
c. Mortalidad fetal en América Latina	6
d. Inequidades en recién nacidos de parto prematuro según ancestría	8
e. Anomalías congénitas en grupos étnicos de Latinoamérica	9

8. Otras actividades	10
8.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados	
8.1.2. Enviados y aceptados para su publicación	
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 2012-2013

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 "The Cleft Palate-Craniofacial Journal", el 2 de julio de 2013.

Ver anexos.

- Condición socioeconómica adversa y defectos del desarrollo. Impacto de factores involucrados en la pobreza.

La educación, la salud y el acceso a los servicios, forman parte de un perfil de pobreza, que puede ser evaluado a nivel de región geográfica y a nivel de individuo residente en dicha región. Conocer la contribución relativa de cada uno de ellos a los defectos del desarrollo, adquiere importancia para establecer medidas de prevención primaria.

El presente trabajo midió mediante un enfoque multinivel, el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre los defectos del desarrollo, en dos niveles de observación: regional e individual. A nivel de región mediante la identificación de agregados geográficos según el NBI y a nivel familiar mediante la creación del índice de nivel socioeconómico.

La muestra consistió en 18.431 recién nacidos (5087 casos y 13.344 controles sanos), seleccionada de la base de datos del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), la que fue obtenida a partir de 546.129 nacimientos, ocurridos en 39 hospitales de 25 municipios de Argentina, durante el periodo 1992-2001.

Labio leporino con/sin paladar hendido presentó riesgo en ambos niveles desfavorables: familiar y regional. Agenesia pectoral y bajo peso al nacimiento presentaron mayor riesgo en regiones desfavorables. Parto prematuro y onfalocele mostraron mayor riesgo en familias con NSE desfavorable. Anencefalia, hidrocefalia, CIA y riñón poliquístico presentaron mayor riesgo en regiones favorables.

El enfoque multinivel permitió identificar problemáticas relacionadas con la pobreza a nivel regional e individual. Son necesarios nuevos estudios para entender mejor y más específicamente los determinantes de las condiciones sociales adversas sobre los defectos del desarrollo.

b- Epidemiología de defectos congénitos

- Anomalías menores como predictoras de defectos mayores

El trabajo "Minor anomalies: can they predict specific major defects? A study based on 23 major and 14 minor anomalies in over 25,000 infants with birth defects" fue aprobado el 14 de junio de 2013 por la revista American Journal of Perinatology para su publicación.

Ver anexos.

▪ Microtia y apéndice preauricular ¿son una misma entidad etiológica?

Introducción: Las anomalías microtia (M) y apéndice preauricular (AP) se asocian de manera preferencial. Las frecuencias de microtia, apéndice preauricular y ambas asociadas son 2,7/10000, 22,0/10000 y 0,2/10000 recién nacidos (RN), respectivamente.

Objetivo: Establecer si las anomalías microtia y apéndice preauricular son entidades diferentes o variantes fenotípicas de una misma entidad etiológica.

Material y Métodos: El material de 13.980 RN malformados, fue obtenido de 5.710.785 nacimientos, ocurridos 231 hospitales participantes del ECLAMC, entre 1967-2008.

Fueron seleccionados RN con AP aislado, M aislada y con solo los dos defectos presentes. Con el objetivo de reducir el número de variables y agruparlas según su correlación, se realizó un análisis de factores con siete variables continuas y nueve discretas. Los factores definidos fueron comparados entre las tres entidades malformativas.

Resultados: se identificaron 5 factores, que se conformaron de la siguiente manera: social (escolaridad materna, paterna y ocupación paterna), reproductivo (gravidez, edad materna y paterna), exposición en el primer trimestre (enfermedades agudas y medicamentos), etnicidad (nativo) y características fenotípicas del RN (peso).

AP y M presentaron diferencias significativas en los 5 factores, en tanto que en las características del RN las tres entidades fueron diferentes entre sí.

Conclusiones: Apéndice y microtia parecen ser 2 entidades diferentes, en tanto que la combinación de ambos defectos solo se diferencia en el RN, sugiriendo casos de mayor gravedad o síndromes no reconocidos.

▪ 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.

En estudios anteriores fueron identificadas características epidemiológicas particulares en madres adolescentes (menores de 20 años) que han tenido hijos con gastrosquisis con respecto a madres adolescentes de recién nacidos con otros defectos (espina bífida, hidrocefalia, labio leporino c/s paladar hendido y síndrome de Down).

Estas características epidemiológicas fueron: mayor frecuencia de pérdidas fetales previas, prematuros, bajo peso, etnia afroamericana y consumo de medicamentos, alcohol y tabaco con relación.

