



2020

TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS ANTICHAGASICOS A LA LECHE MATERNA



Moroni, Samanta

Maestría en Investigación Clínica

25-11-2020

TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS ANTICHAGAICOS

A LA LECHE MATERNA

Maestranda: Moroni Samanta¹ Cohorte 2015

Director de tesis: Altcheh Jaime Marcelo²

Tutor: García Bournissen Facundo³

1. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Parasitología y Chagas, Gallo 1330, CABA. Teléfono: 4963-4122
2. Jefe servicio Parasitología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires. Investigador, Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP), CONICET-GCBA

³ Head, Division of Paediatric Clinical Pharmacology. Director, Fetal Risk Assessment of Maternal Exposures (FRAME), clinic. Department of Paediatrics, Schulich School of Medicine and Dentistry Western University. London, Ontario, Canada

Agradecimientos:

A mi marido German, y mis hijos, Santino y Olivia, por acompañarme en todo momento y alentarme a comenzar este proyecto

A mi mamá Alicia por darme esa pasión por la búsqueda de la ciencia, por estar mientras estudiaba medicina con sus mates, por creer en mí. Aunque ya no estés, te dedico este trabajo.
A mi papá Ricardo por su apoyo constante

Al Dr. Jaime Altcheh por permitirme encarar este proyecto compartiendo su experiencia y su tiempo.

Al Dr. Facundo García Bournissen por ser pieza fundamental de este proyecto y por su humor constante que hacía todo más llevadero.

Al Dr. Rodolfo Rey, un ejemplo a seguir

A todos mis compañeros del Servicio de Parasitología y Chagas (Guillermo, Griselda, Nicolás, Laura, Luciana, Indira, Margarita, Fernanda, Alejandra) por escuchar mis quejas y tener siempre palabras motivadoras para continuar.

¡A mis hermanas, amigas, confidentes, por cuidar a mis hijos para que yo escriba!

A mis compañeros de Maestría, Nicolás y Juan: por desgracias, risas y anécdotas compartidas

A mis abuelos, que espero me miren con orgullo desde no sé dónde: porque me dieron la mejor infancia que pude haber tenido

Tabla de contenidos:

• Resumen – palabras claves	5
• Cuerpo de la tesis	5
• Bibliografía	12
• Tablas y gráficos	16
• Anexos:	
○ Anexo 1: Protocolo de investigación	20
○ Anexo2: Ficha de recolección de datos de las pacientes incluidas	26
○ Anexo 3: Ficha de recolección de datos sobre dosajes de antichagasicos	30
○ Anexo 4: Diagrama de Gantt	32
○ Anexo 5: Presupuesto	33
○ Anexo 6: Aprobación del Comité de Ética e Investigación	35
○ Anexo 7: Aprobación comité de Docencia e Investigación	36
○ Anexo 8: Consentimiento Informado	37
○ Anexo 9: Analítico aprobación de la cursada cohorte 2015	41
○ Anexo 10: Carta de conformidad del director y tutores de tesis	43
○ Anexo 11:CV del director de tesis	44
○ Anexo 12: CV tutor de tesis	55

RESUMEN

Introducción: El Benznidazol y Nifurtimox son drogas seguras para el tratamiento de la enfermedad de Chagas pediátrica. El tratamiento en los adultos es también efectivo, pero en muchos casos desalentado en mujeres en el periodo de lactancia por falta de información sobre su pasaje a la leche materna y sus potenciales eventos adversos.

Objetivo: evaluar el grado de pasaje de Benznidazol y Nifurtimox en la leche materna y su seguridad

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio prospectivo en donde se administró durante 30 días, nifurtimox o benznidazol, a mujeres en periodo de lactancia con diagnóstico de Enfermedad de Chagas. Las pacientes y sus respectivos niños lactantes fueron evaluados antes de comenzar el tratamiento, a los 7 y a los 30 días postratamiento materno. Nifurtimox y Benznidazol fueron medidos en plasma y en leche mediante cromatografía líquida de alta eficacia HPLC en los mismos periodos de tiempo.

Resultados: Se enrolaron 22 mujeres en periodo de lactancia con enfermedad de Chagas crónica (edad media 28,5 años, rango 20-37). La dosis media de Benznidazol (BNZ) que recibieron fue de 5,65 mg/kg/día y la de nifurtimox (NFT) de 7,8 mg/kg/día.

La concentración media en leche de BNZ fue de 3.8 mg/L (rango 0.3-5.9; IQR 2.8-4.6) y la plasmática de 6.26 mg/L (rango 0.3-12.6; IQR 2.73-9.59). La concentración media en leche de NFT fue de 2.5 mg/L (rango 0,7-9,5; IQR 1.32 - 4.55) y la plasmática de 0.30 mg/L (rango 0.2-1.1IQR; 0.2-0.95).

La dosis media de BNZ recibida por el niño lactante (asumiendo un consumo promedio de leche materna de 150 ml/kg/día) fue el 12,3% de la dosis materna corregida por kilo de peso (rango 1.3-17%; IQR 11-13.3) y la del NFT del 6% (rango 1.35-14.54%; IQR 2.35-7.19)

Conclusión: La transferencia limitada tanto de Benznidazol como de Nifurtimox a la leche materna, (aproximadamente 1/8 de la dosis habitualmente utilizada en el tratamiento del Chagas pediátrico), así como la evaluación clínica normal de los niños que recibieron esa leche, sugiere que el tratamiento con estas drogas en la mujer en periodo de lactancia, raramente conlleva un riesgo para el niño lactante.

Palabras claves: Enfermedad de Chagas, lactancia, leche materna, benznidazol, nifurtimox, farmacología pediátrica

INTRODUCCION:

La enfermedad de Chagas, es una zoonosis parasitaria, endémica de las Américas, causada por la infección por *Trypanosoma cruzi* [1][2][3]. La enfermedad se presenta con una fase aguda corta seguida de una fase crónica que, años después puede provocar cardiopatías o complicaciones digestivas en hasta el 30% de los pacientes infectados [4][5].

En América Latina hay aproximadamente 10 millones de personas infectadas. Recientemente, la enfermedad de Chagas se ha convertido en un problema de salud global que se ha extendido a prácticamente todas las regiones del mundo a través de la inmigración, con muchos casos reportados en Europa y Norteamérica [2][6].

Sólo dos fármacos, el nifurtimox (NFT) y el benznidazol (BNZ), están disponibles actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Dada la naturaleza empírica de su descubrimiento y desarrollo, estos fármacos se han utilizado sin una comprensión clara de sus mecanismos de acción, farmacocinética o toxicocinética. Ambos fármacos están asociados con un alto riesgo de

toxicidad en adultos, especialmente reacciones dermatológicas [3][7], pero la incidencia de eventos adversos a estos fármacos es mucho menor en lactantes y niños [8][9] [10][11][12].

Debido a los limitados datos de seguridad, las mujeres raramente reciben tratamiento para la enfermedad de Chagas durante la lactancia, debido al riesgo percibido de exponer a los bebés a estos fármacos a través de la leche materna. Por otro lado, no es aconsejable suspender la lactancia materna para permitir el tratamiento materno. La leche materna es el alimento primario ideal para los recién nacidos, así como una fuente de crecimiento, factores de desarrollo inmunológico y cognitivo para lactantes [13] [14].

Sin embargo, en áreas con altas tasas de natalidad y acceso limitado a la atención de la salud, el período de lactancia después del parto puede ser el único y breve periodo en que una mujer tiene un contacto constante con los servicios de salud y puede ser susceptible de tratamiento para la enfermedad de Chagas. La contraindicación que existe actualmente para tratar con BNZ o NFT durante la lactancia, hasta ahora no confirmada por ninguna evidencia, puede conducir a la pérdida de oportunidades para tratar a estas mujeres [15]. La evidencia actual disponible sugiere firmemente que el tratamiento de las mujeres evita la transmisión congénita en sus posteriores embarazos [16]. Lamentablemente, si una mujer joven, en un área carenciada, toma contacto con el sistema de salud principalmente durante los controles del embarazo y post-parto, la contraindicación actual al tratamiento en estos periodos lleva a una oportunidad perdida de evitar futuros contagios por transmisión vertical en subsiguientes embarazos.

Objetivo general: evaluar, por primera vez, en un estudio prospectivo, la transferencia de BNZ y de NFT a la leche materna en mujeres lactantes con enfermedad de Chagas, con el fin de aclarar los riesgos de exposición a sus bebés.

Objetivo específico: brindar recomendaciones basadas en la evidencia científica para el manejo de la enfermedad de Chagas durante la lactancia.

Objetivos secundarios: evaluar criterios de cura parasitológica y perfil de eventos adversos en las mujeres tratadas durante el periodo de lactancia y evaluar toxicidad y eventos adversos en los lactantes expuestos al tratamiento tripanocida en un seguimiento a largo plazo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto, prospectivo, de mujeres con Enfermedad de Chagas crónica indeterminada, en periodo de lactancia, tratadas con BNZ o NFT y de sus respectivos bebés.

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Parasitología y Chagas del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires entre julio de 2011 y febrero de 2012. El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en las madres se realizó por al menos dos pruebas serológicas reactivas de anticuerpos contra *T. cruzi* (ELISA, Laboratorio de Wiener, Rosario, Argentina, Hemaglutinación Indirecta, Laboratorio Polychaco, Buenos Aires, Argentina).

Se excluyeron aquellas pacientes que presentaban condiciones médicas conocidas, que podían afectar la interpretación de los resultados (por ejemplo, enfermedades sistémicas significativas como inmunosupresión, insuficiencia cardiaca o renal, etc.), prueba de embarazo positiva e historia de hipersensibilidad al BNZ o al NFT o tratamiento previo con estas drogas.

Se obtuvo una historia clínica detallada, examen físico y pruebas de rutina de laboratorio al momento del diagnóstico y a los 7 y 30 días posteriores al tratamiento. Las muestras de leche

materna (aproximadamente 30 ml) fueron recolectadas en frascos estériles, por conveniencia materna, ya sea en su hogar y luego la traían refrigerada, o extraídas al momento de la consulta en el hospital.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (qPCR) en tiempo real, específica de *T. cruzi*, realizada al momento del diagnóstico y al final del tratamiento. Se instruyó a los pacientes a utilizar anticoncepción y se realizó una prueba de embarazo antes, durante y al finalizar el tratamiento.

Tratamiento: Las mujeres lactantes recibieron BNZ vía oral 5 a 8 mg / kg / día en dos tomas (comprimidos de BNZ, Radanil, Roche, de 100 mg Sao Paulo, Brasil), durante 30 días; o NFT vía oral 8-12 mg / kg / día en tres tomas (comprimidos de 120 mg, Lampit, Bayer)

Diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita: A los niños menores de 8 meses se les realizaron pruebas parasitológicas directas (prueba de microhematocrito). Los lactantes con parasitemia negativa, fueron sometidos nuevamente a serología a los 8 meses de edad [11]. La serología convencional con dos técnicas se utilizó en niños mayores de 8 meses de edad, en los cuales se asume que no hay anticuerpos maternos circulantes.

Todos los niños fueron evaluados en su crecimiento y desarrollo psicomotor por un pediatra con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Las evaluaciones pediátricas se realizaron en los días 0, 7 y 30 del tratamiento materno, y mensualmente después, durante al menos 6 meses.