Cuando se compararon las variables de riesgo para gastrosquisis en tres niveles de observación (regiones con frecuencia alta, baja e intermedia) solo

mostraron diferencias significativas entre regiones: pérdidas fetales previas, etnia afroamericana y consumo de medicamentos.

En este momento nos encontramos en la etapa de codificación de los medicamentos consumidos por las madres adolescentes, mediante el código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química. Este código es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos que identifica el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco

El material a codificar corresponde a 22632 registros:

Defecto	Casos			Medicamentos	
	N	Si	%	N	X
Onfalocele	65	47	72.3	97	2.1
Gastrosquisis	472	392	83.1	707	1.8
Espina bífida	275	207	75.3	371	1.8
Hidrocefalia	390	293	75.1	518	1.8
Labio leporino	469	331	70.6	620	1.9
Down	245	167	68.2	290	1.7
Controles	16544	12109	73.2	20029	1.7
				22632	

De los 472 casos de gastrosquisis registrados en el periodo de estudio, el 83,1% tomó medicamentos (392 casos), consumiendo en promedio casi 2 medicamentos por caso.

c. Mortalidad fetal en América Latina

La comunidad espera que el período reproductivo finalice con el nacimiento de un niño sano, una madre viva y una lactancia adecuada. Como fallas en el resultado del proceso reproductivo, se reflejan la mortalidad fetal, materna y neonatal

En los últimos años los esfuerzos para disminuir la mortalidad materna y neonatal han sido impulsados en distintas áreas de salud, no así la mortalidad fetal.

La atención brindada ante la muerte fetal tanto en contención de la madre y su familia, como la búsqueda de los motivos y sus registros muestran una inequidad entre feto y neonato, a pesar de que el 45% de las muertes fetales ocurren durante el trabajo de parto. La literatura muestra que muchos de los fetos muertos podrían haber sobrevivido mejorando la accesibilidad y la calidad de atención de los servicios.

Si bien no existe en la mayoría de los países un registro sistemático de mortalidad fetal, se estima que 2,6 millones de muertes fetales ocurren al año,

de las cuales el 98 % de las mismas ocurren en la pobreza. Asumiendo un sub registro de la información, la magnitud del problema aún sería mayor. El análisis de mortalidad fetal en América Latina, muestra diferencias entre países. Estas diferencias sugieren la posibilidad de reducción en las cifras de mortalidad fetal en estos países. Observándose que la mortalidad fetal, materna y neonatal comparten factores de riesgo, intervenciones en la eliminación o contención de los mismos, serán acciones que actúen disminuyendo la mortalidad fetal, y también impactando en la materna y neonatal.

Objetivo principal: Describir mortalidad fetal por país. Interpretar las diferencias según factores de riesgo y según variaciones temporales.

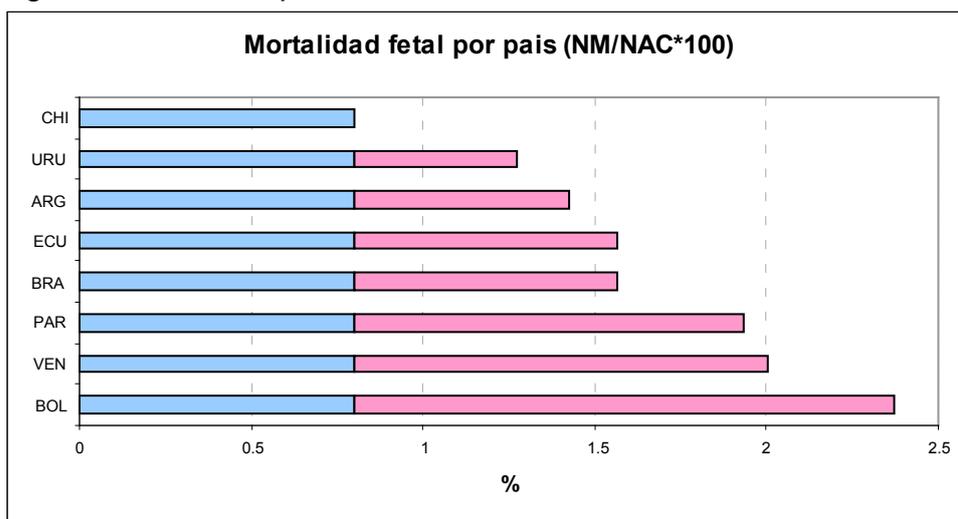
Objetivos específicos:

1. Calcular, a nivel de país y de década, la tendencia secular de la mortalidad fetal.
2. Calcular la mortalidad fetal por país y por década
3. Identificar factores de riesgo de la mortalidad fetal a nivel de país y por década: edad materna, gravidez, peso de nacido muerto, volumen y forma de pago del hospital.