Métodos analíticos

Se recogieron muestras de leche materna, aproximadamente 10- 30 ml, antes de la primera dosis de BNZ o NFT, y al 7º y 30º día después de iniciar el tratamiento con BNZ o NFT. Las muestras de leche se almacenaron a -20 ° C antes del análisis y se desproteinizaron añadiendo 100 µL de ácido tricloroacético (30% p/v), se hizo un vórtice durante 1 minuto y se sonificaron durante 10 minutos, después de lo cual las muestras fueron filtradas a través de una membrana de 0,45 micrones por centrifugación a 8.000 rpm durante 20 minutos para obtener un ultrafiltrado de leche materna. El ultrafiltrado se inyectó directamente en el sistema de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) [17] [18]

Se recolectó sangre venosa en tubos heparinizados (10 ml aproximadamente) en los mismos puntos de tiempo que la leche materna. Las muestras se centrifugaron a 3.000 g durante 10 minutos y el plasma se almacenó a -20°C y se liofilizó antes del análisis que se realizó también con HPLC.

El límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ) del BNZ para el plasma fue 0,01 mg / L y 0,1 mg / L para la leche.

El límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ) de NFT para el plasma y la leche materna fue de 0.01 mg/L y 0.1 mg/L respectivamente.

Las relaciones leche / plasma se calcularon a partir de mediciones individuales de concentración de leche y plasma. Se asumió una ingesta promedio de leche por parte de los bebés de 0,15 L / kg / día [20-22]; Este valor se multiplicó por la concentración de leche en un solo punto para dar la dosis absoluta de BNZ o NFT en niños en µg / kg / día. La dosis para lactantes se expresó entonces como una dosis relativa de lactante (RID: relative infant dose), un porcentaje de la dosis materna normalizada de peso (µg / kg / día), que expresa el porcentaje de droga que recibirían los bebés a través de la leche materna. En los casos en que se disponía de más de una estimación de RID para el mismo paciente, se eligió el RID más alto para los cálculos estadísticos.

Ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de investigación y docencia y por el comité independiente de bioética del Hospital de niños "Ricardo Gutiérrez". El consentimiento informado escrito se obtuvo en todas las pacientes. El protocolo se registró en ClinicalTrials.gov (# NCT01547533 para BNZ) y (# NCT01744405 para NFT)

RESULTADOS

Veintidós mujeres (12 en el grupo de BZN y 10 en el de NFT) y sus respectivos 22 bebés fueron incluidos en el estudio. Las características basales de la población incluida se muestran en la Tabla 1.

Pacientes tratadas con BZN: la mediana de edad y peso de las madres fue de 27 años (rango 20-34 años) y 56 kg (rango 45-110 kg), respectivamente (Tabla 1). La dosis diaria media de BNZ recibida fue de 5,65 mg/kg/día (rango 3,6-6,6 mg/kg/día) (Tabla 2). La mediana de la edad de los bebés al inicio del tratamiento materno con BZN fue de 5,2 meses (rango 20 días - 13 meses) y la mediana de peso de 7,35 kg (rango 4,4 - 10,2 kg). Todos los bebés presentaron examen físico normal, con evaluación de su neurodesarrollo acorde a la edad y dentro de los percentiles 25 al 95 % de peso y altura para sus respectivas edades. Seis niños fueron amamantados exclusivamente durante el estudio y 6 también recibieron alimentos sólidos además de la lactancia materna, según lo apropiado para la edad.

De las 11 mujeres que recibieron tratamiento con BNZ (ver más abajo), cinco (45%) presentaron eventos adversos (EA): 2 (18%) fueron leves (rash transitorio y erupciones en el tórax) y pudieron continuar el tratamiento, 2 (18%) moderados (erupción generalizada con picazón, cefalea y vómitos) y una (9%) paciente tuvo un EA serio (reacción sistémica a drogas con eosinofilia: DRESS) después de 26 días de tratamiento y el mismo debió ser suspendido. Este fue el único caso en el que la lactancia materna tuvo que interrumpirse debido a la severidad de la reacción materna. La paciente debió ser hospitalizada, recuperándose completamente; su hijo no tuvo EAs en ningún momento. Con respecto a la conducta tomada en relación al tratamiento con BNZ, en la paciente que presentó el DRESS, el mismo fue suspendido definitivamente y en las que tuvieron EA moderados el tratamiento fue aplazado unos días y se volvió a instaurar con antihistamínicos, pudiendo completarlo sin recurrencia del EA.

El examen físico y las pruebas de rutina de laboratorio fueron normales, excepto en el caso de la paciente con EA serio, que mostró un 33% de linfocitos reactivos y un aumento de las enzimas hepáticas en el contexto de DRESS. A pesar del insistente y repetido consejo anticonceptivo, dos pacientes que habían suspendido el tratamiento debido a EAs, quedaron embarazadas a los 18 y 19 días después de suspendido el mismo. Ambos embarazos cursaron sin complicaciones y los bebés nacieron sanos. Previsiblemente, ambos bebés nacieron libres de infección por *T. cruzi* (es decir, no hubo transmisión congénita) [16].

Un total de 10/12 pacientes (83%) proporcionaron 16 muestras de leche para el estudio (un paciente se retiró del estudio antes de comenzar y otro paciente dejó el tratamiento debido a EA antes de contribuir muestras de leche). Dos pacientes que contribuyeron con muestras de leche, se retiraron del estudio antes de finalizar el tratamiento (a los 8 y 14 días, respectivamente) debido a EAs. En total 8 pacientes completaron el tratamiento. Con respecto a la parasitemia de las pacientes previo al inicio del tratamiento, 9 de las 12 pacientes enroladas (75%) tenían PCR positiva para *trypanosoma cruzi*. Al momento de fin de tratamiento el 100 % de las pacientes habían negativizado la PCR gracias al efecto tripanocida del benznidazol. El resto que había iniciado con

PCR negativa se mantuvo durante el seguimiento con valores indetectables de parásitos en sangre y título de anticuerpos específicos en descenso

Las muestras de leche materna se tomaron a una mediana de 9 días (rango 1-34) de iniciado el tratamiento, para asegurarse que todas las concentraciones de los medicamentos en todas las pacientes se encuentren en el estado estacionario. La concentración plasmática mediana de BNZ fue de 6,26mg / L; IQR 2.73-9.59(rango 0,3-12,6 mg / L) y 3,8 mg / L en la leche IQR 2.8-4.6 (rango 0,3-5,9) Tabla 2. La relación mediana de concentración de BNZ en leche / plasma (MPR) fue 0,52 (rango 0,3-2,79). Hubo una correlación positiva entre el BNZ plasmático y la leche BNZ (Figura 1). Cabe aclarar que en varias oportunidades las participantes no concurrían a las visitas pautadas para extracción de sangre, pero si recolectaban las muestras de leche en sus domicilios y luego las remitían a nuestro servicio. Ese es el principal motivo por el cual no siempre coincidían las fechas de las muestras. Independientemente de estos inconvenientes, esta contingencia no afecta los resultados finales de farmacocinética.

Suponiendo una ingesta diaria de leche de 150 ml / kg, la dosis diaria media estimada de BNZ recibida por los lactantes a través de la leche materna sería de 0,65 mg / kg / día, lo que representa un RID del 12,3% de la dosis diaria corregida por peso materno (rango 1.3 - 17,0%) (Tabla 2)

No se observaron EAs en los lactantes amamantados, ni cambios en su comportamiento, progreso de peso u otros efectos potencialmente atribuibles al BNZ.

Durante el seguimiento, nueve de los 12 bebés (75%) presentaron serología negativa en el seguimiento a los 8 meses descartando infección congénita. Los tres bebés restantes (25%) fueron diagnosticados con Enfermedad de Chagas congénita; dos niños fueron diagnosticados por serología, y el otro por parasitemia positiva por microhematocrito antes de que se iniciara el tratamiento materno. Los tres bebés fueron tratados con éxito con BNZ con buena respuesta serológica y parasitológica, medida por negativización de la parasitemia por qPCR, y sin presentar EAs al BNZ.

Pacientes tratadas con NFT: Diez mujeres y sus 10 bebés se enrolaron en la rama de NFT (Tabla 3). Todas las madres estaban en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas.

La media de edad y de peso de las madres era de 28 años (rango 17-36 años) y 58, 5 kg (rango 52-73 kg), respectivamente. La media de edad de los bebés al comienzo del tratamiento materno fue de 6,8 meses (rango 1 mes-11 meses), y el peso medio 7,6 kg (rango 5-9,5 kg) Tabla 1. Todos los niños fueron saludables, dentro de los percentiles 25 a 95 de peso y altura para sus respectivas edades. Tres de los bebés fueron alimentados exclusivamente con leche materna y siete también recibieron alimentos sólidos. La dosis media diaria materna de NFT fue de 9,75 mg/kg/día (rango 8,3-12 mg/kg/día). [Tabla 3]. Seis madres (60%) tuvieron EAs a NFT: 4 tuvieron EAs leves (1 vómito y fiebre, 1 dolor de cabeza y mareos, 1 eosinofilia y 1 leucopenia leve) y pudieron continuar el tratamiento, y 2 pacientes presentaron EAs moderados (agitación psicomotriz y cefalea) y llevaron a la interrupción de la medicación, por decisión de las pacientes, después de 9 y 19 días de tratamiento, respectivamente. Ninguna madre tuvo que suspender la lactancia y no se observaron EAs en los bebés evaluados, ni cambios en su comportamiento, ni en la evolución de su peso u otros efectos potencialmente atribuibles al NFT.

Se tomaron muestras de leche materna, un total de 17, a una mediana de 9,4 días (rango 4-31) después de comenzado el tratamiento con NFT, asumiendo que todas las pacientes estaban en estado estacionario para las concentraciones plasmáticas de NFT. La concentración plasmática media de NFT fue de 0,30 mg/L (9 muestras fueron BOQ: debajo del límite de cuantificación)

(IQR de las muestras que no eran BOQ, 0.20-0.95 mg/L). La concentración media en leche fue 2,15 mg/L (IQR 1,32-4,55). La media de la relación de concentración de NFT de leche/plasma (MPR) fue de 16 (IQR 8.75–30.25).

Asumiendo una ingesta diaria de leche de 150 ml/kg, la dosis media estimada de NFT diaria para el bebé fue 0,50 mg/kg/día (IQR 0,20-0,69), lo que representa una mediana de RID del 6,70% de la dosis diaria corregida en función del peso de la madre (IQR 2,35-7,19%).

De los 10 lactantes evaluados en el estudio, 8 resultaron no tener Enfermedad de Chagas congénita (EC), según se confirmó por serología a los 8 meses de edad; a los 2 restantes, se les diagnosticó EC congénita y fueron tratados en consecuencia; ambos tuvieron buena respuesta serológica y una conversión negativa de PCR; ninguno de estos niños tuvo EAs relacionados con la medicación.

Con respecto a la respuesta al tratamiento de las 10 pacientes enroladas 5 (50%) tenían PCR positiva al iniciar el tratamiento. De las que presentaron PCR positiva, sólo una mostró un qPCR positiva al final del tratamiento. Las concentraciones de NFT medidas para esta paciente en sangre y leche estaban por debajo de la LOD. Después de la reevaluación, esta paciente admitió no haber tomado la droga correctamente (y por lo tanto sus datos fueron dejados fuera del análisis). Se inició un nuevo curso de tratamiento de 60 días de NFT y la qPCR fue negativa al final del tratamiento y durante el seguimiento post-tratamiento. El resto de las pacientes mantuvieron la qPCR negativa en el tiempo

DISCUSIÓN

La enfermedad de Chagas puede transmitirse a los seres humanos por la vinchuca, congénitamente de madre a hijo, y por transfusiones de sangre o trasplantes de órganos. Recientemente, la vía oral de infección se ha descrito en pequeños brotes relacionados con alimentos contaminados con parásitos [3] [19] [20][21] Se calcula que cada año unos 1.300 niños nacen con EC congénita en Argentina, pero a menos de la mitad se le ofrece acceso al tratamiento. La presencia de *T. cruzi* en la leche humana ha sido raramente demostrada, casi exclusivamente en madres con grietas en los pezones durante la infección aguda. Aunque el riesgo de exposición a parásitos a través de la leche materna no se ha establecido claramente, no se espera que sea significativo y la enfermedad de Chagas materna no se considera una razón suficiente para contraindicar la lactancia [22] [23][24].

En áreas rurales, desatendidas, en América Latina, el contacto de las mujeres jóvenes con el sistema de salud fuera del puerperio puede ser esporádico. Además, en las zonas con un elevado número de embarazos por individuo, el corto intervalo entre embarazos dejaría poco tiempo disponible para el tratamiento de la enfermedad de Chagas fuera de los períodos de lactancia. Esta situación puede obligar a los médicos a elegir entre el tratamiento de la madre y el apoyo a la lactancia materna, a pesar de las recomendaciones actuales de lactancia materna exclusiva durante al menos los primeros 6 meses de vida [25]. Sin embargo, la elección entre el tratamiento y la lactancia no está exenta de riesgos, tales como la pérdida de la oportunidad de tratar a la madre y prevenir la infección congénita en bebés futuros [16]. A su vez, si se elige el tratamiento en lugar de la lactancia, y se recomienda su suspensión, mayores riesgos de diarrea infantil, infecciones y otros problemas relacionados con la leche de fórmula.

La transferencia de drogas a la leche materna se establece en función del peso molecular (PM) y al nivel plasmático de las drogas [26] [27][28]. Tanto el NFT (PM = 287) como el BNZ (PM=260) son

pequeñas moléculas con una alta biodisponibilidad oral y moderada unión de proteínas plasmáticas (50%) [26]. Nuestros resultados siguen la regla general que establece que las concentraciones de drogas en la leche humana suelen ser bajas y rara vez conducen a niveles que podrían producir una respuesta farmacológica en el lactante [26] [29].

Las estimaciones de la proporción de MPR en nuestros pacientes se vieron obstaculizadas por el hecho de que muchas concentraciones de plasma estaban por debajo del límite de cuantificación (es decir, detectables, pero no medibles), sobre todo en el caso de NFT. Esto nos obligó a estimar una concentración para calcular los MPR. Elegimos el valor del 50% de LOQ (es decir, la mediana del plasma que es detectable pero no medible) como una estimación global aceptable para las concentraciones de NFT no medibles, pero detectables. Los índices que relacionan las concentraciones en leche con las plasmáticas, como por ejemplo el MPR, tienen por objeto proporcionar una estimación general (aunque usualmente excesiva) de la transferencia de medicamentos a la leche materna en el caso de los medicamentos tomados por la madre, pero contienen limitada información para juzgar la posible exposición del bebé a través de la leche materna. El MPR, de hecho, no suele ser el estimador preferido de la posible exposición de los lactantes a las drogas, si se dispone de otros mejores, como el RID. Hay abundancia de ejemplos en la literatura, de drogas que tienen altos MPR, pero cuya real exposición del lactante es insignificante, debido a su muy baja concentración en leche (por más que esta sea superior que la concentración en plasma materno) [30].

Presentamos el primer estudio prospectivo para evaluar la transferencia de BNZ y NFT a la leche materna en mujeres con enfermedad de Chagas y, de hecho, uno de los pocos estudios farmacológicos prospectivos en el mundo, no solo en Chagas. Nuestros resultados muestran que los niños amamantados estarían expuestos a aproximadamente el 12% de la dosis de BNZ corregida por el peso materno y el 17% de la dosis de NFT. Este RID está cerca del límite de corte comúnmente aceptado del 10% usado para guiar la evaluación del riesgo de los fármacos durante la lactancia [14] [16][31]. En el caso de NFT, la mediana del MPR de 17 sugiere una acumulación significativa de NFT en la leche materna. Muchas explicaciones potenciales pueden esclarecer esto, pero la principal razón posible es que el NFT es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede ser responsable de transferirla activamente a la leche materna (y a otros tejidos) [28]. Una de las pacientes (P1, Tabla 3) tenía un MPR estimado de 190. Este alto MPR puede estar relacionado con polimorfismos del BCRP (un conocido transportador de NFT), u otros factores que conlleven acumulación activa de la droga en leche. Desafortunadamente, no tenemos suficientes datos para explorar esta interesante observación [27].

Dada la naturaleza de muestreo oportunista incorporado en el diseño de este estudio para simplificar la participación de las pacientes, (por ejemplo, en muchos casos, las madres se extraían la leche en sus domicilios y la traían al hospital al día siguiente), no podemos determinar si la leche se obtuvo al inicio de la expresión del pecho (donde la leche es más acuosa) o al final (cuando tiene mayor contenido de grasa), ya que el objetivo principal era obtener la leche sobrante y de ninguna manera interferir con la lactancia de los bebés.

Dada la seguridad ampliamente demostrada del BNZ y del NFT en los lactantes, no se espera que las concentraciones de estos fármacos en la leche conduzcan a exposiciones que podrían tener efectos adversos sobre el lactante. No esperamos riesgos significativos de EAs en exposiciones que sean 5-10 veces más bajas que las exposiciones terapéuticas (es decir, dosis que un bebe de la misma edad recibiría como tratamiento de la enfermedad de Chagas), como las observadas en

los lactantes de esta cohorte.

No se observaron EAs en los lactantes amamantados en nuestro estudio, ni cambios en su comportamiento, progreso de peso o cualquier otro efecto potencialmente atribuible al BNZ o al NFT, confirmando la seguridad de estos fármacos durante la lactancia. La incidencia general observada de EAs en adultos en nuestra cohorte (45-60%) está de acuerdo con la tasa previamente descrita en adultos [32] [33][34].

Una limitación de este estudio es el pequeño número de niños incluidos, lo que hace imposible descartar eventos adversos infrecuentes en los lactantes. Sin embargo, un número relativamente grande de pacientes pediátricos, incluyendo lactantes, con enfermedad de Chagas han sido tratados con BNZ y NFT a dosis terapéuticas (aproximadamente 8 a 10 veces más alto que la exposición esperada a través de la leche materna) y no se han identificado hasta la fecha ningún problema de desarrollo significativo u otros eventos adversos [11] [35][12][36]. No tenemos razones para creer que una exposición significativamente menor conduciría a eventos adversos no observados a dosis terapéuticas.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio, el primero de su tipo en la enfermedad de Chagas, sugieren que el tratamiento con BNZ y NFT puede ser compatible con la lactancia materna debido a la limitada transferencia de estos fármacos a la leche materna y una baja exposición potencial al lactante. Esta conclusión se apoya además en la ausencia total de eventos adversos atribuibles al BNZ o al NFT en los lactantes amamantados. Nuestro estudio proporciona, por primera vez, apoyo para la continuación de la lactancia materna durante el tratamiento materno de la enfermedad de Chagas, una práctica que potencialmente puede beneficiar a muchas mujeres y sus lactantes amamantados en lugares donde el tratamiento materno durante la lactancia puede ser ventajoso

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] World Health Organization, "Control of Chagas Disease: Second report of the WHO Expert Committee," 2002.
- [2] A. Moncayo, "Chagas Disease: Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transfusional Transmission in the Southern Cone Countries," *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2003, doi: 10.1590/S0074-02762003000500001.
- [3] R. Viotti *et al.*, "Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities," *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 7, no. 2, pp. 157–163, 2009, doi: 10.1586/14787210.7.2.157.
- [4] Organización Panamericana de la Salud., "Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas," 2018.
- [5] W. Raether and H. Hänel, "Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity," *Parasitology Research*. 2003, doi: 10.1007/s00436-002-0754-9.
- [6] J. Raaflaub and W. H. Ziegler, "Single-dose pharmacokinetics of the trypanosomicide benznidazole in man," *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, 1979.

- [7] J. Raaflaub, "Multiple-dose kinetics of the trypanosomicide benznidazole in man," *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, 1980.
- [8] A. H. Lau, N. P. Lam, S. C. Piscitelli, L. Wilkes, and L. H. Danziger, "Clinical Pharmacokinetics of Metronidazole and Other Nitroimidazole Anti-Infectives," *Clinical Pharmacokinetics*. 1992, doi: 10.2165/00003088-199223050-00002.
- [9] J. A. Urbina and R. Docampo, "Specific chemotherapy of Chagas disease: Controversies and advances," *Trends in Parasitology*. 2003, doi: 10.1016/j.pt.2003.09.001.
- [10] S. N. J. Moreno, R. Docampo, R. P. Mason, W. Leon, and A. O. M. Stoppani, "Different behaviors of benznidazole as free radical generator with mammalian and *Trypanosoma cruzi* microsomal preparations," *Arch. Biochem. Biophys.*, 1982, doi: 10.1016/0003-9861(82)90383-6.
- [11] a L. de Andrade *et al.*, "Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection.," *Lancet*, vol. 348, no. 9039, pp. 1407–13, 1996, doi: S0140673696041281 [pii].
- [12] J. Altcheh, G. Moscatelli, S. Moroni, F. Garcia-Bournissen, and H. Freilij, "Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease," *Pediatrics*, vol. 127, no. 1, pp. e212–e218, 2011, doi: 10.1542/peds.2010-1172.
- [13] WHO Study Group on Management of Sexually Transmitted Diseases Patients. and World Health Organization., *Management of patients with sexually transmitted diseases: report of a WHO Study Group [meeting held in Geneva from 3 to 6 July 1990]*. 1991.
- [14] F. Garcia-Bournissen, J. Altcheh, A. Panchaud, and S. Ito, "Is use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis," *Arch. Dis. Child.*, vol. 95, no. 3, pp. 224–228, 2010, doi: 10.1136/adc.2008.157297.
- [15] J. Altcheh *et al.*, "Population Pharmacokinetic Study of Benznidazole in Pediatric Chagas Disease Suggests Efficacy despite Lower Plasma Concentrations than in Adults," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, no. 5, 2014, doi: 10.1371/journal.pntd.0002907.
- [16] G. Moscatelli *et al.*, "Prevention of congenital chagas through treatment of girls and women of childbearing age," *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 110, no. 4, pp. 507–509, 2015, doi: 10.1590/0074-02760140347.
- [17] M. J. Morilla, P. E. Benavidez, M. O. Lopez, and E. L. Romero, "Liposomal benznidazole: A high-performance liquid chromatographic determination for biodistribution studies," *J. Chromatogr. Sci.*, 2003, doi: 10.1093/chromsci/41.8.405.
- [18] M. J. Morilla, M. J. Prieto, and E. L. Romero, "Benznidazole vs benznidazole in multilamellar liposomes: How different they interact with blood components?," *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2005, doi: 10.1590/S0074-02762005000200017.
- [19] L. V. Sánchez and J. D. Ramírez, "Congenital and oral transmission of American trypanosomiasis: An overview of physiopathogenic aspects," *Parasitology*, vol. 140, no. 2. pp. 147–159, 2013, doi: 10.1017/S0031182012001394.
- [20] F. García-Bournissen *et al.*, "Limited infant exposure to benznidazole through breast milk

during maternal treatment for Chagas disease,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 100, no. 1, pp. 90–94, 2015, doi: 10.1136/archdischild-2014-306358.