El material consistió en 35.470 fetos muertos, registrados en 2.331.838 nacimientos ocurridos entre 1990-2010, en 66 hospitales distribuidos en 8 países de Latinoamérica.

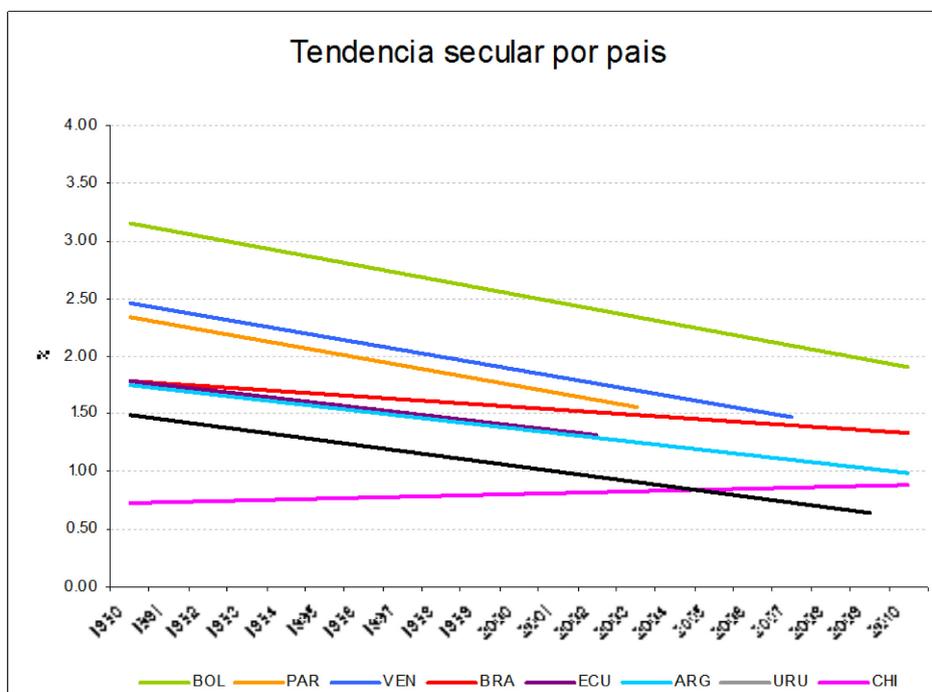
Los hospitales seleccionados contaron con material en las dos décadas: 1990-1999 y 2000-2010 (URU: 4, CHL: 8, ARG: 27, BRA: 17, BOL: 4, PAR: 2, ECU: 1, VEN: 3).

Algunos resultados preliminares:



	Década 1990-1999				
pais	Nacimientos	NM	%	IC inf	IC sup
URU	78017	1085	1.39072253	1.31	1.48
CHI	123345	983	0.79695164	0.75	0.85
ARG	557906	8770	1.5719494	1.54	1.6
BRA	253986	4324	1.70245604	1.65	1.75
BOL	56022	1621	2.89350612	2.76	3.04
PAR	25400	534	2.1023622	1.93	2.29
ECU	31795	500	1.5725743	1.44	1.72
VEN	159366	3512	2.20373229	2.13	2.28
Total	1285837	21329	1.6587639	1.64	1.68

	Década 2000-2010				
pais	Nacimientos	NM	%	IC inf	IC sup
URU	42080	444	1.05513308	0.96	1.16
CHI	119462	965	0.80778825	0.76	0.86
ARG	409367	5000	1.22139791	1.19	1.26
BRA	240686	3423	1.42218492	1.38	1.47
BOL	86371	1753	2.02961642	1.94	2.13
PAR	15172	250	1.64777221	1.45	1.86
ECU	7877	120	1.52342262	1.26	1.82
VEN	124986	2186	1.74899589	1.68	1.82
Total	1046001	14141	1.35191075	1.33	1.37



Todas las tendencias seculares disminuyeron significativamente a lo largo del tiempo, con excepción de la de Chile (en rosa).

d. Inequidades en la salud infantil según ancestría en Argentina y Chile

Objetivo: Cuantificar inequidades en recién nacidos (RN) de parto prematuro (PP: <37 semanas) según ancestría, en Argentina y Chile, considerando los efectos de nivel socioeconómico, cuidado de la salud, factores demográficos y geográficos.

Material: Periodo: 1996-2011. Argentina: la muestra consistió en 432 prematuros con ancestría nativa (PAN), 271 con ancestría nativa mixta (PAM) y 72 con ancestría europea (PAE), seleccionados a partir de 7865 RN ocurridos en 55 hospitales del ECLAMC. Chile: 386 PAN, 127 PAM y 50 PAE de 7769 RN en 15 hospitales. Fueron consideradas las diferencias entre frecuencias de PAN y PAM con respecto a PAE.