- [21] A. L. Bittencourt *et al.*, “Evaluation of Chagas” disease transmission through breast-feeding.” *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 83, no. 1, pp. 37–39, 1988, doi: S0074-02761988000100005 [pii].
- [22] T. G. Campos R, Pinto PL, Moreira AA, Amato Neto V, Duarte MI, de Sant’Ana EJ, “Experimental study on the transmission of Chagas” disease by milk,” *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.*, vol. May-Jun;43, pp. 146–7., 1988.
- [23] C. S. Ferreira, P. C. Martinho, V. Amato Neto, and R. R. Cruz, “Pasteurization of human milk to prevent transmission of Chagas disease.” *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, vol. 43, pp. 161–162, 2001.
- [24] V.-B. Lv. Rv. L and E. Al., “Postpartum treatment without interrupting breastfeeding in a patient with Chagas disease,” *Ginecol. Obstet. Mex.*, vol. 83(8), pp. 487–93, 2015.
- [25] A. Academy, O. F. Pediatrics, and H. Milk, “Breastfeeding and the Use of Human Milk,” *Pediatr. Sect. Breastfeed.*, vol. 129, no. 3, pp. e827–e841, 2012, doi: 10.1542/peds.2011-3552.
- [26] S. Ito, “Drug therapy for breast-feeding women,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 2, pp. 118–126, 2000.
- [27] P. J. McNamara and M. Abbassi, “Neonatal exposure to drugs in breast milk,” *Pharmaceutical Research*, vol. 21, no. 4. pp. 555–566, 2004, doi: 10.1023/B:PHAM.0000022401.14710.c5.
- [28] C. P. Watson *et al.*, “The transport of nifurtimox, an anti-trypanosomal drug, in an in vitro model of the human blood-brain barrier: Evidence for involvement of breast cancer resistance protein,” *Brain Res.*, vol. 1436, pp. 111–121, 2012, doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.053.
- [29] H. C. Sachs, “The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics,” *Pediatrics*, vol. 132, no. 3, pp. e796–e809, 2013, doi: 10.1542/peds.2013-1985.
- [30] R. H. J. Verstegen and S. Ito, “Drugs in lactation,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2019, doi: 10.1111/jog.13899.
- [31] H. Rowe, T. Baker, and T. W. Hale, “Maternal Medication, Drug Use, and Breastfeeding,” *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–20, 2015, doi: 10.1016/j.chc.2014.09.005.
- [32] J. Jannin and L. Villa, “An overview of Chagas disease treatment.” *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 102, no. Suppl. I, pp. 95–7, 2007, doi: 10.1590/S0074-02762007005000106.
- [33] R. Viotti and C. Vigliano, “Etiological treatment of chronic Chagas disease: Neglected „evidence” by evidence-based medicine,” *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 5, no. 4. pp. 717–726, 2007, doi: 10.1586/14787210.5.4.717.
- [34] M. J. Olivera, Z. M. Cucunubá, C. A. Álvarez, and R. S. Nicholls, “Safety profile of nifurtimox

and treatment interruption for chronic chagas disease in Colombian adults,” *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 93, no. 6, pp. 1224–1230, 2015, doi: 10.4269/ajtmh.15-0256.

- [35] H. Freilij and J. Altcheh, “Congenital Chagas” disease: diagnostic and clinical aspects.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 21, no. 3, pp. 551–5, 1995, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527542>.
- [36] B. F. *et al.*, “Follow-up of an Asymptomatic Chagas Disease Population of Children after Treatment with Nifurtimox (Lampit) in a Sylvatic Endemic Transmission Area of Colombia,” *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 9, no. 2. Public Library of Science, F. Guhl, Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical, Universidad de los Andes, Bogota D.C., Colombia, 2015.
- [37] P. Workman, R. A. White, M. I. Walton, L. N. Owen, and P. R. Twentyman, “Preclinical pharmacokinetics of benznidazole,” *Br. J. Cancer*, vol. 50, no. 3, pp. 291–303, 1984, doi: 10.1038/bjc.1984.176.

Tabla 1. Características basales de las mujeres en periodo de lactancia que recibieron medicamentos antichagasicos

	Tratadas con benznidazol n=12	Tratadas con nifurtimox n=10
Edad, media (rango)	27 (20-34)	26.5 (20-37)
Peso, media (rango)	56 (45-110)	58, 5 (52-73)
Procedencia, n (%)		
Bolivia	8 (66,6)	6 (60)
Argentina	2 (16,6)	3(30)
Paraguay	2 (16,6)	2 (20)
Vía de Contagio, n%		
Vectorial	3 (25)	2 (20)
Congénita	2 (16.6)	1 (10)
Indeterminada	7 (58.3)	7 (70)
Dosis antichagasicos, media (rango mg/kg/día)	5,65 (3,6-6,6)	9,75 (8,3-12)
Eventos adversos		
Leves	2	4
Moderados	2	2
Severos	1	-

qPCR previa al tratamiento	+9/12	+5/10
qPCR pos tratamiento	-12/12	-9/10
Evolución del lactante	Normal	Normal
Suspensión de la lactancia materna	1	0
Total	12	10

Figura 1: correlación entre las concentraciones de BNZ en plasma y en leche materna

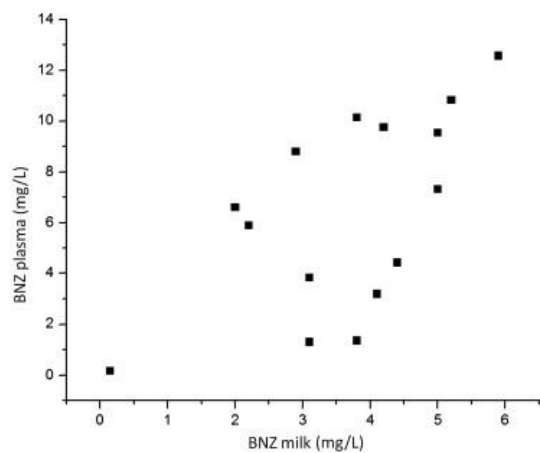


Figure 1 Correlation between plasma benznidazole (BNZ) and milk BNZ concentrations.

Tabla 2: Dosajes individuales de Benznidazol en plasma y en leche materna.

Paciente ID	Dosis maternal de BNZ (mg/día)	Dosis ajustada por peso materno de BNZ (mg/kg/día)	Tiempos de dosajes (días luego de comenzar tratamiento)	Plasma		Leche materna		Dosis diaria del infante (mg/kg)*	Leche/plasma (MPR) *	Relative infant BNZ dose (% weight-adjusted maternal dose) *(RID)
				Horas luego de la dosis	Concentración de BNZ (mg/L)	Horas luego de la dosis	Concentración de BNZ (mg/L)			
P1	300	6.6	6	NR	NR	7	2.4	0.36	NR	5.5 %
P2	300	5.9	9	12	4.43	9.5	4.4	0.66	0.99	11.2%
P3	400	5.7	7	11	10.13	10	3.8	0.57	0.38	10.0%
P4	400	6.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P5	400	6.5	1	7.5	0.93	NR	NR	NR	NR	NR
P6	300	5.6	9	12	3.19	18.5	4.1	0.62	1.29	11.0%
P6			30	12.5	3.83	1	3.1	0.47	0.81	8.3%
P7	400	3.6	8	2.5	1.3	10.5	3.1	0.47	2.38	12.9%
P7			34	62.5	0.30	59.5	0.3	0.05	1.00	1.3%
P8	300	5.6	7	13	7.32	1	5	0.75	0.68	13.4%
P8			32	15	1.36	15	3.8	0.57	2.79	10.2%
P9	300	5.2	7	2.5	12.57	2	5.9	0.89	0.47	17.0%
P9			32	13.5	6.61	13	2.0	0.29	0.30	5.6%
P10	400	5.9	9	14	9.53	2	5.9	0.75	0.52	12.7%
P10			31	15	5.9	15	2.1	0.32	0.37	5.5%
P11	300	5.3	8	10.5	8.79	10.5	2.9	0.44	0.33	8.2%
P11			30	9.5	9.75	9.5	4.2	0.63	0.43	11.9%
P12	300	5.4	8	11	10.82	11	5.2	0.78	0.48	14.5%
Mediana*	300	5.7	9		6.26		3.8	0.65	0.52	12.3%
Rango Inter Cuartilo	(300;400)	[5.4;6.1]			(2.73;9.59)		(2.8; 4.6)	(0.58; 0.75)	(0.47;1.29)	(11%; 13.3%)

* Siempre que se disponía de dos mediciones para el mismo paciente, se elegía el valor más alto para la estimación de la mediana, para evitar sesgar los resultados al incluir múltiples valores del mismo paciente.

NR: No realizado

BLQ: Below limit of quantitation (debajo del límite de cuantificación) BLD: Below limit of Detection (debajo del límite de detección)

Tabla 3: Dosajes individuales de nifurtimox en plasma y en leche materna.

Paciente ID	Dosis maternal de NFT (mg/día)	Dosis ajustada por peso materno de NFT (mg/kg/día)	Tiempos de dosajes (días luego de comenzar tratamiento)	Plasma		Leche materna		Dosis diaria del infante (mg/kg)*	Leche/plasma (MPR) *	Relative infant NFT dose (% weight-adjusted maternal dose)*(RID)
				Horas luego de la dosis	Concentración de NFT (mg/L)	Horas luego de la dosis	Concentración de NFT (mg/L)			
P1	720	9.8	9	3.4	BLQ	7	9.5	1.42	190	14.54%
P2	720	12	8	9.42	0.2	7.3	6.2	0.93	31	7.75%
P3	540	9.1	4	5.1	0.2	1	2.3	0.34	11.5	3.79%
P4	540	9.6	10	2.15	1.1	8.58	4.6	0.69	4.18	7.19%
P4	540	9.6	31	13.05	BLQ	13	1.6	NR	NR	NR
P5	540	9,4	9	2.05	0.8	2.58	4.4	0.66	5.5	7.02%
P5	540	9,4	31	11.1	0.2	11.15	2.0	NR	10	NR
P6	540	8,3	8	2	1.1	1.5	1.3	0.19	1.18	2.35%
P6	540	8,3	31	9.25	BLQ	9.20	0.90	NR	18	NR
P7	540	10	21	11.5	BLQ	11.45	0.90	0.13	18	1.35%
P7	540	10	31	11.42	BLQ	11.39	0.70	NR	14	NR
P8	540	9,7	9	2.30	BLQ	1.25	1.4	0.21	28	2.16 %
P8	540	9,7	30	9.05	BLQ	9.10	BLQ	NR	NR	NR
P9	540	10	8	9.30	BLQ	9.25	BLD	NR	NR	NR
P9	540	10	31	11.15	NR	11.07	BLD	NR	NR	NR
P10	540	10,3	8	1.16	0.30	1.1	2.50	NR	8,33	6.70%
P10	540	10,3	31	10.0	BLQ	9.55	4.6	0.69	92	NR
Mediana*	540	9.75	10	2	0.30	7	2.15	0.50	16.0	6,70
Rango Inter Cuartilo		[9.45 ; 10]			[0,2 - 0,95]		[1,32 - 4,55]	[0.20 – 0.69]	[8,75 - 30,25]	[2,35 - 7,19]

*Siempre que se disponía de dos mediciones para el mismo paciente, se elegía el valor más alto para la estimación de la mediana, para evitar sesgar los resultados al incluir múltiples valores del mismo paciente

NR: No realizado

BLQ: Below limit of quantitation (debajo del límite de cuantificación) BLD: Below limit of Detection (debajo del límite de detección)

TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS LECHE MATERNA GASICOS A LA

Maestrando: Moroni Samanta¹

Director de tesis: Altcheh Jaime Marcelo²

Tutores: Garcia Bournissen Facundo³

1. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Parasitología y Chagas, Gallo 1330, CABA. Teléfono: 4963-4122
2. Jefe servicio Parasitología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires. Investigador, Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP), CONICET-GCBA
3. Head, Division of Paediatric Clinical Pharmacology. Director, Fetal Risk Assessment of Maternal Exposures (FRAME), clinic. Department of Paediatrics, Schulich School of Medicine and Dentistry Western University. London, Ontario, Canada

Resumen del proyecto

Proponemos estudiar el pasaje de los medicamentos antichagásicos, benznidazol y nifurtimox, a la leche materna en mujeres lactantes con enfermedad de Chagas.

Se obtendrán muestras de leche materna de mujeres lactantes con enfermedad de Chagas para evaluar el pasaje de la droga a la leche. Esto se llevará a cabo por medio de la obtención, luego de la administración del medicamento, de muestras de leche materna a intervalos pre-especificados, así como un número limitado de muestras de sangre de cada participante para comparar las concentraciones sanguíneas del medicamento con las concentraciones en la leche.

En una segunda fase del proyecto, generaremos un modelo de farmacocinética poblacional para evaluar los parámetros farmacocinéticos de la droga con el objeto de estimar la transferencia media de benznidazol o nifurtimox a la leche en una población, así como la variabilidad inter-individual. Esperamos que estos modelos poblacionales nos permitan generar recomendaciones sobre la seguridad del benznidazol, y confirmar la del nifurtimox, para los bebés amamantados por mujeres lactantes que reciban el medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Introducción

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, que puede ser transmitido por un vector, transfusiones o por transmisión vertical (congénita). La distribución geográfica de la enfermedad es amplia, desde el sur de EEUU hasta el sur de Argentina, con características endémicas desde el norte de México hasta el norte de Argentina [1][2].

Se estima que hay actualmente 20 millones de infectados con la enfermedad de Chagas en Latino América, y que 200.000 nuevos casos y 20.000 muertes ocurren anualmente [1] [2]. La mayor parte de las infecciones en Argentina se producen en niños, ya sea por transmisión vectorial o congénita. La fase inicial de la infección, que tiene lugar principalmente en niños con una mortalidad del 5%, es seguida de una fase asintomática que eventualmente llevara a el compromiso cardiaco irreversible (y/o el daño al tracto gastrointestinal) décadas más tarde en aproximadamente 30% de los infectados [1][2].

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección en la etapa aguda es altamente efectivo, estando asociado a tasas de curación de hasta 90%. Ensayos clínicos también han demostrado que el tratamiento de pacientes pediátricos conlleva altas tasas de curación. Estudios realizados en adultos han demostrado una menor morbilidad en los pacientes tratados en la etapa crónica comparados con aquellos que no recibieron tratamiento [3]. Esto ha llevado a que actualmente la Organización Mundial de la Salud recomiende el tratamiento de todo paciente con enfermedad de Chagas, sin importar su edad o estadio [4].

Solo existen al momento 2 medicamentos disponibles y efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el nifurtimox y el benznidazol [1][4]. Ambos medicamentos están aprobados por el Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT).

A pesar de que el benznidazol fue aprobado hace más de 30 años, su mecanismo de acción aún no está aclarado [5][6][7][8]. Los efectos adversos más comunes observados en el tratamiento con benznidazol en pediatría son náuseas, anorexia, cefalea, molestias gastrointestinales y artralgias [9] [10]. También son comunes el eritema y el prurito, razones frecuentes de abandono del tratamiento [11]. Las reacciones adversas más severas asociadas al benznidazol, tales como reacciones cutáneas severas y granulocitopenias, se observan raramente en niños, pero son frecuentes en adultos [11]. Las reacciones adversas son raras y casi universalmente leves en la

población pediátrica [12]. En un estudio realizado por nuestro grupo, hemos demostrado que la incidencia de eventos adversos en niños es baja, y que la aparición de eventos adversos severos es menor al 2% [12]. Numerosos expertos coinciden en que el grado de severidad de las reacciones adversas en adultos ha sido sobreestimadas [3]. Estudios realizados en adultos con 30 días de tratamiento por el grupo del Dr. Viotti y otros, con miles de pacientes tratados, sugieren una muy baja incidencia de eventos adversos severos en adultos, con una tasa de abandono al tratamiento menor al 10% [3].

A pesar de que no se encuentran formalmente contraindicados durante la lactancia en el listado de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, [13] no existe información disponible sobre el grado de pasaje de los medicamentos antichagásicos a la leche materna, por ejemplo, en el caso de una mujer lactante que requiere tratamiento para la enfermedad de Chagas. Es importante tener en cuenta que la enfermedad de Chagas comúnmente ocurre en áreas con limitado acceso a recursos tales como atención sanitaria e incluso agua potable. La necesidad de tratar a una madre joven (en muchos casos adolescentes) que puede estar amamantando obliga a elegir entre el tratamiento de la madre y la lactancia, dada la escasa evidencia disponible para confirmar la seguridad del benznidazol o el nifurtimox durante la lactancia. Sin embargo, esta elección tampoco está exenta de riesgos, algunos significativos, tales como la pérdida de la oportunidad de tratar al paciente (en el caso de regiones con difícil acceso al agente sanitario, donde la madre puede no volver a consultar hasta su próximo embarazo), o, en caso de suspender la lactancia para realizar el tratamiento, la exposición del bebé a agua (para preparar fórmula) de dudosas condiciones de potabilidad, con el consiguiente riesgo de diarrea y otras complicaciones. En áreas con altas tasas de natalidad, la posibilidad de realizar el tratamiento adecuado (lo que en muchos casos implica la diferencia entre desarrollar complicaciones cardíacas o no) se vuelve extremadamente difícil debido al corto período disponible entre embarazos (con el período posterior de lactancia) y el siguiente embarazo.

Por otro lado, la absoluta falta de información sobre el nivel de transferencia de benznidazol y nifurtimox a la leche materna, y la evidencia de que otras drogas se pueden utilizar en forma segura durante la lactancia, sugiere que un número significativo de mujeres están posiblemente siendo privadas de tratamiento efectivo con la excusa de la ignorancia de los riesgos, sin que hasta el momento se haya realizado ningún esfuerzo por evaluar científicamente el alcance de dichos riesgos teóricos, o de confirmar la seguridad de la drogas durante la lactancia.

En el caso específico de nifurtimox, nuestro grupo ya ha llevado adelante un estudio teórico¹⁴ (el primero en el mundo en esta área) que sugiere fuertemente que el pasaje de este medicamento a la leche materna es extremadamente bajo. Esta información apoya el potencial uso de este medicamento durante la lactancia, pero requiere evidencia confirmatoria para poder llevar adelante esta práctica con certeza.

Dada la ausencia absoluta de información sobre la excreción de benznidazol y nifurtimox a la leche materna proponemos realizar un estudio para evaluar este aspecto ignorado de la farmacología de los antichagásicos. Este estudio sería el primero en su clase en estas drogas.

Objetivo general: evaluar, por primera vez, la transferencia de BNZ y de NFT a la leche materna en mujeres lactantes con enfermedad de Chagas, con el fin de aclarar los riesgos de exposición a sus bebés.

Objetivo específico: brindar recomendaciones basadas en la evidencia científica para el manejo de la enfermedad de Chagas durante la lactancia.

Objetivos secundarios: evaluar criterios de cura parasitológica y perfil de eventos adversos en las mujeres tratadas durante el periodo de lactancia y evaluar toxicidad y eventos adversos en los

lactantes expuestos al tratamiento tripanocida en un seguimiento a largo plazo.

Población y Métodos

Población

Estudio prospectivo, de benznidazol o nifurtimox en mujeres lactantes con enfermedad de Chagas para caracterizar el pasaje de estos medicamentos a la leche materna. Este estudio incluirá un total estimado de 20 pacientes (10 tratadas con benznidazol, 10 tratadas con nifurtimox)

Criterios de inclusión

- Mujeres lactantes con enfermedad de Chagas
- Uso de métodos anticonceptivos.

Criterios de exclusión

- Antecedentes de alergia, o efectos adversos severos asociados al benznidazol o nifurtimox, o alguno de sus excipientes
- Embarazo
- Enfermedades sistémicas significativa que según el criterio del investigador principal interfiera con la interpretación de los resultados.

Materiales y métodos

Cada una de las 20 pacientes recibirá tratamiento adecuado para la enfermedad de Chagas (benznidazol 5mg/kg/día cada 12 horas por 30 días, o nifurtimox 10 – 15 mg/kg/día cada 8 horas por 30 días) con seguimiento de la respuesta mediante un método parasitológico (Reacción en cadena de la polimerasa: PCR). El esquema de tratamiento y seguimiento de la enfermedad se llevará a cabo según protocolos de tratamiento. Brevemente, se realizará un examen clínico al ingreso al estudio que incluirá peso y talla, valoración cardiológica (electrocardiograma), estudios de laboratorio clínico (hemograma, hepatograma, creatinina, test de embarazo en mujeres en edad fértil), entre otros. Durante el seguimiento se realizará control clínico, hemograma, hepatograma, y serología de Chagas a los 7, y 30 días del tratamiento, así como serología para Chagas luego de terminado el tratamiento (post-tratamiento) (Figura 1). También se realizará evaluación exhaustiva de eventos adversos, especialmente gastrointestinales, neurológicos y dermatológicos.