Método: Se utilizó un modelo de descomposición de Fairlie, para cuantificar la contribución de factores que intervienen en estas inequidades.

Resultados: Para Argentina, el modelo explicó 24,8% y 7,4% de las diferencias en PP entre los grupos de PAN y PAM respectivamente con respecto a PAE. La falta de atención prenatal fue el factor que más aportó a las diferencias en ambos grupos, mientras que para ancestría nativa también intervino la salud materna. Para Chile, el modelo explicó 10,8% en PAN y 40,3% en PAM. Los factores que contribuyeron a estas diferencias fueron: uso de atención prenatal y salud materna en ambos grupos, además en PAM intervino el nivel socioeconómico.

Conclusión: Las políticas públicas para mejorar la salud de los RN deberían focalizarse en proveer mayor acceso a la atención prenatal y fomentar el cuidado de la salud materna.

e- Riesgo de anomalías congénitas en grupos étnicos de Latinoamérica

Introducción: los defectos congénitos se presentan en 3 de cada 100 niños y su prevalencia varía en América Latina entre grupos étnicos.

Objetivo: estimar el riesgo de anomalías congénitas aisladas según grupo étnico en Latinoamérica.

Material y métodos: de 6.014.749 nacimientos examinados durante 1967-2011 en hospitales de la red ECLAMC, se seleccionaron 20.940 casos con anomalías aisladas y 134.177 controles. Fueron analizadas 10 anomalías congénitas. Las variables de confusión consideradas fueron: edad materna y paterna, escolaridad materna y paterna, grávida y ocupación paterna. Para controlar los factores de confusión se utilizó el "Propensity Score" y se obtuvo el riesgo de cada etnia para las anomalías congénitas, a través de un análisis estratificado de Mantel-Haenszel.

Resultados: europeo latino tiene mayor riesgo para: espina bífida (OR: 1,179), sindactilia 2-3 del pie (OR: 1,670) e hipospadias (OR: 1,712); judío para: hipospadias (OR: 5,441); nativo para: microtia (OR: 2,198), labio leporino (OR: 1,506), polidactilia pre-axial (OR: 1,739) y atresia anal (1,619); negro para: polidactilia post-axial (OR: 3,045) e hipospadias (OR: 1,71); y turco para: espina bífida (OR: 2,601).

Conclusión: en Latinoamérica existe un mayor riesgo para anomalías congénitas aisladas según grupo étnico, sugiriendo la existencia de genes de susceptibilidad diferenciales.

8. Otras actividades

8.1. Nómina de trabajos originales de investigación realizados

8.1.1. Trabajos publicados

Campaña H, Rittler M, Poletta FA, Gili JA, Pawluk MS, Scala CS, 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". Aprobado por la revista American Journal of Perinatology (Ver anexos)

8.1.2. 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 "The Cleft Palate-Craniofacial Journal", el 2 de julio de 2013 (Ver anexos).

8.2. Comunicaciones

Pawluk MS, H Campaña, SC Scala, Villalba E, JS López-Camelo. Impacto de la condición socioeconómica adversa sobre defectos del desarrollo en Argentina. XV Congreso Latinoamericano de Genética, XLI Congreso Argentino de Genética, XLV Congreso de la Sociedad de Genética de Chile y II Reunión Regional SAG-Litoral. Rosario, Argentina. 28 al 31 de octubre de 2012 (Ver anexos)

Campaña H, Ermini ML, Pawluk MS, Rittler M, Gili J, Poletta F, Scala SC, Villalba EG y López Camelo Jorge. Gastrosquisis y madre adolescente. XV Congreso Latinoamericano de Genética, XLI Congreso Argentino de Genética, XLV Congreso de la Sociedad de Genética de Chile y II Reunión Regional SAG-Litoral. Rosario, Argentina. 28 al 31 de octubre de 2012 (Ver anexos).

8.3. Asistencia a reuniones científicas

XV Congreso Latinoamericano de Genética, XLI Congreso Argentino de Genética, XLV Congreso de la Sociedad de Genética de Chile y II Reunión Regional SAG-Litoral. Rosario, Argentina. 28 al 31 de octubre de 2012 (Ver anexos).

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

- Jurado de la Tesis Doctoral de la Lic. María Rita Santos "Ancestralidad y factores de riesgo en fisuras orales". Facultad de Ciencias Naturales y Museo UNLP. 18-12-2012
- 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. Presentada el 22 de Julio 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

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. Defendida el 19 de junio de 2013 (Ver anexos).

- Miembro de la Comisión de Cursos del IMBICE –Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-. Desde el año 2008 a la actualidad.
-

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.