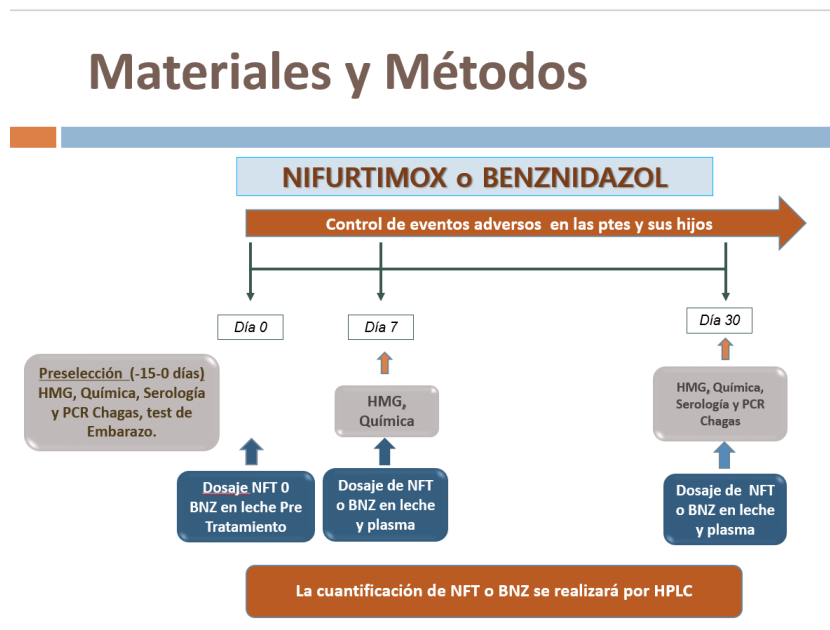
Al momento del control del día 7 y del día 30 de tratamiento (durante el estado estacionario), se obtendrán muestras simultáneas de leche materna y sangre para las mediciones de las drogas. Adicionalmente se obtendrán a lo largo del tratamiento muestras de leche materna según conveniencia del paciente.

Las muestras de leche materna para dosaje de la medicación (aproximadamente 10 ml/muestra) se obtendrán por expresión en un frasco estéril (por ej., de urocultivo), con registro de día y horario de la muestra por parte del paciente. Las muestras se conservarán a -20°C hasta su posterior procesamiento. Las muestras de sangre (5 ml/muestra x 1 muestra) se obtendrán en coordinación con extracciones programadas para estudios diagnósticos o de seguimiento de manera de minimizar las molestias a las participantes.

Determinación de las drogas: el benznidazol y el nifurtimox serán extraídos y cuantificados por HPLC, según protocolos desarrollados por nuestro grupo [37] y publicados en la

literatura [17] [18][38]. Las determinaciones de la droga se llevarán a cabo en el Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Figura 1: cronograma de visitas



Modelado farmacocinético poblacional

Los parámetros farmacocinéticos de benznidazol (AUC, K_a , Cl aparente, V_d aparente) serán obtenidos por medio del método de farmacocinética poblacional utilizando el software de farmacocinética Winonlin y NONMEM (VII); Los resultados también serán comparados utilizando el método de farmacocinética tradicional (cálculo de AUC, C_{max} y vida media para cada grupo y comparación por medio de ANOVA). El modelado y la simulación se llevarán a cabo con el software NONMEM y R [15].

Justificación del estudio

La evaluación del grado de pasaje de los medicamentos antichagásicos a la leche materna es un paso indispensable para permitir la generalización del tratamiento del Chagas a las mujeres jóvenes lactantes que podrían no presentarse a la consulta médica en otro momento. La mujer lactante no suele recibir tratamiento por temor a la exposición del lactante a las drogas, siendo esta una oportunidad perdida dada la alta frecuencia de embarazos en esta población.

La continuación de la lactancia durante nuestro estudio se encuentra ampliamente justificada por la seguridad de ambas drogas en la infancia, incluyendo el período neonatal, como ha sido demostrado por estudios de nuestro grupo [12] [38], y otros [11]. Asimismo, modelos teóricos, también realizados por nuestro grupo, [14] sugieren que es altamente improbable que el pasaje a la leche materna de los antichagásicos sea significativo, por lo que no es esperable la aparición de

eventos adversos en los bebés amamantados. Por otro lado, los innegables beneficios de la leche materna hacen que la alternativa de suspender la lactancia durante el tratamiento del Chagas no sea una opción aceptable en la mayoría de los casos.

Resultados esperados

Esperamos que la información obtenida nos permita obtener, por primera vez, información sobre el grado de pasaje del benznidazol y nifurtimox hacia la leche materna, lo que facilitará la evaluación apropiada del riesgo potencial de exposición a través de la leche materna de los bebés amamantados por mujeres que reciban tratamiento para la enfermedad de Chagas. Esto permitirá la implementación del tratamiento en mujeres jóvenes, evitando la aparición de nuevos casos de Chagas congénito en futuros hijos de esas mujeres, y el desarrollo de patología cardíaca y complicaciones graves de la enfermedad de Chagas crónica.

Antecedentes Perinatológicos

P nac: _____ Talla _____ PC _____ Institución / Tel _____

RNT RNPT PAEG BPEG APEG Apgar /

Ictericia Hidrops Petequias Neumonitis O₂

Enfermedades concomitantes: No Si cual _____

Ex. Físico: Asintomático Sintomático

Hepatomegalia Esplenomegalia Fiebre Edema

Les.Piel SNC Miocarditis Otra: _____

ECG: _____

Ecocardio: _____

Rx Torax: _____

Tratamiento

Peso actual: _____ Talla actual: _____ cm

Medicación 1: _____ Dosis: _____ (_____ mg /Kg/día)

Inicio tto.: ____/____/____ Interrupción: _____ días Finalizó: ____/____/____

Duración tto.: _____

Medicación 2: _____ Dosis: _____ (_____ mg /Kg/día)

Inicio tto.: ____/____/____ Interrupción: _____ días Finalizó: ____/____/____

Duración tto.: _____

Comentario: _____

Eventos Adversos

¿Hubo algún evento adverso durante el tratamiento? No Si

EA	Describir Evento	Marcar si es Serio	EA Inicio (dd/mm/aaaa)	Resolución (dd/mm/aaaa)	Severidad ¹	Relación con Benznidazol ²	Medidas adoptadas ³	Evolución ⁴	
1			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
2			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
3			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
4			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
5			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
6			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
7			[][]/[][]/[][][][]	[][]/[][]/[][][][]					
Severidad¹ 1 = Grado 1: Leve 2 = Grado 2: Moderado 3 = Grado 3: Severo 4 = Grado 4 y 5: Serio		Relación con Benznidazol² 1. Relacionado 2. No relacionado		Medidas adoptadas³ 1. Ninguna 2. Tratamiento con BZ aplazado 3. Interrupción del tratamiento con BZ 4. Medicación concomitante 5. Hospitalización > 24 horas 6. Otra, especificar: _____ _____			Evolución⁴ 1. Recuperado 2. Recuperado con secuelas 3. Sigue tratamiento con BZ 4. Muerte 5. Desconocido		

FECHA									
Hb / Hto									
Leucocitos									
Neutróflos C / S									
E									
B									
L									
M									
Plaquetas									
BT / BD									
GPT / GOT									
Prot. / Albúmina									
Colest. / FAL									
Creatinina									
TRATAMIENTO									

Anexo 3: Ficha de recolección de datos sobre dosajes de antichagasicos

Visita de Toma de Muestras

HC _____

Grupo Nro y Nro ID _____ Toma de muestra Nro _____

Iniciales del paciente _____

Día de la Visita (dd/mm/aa) _____ / _____ / _____

Inicio tratamiento (dd/mm/aa) _____ / _____ / _____

Medicamento: Benznidazol Nifurtimox

Dosis _____ mg/kg/d Peso _____ kg

¿Presento interrupción al tratamiento en los últimos 3 días? Si No NC

¿Presento eventos adversos? Si No NC

Si la respuesta es Si completar hoja eventos adversos

¿El paciente se encuentra tomando otras medicaciones? Si No NC

Descripción medicación concomitante			
Droga Nombre genérico, vía.	Dosis diaria	Frecuencia 1= única vez 2= ocasional 3 = continua	Inicio Fecha dd/mm/aa
		[]	[]/[]/[]
		[]	[]/[]/[]
		[]	[]/[]/[]
		[]	[]/[]/[]

Horario toma del medicamento _____ : _____ (hh:mm) 24 horas, Dosis _____ mg

Horario toma de sangre: _____ : _____ (hh:mm) 24 horas; Volumen _____ ml

Horario toma de leche materna: _____ : _____ (hh:mm) 24 horas; Volumen _____ ml

Dosaje (Benznidazol o nifurtimox)

Sangre: Resultado _____ Muestra Insuficiente No detectable

Leche materna: Resultado _____ Muestra Insuficiente No detectable

Comentarios:

Anexo 4: Diagrama de Gantt

	nov-18	dic-18	ene-19	feb-19	mar-19	abr-19	may-19	jun-19	jul-19	ago-19	sep-19	oct-19	nov-19
Diseño Manual de Procedimientos	■												
Reunión de equipo (roles, cronograma, especificaciones para cada proceso)	■												
Entrenamiento del recolector de datos	■												
Armado de la base de datos	■	■											
Recolección de datos		■	■	■	■								
Carga de datos		■	■	■	■								
Reunión de equipo (evolución de las dificultades)		■	■	■	■								
Control de calidad del dato						■							
Reporte de la progresión del estudio						■		■					
Presentación de la base de datos al estadístico							■	■					
Análisis estadístico								■	■	■			
Reporte de los resultados									■	■	■		
Escritura del manuscrito											■	■	
Presentación de los resultados													■

DIAGRAMA DE GANTT:

Anexo 5: PRESUPUESTO

Nombre del Proyecto:	ESTUDIO DE LA TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS ANTICHAGASICOS A LA LECHE MATERNA					
Nombre del Investigador Responsable:	Samanta Moroni					
Fecha de Presupuesto:	13 de diciembre de 2016					
Fecha Estimada de Inicio:	6 de marzo de 2017					
Rubros financiables	Costo por Unidad	Unidades	Monto por Ítem	Sub Total Rubro	% del Total	Comentarios
Bibliografía						
Suscripciones on line	\$ 1.500	1	\$ 1.500			
Subtotal				\$ 1.500	0.1 %	
Equipamiento						
Heladera con freezer	\$ 8.599,0	1	\$ 8.599,0			
Columna de HPLC	\$ 22.500,0	1	\$ 22.500,0			
Filtros para solvente de HPLC	\$ 1.130,00	1	\$ 1.130,00			
Subtotal				\$ 32.229,0	3 %	
Insumos						
Kit de Elisa para Chagas	\$3.542,0	1	\$3.542,0			
Kit de HAI para Chagas	\$ 1.500,0	1	\$ 1.500,0			
Determinación de Hemograma y Química	\$ 130,0	60	\$ 7.800,0			
Acetonitrilo	\$ 552,0	1	\$ 552,0			
Librería, impresión, fotocopias	\$500,0	5	\$2.500,0			
Tips, tubos para determinaciones, etc	\$2.623,0	1	\$2.623,0			
Subtotal				\$ 18.517,0	2 %	
Publicación y difusión de resultados						
Plos NTD	\$ 7.500,0	1	\$ 7.500,0			
Congreso Argentino	\$ 1.500,0	1	\$ 1.500,0			
Congreso Internacional	\$ 8.250,0	1	\$ 8.250,0			

Subtotal				\$ 17.250,0	2 %	
Salarios Personal						
Investigador Responsable	\$ 360.000,0	1	\$ 360.000,0			
Investigador Colaborador (becario)	\$ 132.000,0	1	\$ 132.000,0			
Bioquímico	\$ 156.000,0	1	\$ 156.000,0			
Técnicos en tiempo parcial	\$ 60.000,0	1	\$ 60.000,0			
Subtotal				\$ 708.000,0	73 %	
Servicios especializados a terceros						
Desarrollo de software	\$ 7.560,0	1	\$ 7.560,0			
Estadístico	\$ 11.250,0	1	\$ 11.250,0			
Internet	\$ 12.500,0	1	\$ 12.500,0			
Subtotal				\$ 31.310,0	3%	
Viajes y viáticos de ejecución del proyecto						
Remises y traslado de muestras	\$2.560,0	1	\$2.560,0			
Traslado aéreo	\$ 24.000,0	1	\$ 24.000,0			
Estadía y viáticos	\$ 23.400,0	1	\$ 23.400,0			
Subtotal				\$ 49.960,0	5 %	
Otros						
Viáticos y merienda para participantes	\$ 1.250,0	60	\$ 75.000,0			
Agua, luz, gas	\$ 10.560,0	1	\$ 10.560,0			
Mantenimiento de equipos	\$ 31.500,0	1	\$ 31.500,0			
Subtotal				\$ 117.060,0	12 %	
Total				\$ 975.826	100%	

**HOSPITAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



Gallo 1330 Ciudad Autónoma de Buenos Aires- Argentina
Tel. directo 4962- 2946
www.guti.gov.ar/bioetica - comite.bioetica.guti@gmail.com

Buenos Aires, 22 de junio de 2011

Resolución del Comité de Ética en Investigación, sobre: proyecto nuevo; información y consentimiento informado y/o aviso de reclutamiento.

Título Protocolo: *"Estudio de transferencia de medicamentos antichagásicos a la leche materna"*

Investigador Principal: Dr. Jaime Altcheh
Servicio de Parasitología y Chagas
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", CABA

Documentos revisados:

- Protocolo de Investigación Versión 1.1 – 02/06/2011
- Consentimiento Informado Versión 1.1 – 02/06/2011

.....
Estimado Dr. Jaime Altcheh
Servicio de Parasitología y Chagas
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
S/D

De nuestra consideración,

Luego de haber revisado los documentos arriba mencionados, el Comité de Ética en Investigación se dirige a ud a fin de informarle que el Comité ha decidido por unanimidad, en la reunión del día de la fecha, aprobar la documentación consignada, ya que no presenta reparos éticos y cumple con las normas nacionales e internacionales que rigen la investigación con seres humanos.

Saludamos a ud atte,

COMITÉ de ÉTICA
en INVESTIGACIÓN
HOSPITAL de NIÑOS
"RICARDO GUTIÉRREZ"


Dra. PATRICIA CARDOSO
PEDIATRA - TOXICÓLOGA
M.N. 73.247

Anexo 6: Aprobación del Comité de Ética e Investigación

Anexo 7: Aprobación comité de Docencia e Investigación



HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS
Dr. RICARDO GUTIERREZ FUNDADO EN 1875.

ASOCIADO A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Buenos Aires, 2 de Mayo de 2011

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Servicio de Parasitología
Jefe del servicio de Parasitología
Dr Jaime Altcheh

S/D

De mi consideración:

En referencia al protocolo de investigación "**Estudio de transferencia de medicamentos antichagásicos a la leche materna**", el cual se ha presentado a este Comité, los mismos han sido evaluados y aprobados por el Comité de Docencia e Investigación para ser llevado a cabo en el Hospital bajo su supervisión. Se extiende la presente aprobación. El mismo cumple con las condiciones técnicas y éticas requeridas y se enmarca dentro de las normas de Buenas Prácticas Clínicas (GCPs).

Sin otro particular quedo a su disposición y la saludo atentamente

Dra. Christian Elías Costa
Secretaría Científica
Comité de Docencia e Investigación

Gallo 1330 – Buenos Aires (C1425EFD) – República Argentina Tel. : #54-11-4962-9265
E-Mail: info@codeihnrg.com.ar FAX : #54-11-4962-9265

Anexo 8: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Versión 1.1 – 02/06/2011

HOJA DE INFORMACION PARA LAS PACIENTES

Título del estudio

ESTUDIO DE TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS ANTICHAGASICOS A LA LECHE MATERNA

Investigadores

Dr. Jaime Altcheh,
Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Introducción

El presente formulario de consentimiento describe un estudio en mujeres lactantes con enfermedad de Chagas, que reciban el tratamiento para la enfermedad con los medicamentos nifurtimox o benznidazol (las drogas aprobadas por el Ministerio de Salud para el tratamiento de la enfermedad); así como los riesgos y beneficios de participar en el mismo. Es necesario que Ud. lea este formulario de consentimiento detenidamente y efectúe todas las preguntas que quiera a la persona que se lo presente, antes de decidir su participación.

Objetivo

El servicio de Parasitología y Chagas del Hospital de Niños de la Ciudad de Buenos Aires está llevando a cabo un estudio para medir el pasaje de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (benznidazol y nifurtimox) desde la sangre a la leche materna. Este estudio intenta confirmar que es poca la cantidad de medicamento que pasa a la leche materna, por lo que no representaría un riesgo para los bebés amamantados.

Aproximadamente 16 mujeres que estén amamantando participarán en este estudio.

Características del tratamiento o la intervención

Cada una de las mujeres que participen en el estudio recibirá el tratamiento adecuado para la enfermedad de Chagas (benznidazol o nifurtimox) por un total de 30 días, junto con todos los controles médicos y de laboratorio necesarios, según el tratamiento habitual de la enfermedad.

Al momento del control del día 7 de tratamiento, se pedirá una muestra de leche, junto con una muestra de sangre. Las muestras de sangre se obtendrán junto con extracciones programadas para el seguimiento de la enfermedad, de forma de reducir las molestias. En ambas muestras se medirá el medicamento (benznidazol o nifurtimox, según el tratamiento que reciba cada paciente). También se solicitarán muestras extra de leche que se podrán obtener en el domicilio según su conveniencia y que se podrán acercar al hospital durante las consultas habituales de seguimiento. Las muestras de leche se colocarán en un frasco que le daremos y deben ser guardadas en el congelador.

La medicación será entregada en forma gratuita y deberá ser tomada en la cantidad indicada por el médico, con las comidas, durante los 30 días que durará el tratamiento.

Si se presentara algún problema de salud deberá concurrir al hospital para ser atendida. El doctor decidirá si presenta algún problema relacionado con la medicación y si puede continuar con el tratamiento.

Procedimientos

Muestras para medir el medicamento (benznidazol o nifurtimox): Al momento del control del día 7 y 30 de tratamiento, se le pedirá una muestra de leche (aproximadamente 10 ml), junto con una muestra de sangre de 5 ml (equivalente a una cuchara de postre). Para reducir las molestias, la muestra de sangre se obtendrá junto con extracciones habituales que se realizan a los pacientes que reciben tratamiento para Chagas. No realizaremos extracciones de sangre extra para este estudio.

También se solicitarán muestras extra de leche que Ud. juntará en su casa. Le daremos un frasco estéril donde colocará la leche y luego la guardará en el congelador. También le daremos una heladerita con conservantes de frío para traer las muestras de leche al hospital cuando tenga que concurrir a la consulta.

Seguimiento clínico de la enfermedad de Chagas: El esquema de tratamiento y seguimiento de la enfermedad se llevará a cabo según el esquema habitual de tratamiento. Se indicará uno de los dos medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (benznidazol o nifurtimox), que se deberá tomar durante 30 días según la indicación del médico. Se realizará un examen físico al ingreso al estudio que incluirá peso y talla, valoración cardiológica (electrocardiograma), estudios de laboratorio general (hemograma, hepatograma, creatinina, test de embarazo en mujeres en edad fértil), entre otros. Durante el seguimiento se realizará control a los 7 y 30 días del tratamiento (hemograma, hepatograma, y estudios de Chagas). En cada extracción de sangre se tomarán 5 ml de una vena del brazo (equivalente a 1 cuchara del tamaño de las de postre). La sangre será almacenada y guardada en forma codificada manteniendo el anonimato y podría ser utilizada para futuros estudios relacionados exclusivamente con los objetivos de este ensayo y que puedan aclarar la evolución de la enfermedad de Chagas. Debido a que el benznidazol y el nifurtimox no pueden usarse en los primeros meses de embarazo, solicitaremos un test de embarazo, y le solicitaremos que utilice métodos anticonceptivos durante el tratamiento para poder ingresar al estudio.

Se realizará también seguimiento del bebé amamantado, incluyendo evaluación clínica completa, para confirmar la seguridad de la lactancia durante el tratamiento de la madre con medicamentos para el Chagas. El pasaje de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas a la leche materna no ha sido confirmado hasta el momento, pero existe la posibilidad de que el bebé amamantado por una madre en tratamiento se vea expuesto a pequeñas cantidades de estos medicamentos a través de la leche. El riesgo de aparición de eventos adversos en estos bebés es muy pequeño, pero no se puede descartar completamente. Los eventos adversos asociados al uso de estos medicamentos en bebés con enfermedad de Chagas (que reciben cantidades muy superiores de estos medicamentos, comparado con lo que su bebé podría recibir a través de la leche), son en leves y poco frecuentes, principalmente reacciones cutáneas alérgicas.

Riesgos de Participación / Efectos Colaterales

Las extracciones de sangre ocasionalmente pueden producir un hematoma o generar un leve malestar. La cantidad de sangre que se extrae no suele causar anemia ni problemas en las

defensas. El tratamiento de la enfermedad de Chagas puede producir en algunas veces: vómitos, diarrea, cefaleas o reacciones cutáneas alérgicas etc.

Beneficios/compensaciones por su participación

La participación en este estudio no implicará costo alguno para usted. Se le pagarán los gastos ocasionados por viajes que tenga que hacer a este Hospital como consecuencia del estudio.

El Sistema de Salud de la Ciudad de Buenos Aires le ofrecerá asistencia médica ante cualquier emergencia médica que pudiera sufrir como consecuencia directa de su participación en este estudio. No deberá abonar ninguna suma de dinero por dicha asistencia. Recibirá atención especializada sin tiempos de espera. La participación en el estudio ayudará a clarificar un problema de salud aún no resuelto.

Alternativas de Participación

La participación o no en el estudio no modificarán la atención por los médicos de este servicio.

Confidencialidad de los datos

Los datos de su historia clínica, formularios de registro y consentimiento debidamente firmado por Ud. serán confidencialmente conservados y solo podrán ser revisados por las autoridades de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Argentina (ANMAT) y/o el Comité de Docencia e Investigación o el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños.

Asimismo, estos organismos podrán inspeccionar esos mismos registros y copiar información que incluya datos que estén directamente relacionados con el presente estudio.

Se mantendrá la confidencialidad de esta información. Los resultados de la presente investigación se podrán presentar en reuniones o en publicaciones; no obstante, esto, su identidad no será revelada.

El derecho a retirarse

Su participación en este estudio es voluntaria. Ud. puede decidir no participar o retirarse cuando Ud. lo considere, sin perder la posibilidad de recibir la atención médica adecuada. A su vez Ud. puede ser retirado del estudio por decisión de su doctor.

Nuevos Hallazgos

Se le informará todo nuevo hallazgo que pueda afectar la decisión de continuar con su participación en el estudio.

Personas con las que puede contactarse

Para obtener mayor información sobre esta investigación o en caso de que quiera realizar consultas sobre derechos, riesgos y beneficios durante la investigación, podrá contactarse con el sector Parasitología- Chagas TE: 4963 4122 hablar con los médicos del Servicio o el Comité de ética en investigación del TE 4962 2946 Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez sito en la calle Gallo 1330, Ciudad de Buenos Aires.

Título del estudio

ESTUDIO DE TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS ANTICHAGASICOS A LA LECHE MATERNA

Consentimiento Informado

Yo he leído o se me ha leído el propósito, procedimiento, riesgos y beneficios en este estudio donde se medirá la cantidad de medicamento que pasa a la leche durante el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se me ha dado la oportunidad de preguntar y he recibido las respuestas adecuadas. Yo sé que puedo decidir no participar y esto no significará penalidad ni modificación en la atención. Si decido participar puedo retirarme cuando lo considere conveniente sin perder la oportunidad de recibir atención adecuada.

Yo libremente acepto participar en este estudio. Luego de firmar recibiré una copia del formulario.

¿Usted está de acuerdo con que la sangre sea guardada en el laboratorio de Parasitología y Chagas y podrá ser utilizada para estudios posteriores sólo relacionados con la enfermedad de Chagas?

SI _____ NO _____

Nombre del paciente:

DNI:

Firma: Fecha / /

Nombre del Médico que obtiene el consentimiento.....

Firma..... Fecha / /

Nombre del testigo:

DNI.....

Firma..... Fecha / /

Anexo 9: Analítico aprobación de la cursada cohorte 2015



Instituto Universitario
Hospital Italiano

Certifico que **Samanta Moroni** con Documento Nacional de Identidad número 25.452.217 rindió y aprobó las materias correspondientes a la **Maestría en Investigación Clínica** según detalle: -----

Asignatura	Calificación	
	Numérica	En Letra
Fundamentos de la Investigación Científica	9	Nueve
El Experimento Científico: Desarrollo de la Investigación Clínica	9	Nueve
Métodos para la Recolección de los Datos en la Investigación Clínica	7	Siete
Epidemiología y Estadísticas Básicas	10	Diez
Estadística Intermedia	8	Ocho
Taller de Tesis I	9	Nueve
Logística de la Investigación Clínica	9	Nueve
Gestión y Control de Estudios de Investigación Clínica	8	Ocho
Estadística Avanzada	10	Diez
Coordinación de Estudios Clínicos	8	Ocho
Difusión de los resultados de la Investigación científica	7	Siete
Taller de tesis 2	9	Nueve



Instituto Universitario
Hospital Italiano

El titular del presente certificado ha aprobado las materias detalladas de las materias de la Maestría en Investigación Clínica. Para obtener el título de Magíster deberá presentar, aprobar y defender la Tesis Final Obligatoria.-----

La Maestría en Investigación Clínica se lleva a cabo en el Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano, sito en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.-----

Se extiende el presente Certificado de Asignaturas Aprobadas a los 21 días del mes de mayo de 2018.-----

Dr. Enrique Soriano
Director Depto. de Posgrado
Instituto Universitario Hospital Italiano

Anexo 10. Carta de Conformidad Director y Tutor de Tesis

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 25 de Noviembre 2020

Sres. Directores

Maestría en Investigación Clínica

Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires

Dr. Enrique Soriano, Dr. Fernán González Bernardo de Quirós, Dr. Waldo Belloso

De nuestra mayor Consideración:

Por medio de la presente manifestamos nuestra conformidad con el contenido de la Tesis de Maestría: Estudio de la transferencia de medicamentos antichagasicos a la leche materna, presentada por Samanta Moroni, por lo que solicitamos se proceda a su evaluación en el marco de la Maestría de Investigación Clínica.

La presente Tesis fue realizada en total concordancia con la normativa y marco legal

Internacional y nacional que regula la investigación en seres humanos, y con el código de ética y buenas prácticas clínicas y de laboratorio. Declaramos así mismo no tener conflicto de intereses con los contenidos expuestos.

Saluda a Usted muy atentamente.

Dr. Facundo Garcia Bournissen

Dr. Jaime Altcheh

Firma y aclaración del Tutor de Tesis

Firma y aclaración del Director de Tesis

(firmado en la versión impresa)

**Anexo 11: Curriculum Vitae – Jaime Marcelo Altcheh
(director de tesis)**

DATOS PERSONALES

Apellido: ALTCHHEH

Nombre: JAIME MARCELO

Fecha de nacimiento: 15 - 04 - 1961

Nacionalidad: argentina

Estado civil: Casado

Dirección residencial: Malabia 919 (1414). CABA - Argentina

Teléfono: +54 (011) 4775-0982

Correo electrónico: jaltcheh@gmail.com

Dirección laboral: Gallo 1330 (1425), PB. CABA - Argentina

Teléfono: +0054 (011) 4963-4122

Correo electrónico: jaltcheh@gmail.com

FORMACION ACADÉMICA

DOCTOR. FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. RESOLUCIÓN 2369/2016

PEDIATRA. SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA. 1989

ESPECIALIZACIÓN CERTIFICADA EN SALUD EN PEDIATRÍA. SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA.
1995

MÉDICO. FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. 1985

ANTECEDENTES

04/2001-Actualidad Investigador clínico, Carrera de Investigador Municipal. GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (CABA).

07/2013 – Actualidad. Investigador principal (CONICET). INSTITUTO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGIAS PEDIATRICAS (IMIPP); (CONICET - CABA).

03/2018 – Actualidad. Vicedirector. INSTITUTO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGIAS PEDIATRICAS (IMIPP); (CONICET - CABA)

06/2013 – Actualidad. Miembro Subcomisión de Investigación (De 0 hasta 19 horas). SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

06/2013 – Actualidad. Miembro Comité de Docencia e Investigación (De 0 hasta 19 horas). HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

06/2017 – Actualidad. Vocal, Comité de Ética en Investigación (De 0 hasta 19 horas). HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

07/2019 – Actualidad. Miembro. *CENTER FOR TROPICAL MEDICINE AND GLOBAL HEALTH.* CHAGAS

04/2008 – Actualidad. Docente libre Rentado (Parcial) - "Infectología". UNIVERSIDAD AUSTRAL (AUSTRAL)

09/2009 – Actualidad. Jefe de área. SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

07/2017 – 2020. Director. CENTRO COLABORADOR EN CHAGAS PEDIATRICO, OPS/OMS

03/2018 – Actualidad. Vicedirector. INSTITUTO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGIAS PEDIATRICAS (IMIPP); (CONICET - CABA)

04/1992 – Actualidad. Medico de Planta. HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

04/2001 – Actualidad. Carrera de Investigador Municipal. GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (CABA)

06/2008 - 06/2013. Presidente Subcomisión Investigación. SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

03/1999 - 12/2001. Ayudante de primera Rentado (Parcial) - "Parasitología". FACULTAD DE CS. DE LA SALUD; UNIVERSIDAD MAIMONIDES

11/2014 - 11/2014. Profesor visitante Rentado (Parcial) - "Farmacología y farmacometría aplicada a la investigación clínica". AREA DE TOXICOLOGIA; DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS; FACULTAD DE CS. EXACTAS; UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

11/2015 - 11/2015. Profesor libre Rentado (Parcial) - "Toxocariasis- Toxoplasmosis: Curso Superior de Infectología". COLEGIO DE MEDICOS PROVINCIA DE BUENOS AIRES

04/2015 - 04/2015. Profesor invitado Ad Honorem (Parcial) - "Infecciones Perinatales". FACULTAD DE MEDICINA; UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

05/2015 - 05/2015. Docente libre Ad Honorem (Parcial) - "Toxocariasis". FACULTAD DE MEDICINA; UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

02/1991 - 03/1992. Instructor de residentes. HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

04/1990 - 03/1991. Jefe de Residentes. HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRESVV

05/1986 - 05/1990. Residente. HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

FORMACIÓN EN RECURSOS HUMANOS

06/2019-06/2020 Dirección de beca de investigación Fundación para el estudio de las infecciones parasitarias y mal de Chagas (FIPEC), Becario/a: Lascano, Fernanda - INSTITUTO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGIAS PEDIATRICAS (IMIPP); (CONICET - CABA).

2018 - 2020 Dirección de beca Posdoctorado FONDO PARA LA INVESTIGACION CIENT Y TECNOLOGICA. Becario/a: Jurado Medina, Laura - INSTITUTO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGIAS PEDIATRICAS (IMIPP); (CONICET - CABA).

2018 - 2021 Dirección de beca Postgrado/Doctorado CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS. Becario/a: Cassinera, Silvia - INSTITUTO DE ECORREGIONES ANDINAS (INECOA); (CONICET – UNJU)

2018 - 2021 Dirección de beca Posdoctorado MINISTERIO DE SALUD. Becario/a: García, Luciana - INSTITUTO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGIAS PEDIATRICAS (IMIPP); (CONICET - CABA).

2017 - 2018 Dirección de beca Perfeccionamiento en la Investigación SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA. Becario/a: González, Nicolás - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

2016 - 2018 Dirección de beca Posdoctorado CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS. Becario/a: Marson, Maria Elena - AREA DE TOXICOLOGIA; DEPARTAMENTO DE CS. BIOLOGICAS; FACULTAD DE CS. EXACTAS; UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA.

2016 - 2018 Dirección de beca Perfeccionamiento en la Investigación GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. Becario/a: Grobaporto, Marcela - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2014 - 2015 Dirección de beca Iniciación a la Investigación CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS. Becario/a: González, Nicolás - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2012 - 2013 Dirección de beca Iniciación a la Investigación SECRETARIA DE GOBIERNO DE SALUD.

Becario/a: Cornou, María Laura - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

2012 - 2014 Dirección de beca Posdoctorado FUND. BUNGE Y BORN. Becario/a: Bisio, Margarita - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2011 - 2012 Dirección de beca Posdoctorado CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS. Becario/a: García Bournissen, Facundo - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2011 - 2011 Dirección de beca Iniciación a la Investigación SECRETARIA DE GOBIERNO DE SALUD. Becario/a: Marzon, María Elena - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS;

HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

2007 - 2009 Dirección de beca Iniciación a la Investigación GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. Becario/a: Fernández, Constanza - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2007 - 2010 Dirección de beca Iniciación a la Investigación GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. Becario/a: Moroni, Samanta - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2004 - 2006 Dirección de beca Iniciación a la Investigación FUND. BUNGE Y BORN. Becario/a: Moscatelli, Guillermo - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2013 - 2015 Dirección de Tesina o trabajo final de Grado. Tesinista: Sackmann, Carolina - UNIVERSIDAD FAVALORO

2002 - 2003 Dirección de Tesina o trabajo final de Grado. Tesista: Jan, Patiño - FREIE UNIVERSITAT

2018 - Actualidad Dirección de Investigador: Investigador asistente. Investigador/a: Marson, Elena - AREA DE TOXICOLOGIA; DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS; FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS; UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA.

2016 - Actualidad Dirección de Investigador: Investigador asistente. Investigador/a: Moscatelli, Guillermo - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2015 - Actualidad Co-dirección de Investigador: Investigador asistente. Investigador/a: Bisio, Margarita. SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2013 - 2015 Dirección de Investigador: Otra. Investigador/a: Bisio, Margarita. SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS; HOSPITAL GRAL.DE NIÑOS "R. GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

2008 - 2017 Dirección de Investigador: Otra. Investigador/a: Gentile, Angela. HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"; GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

2015 - 2017 Dirección de Formación académica incluyendo la realización de tareas de investigación y desarrollo de Pasante. Pasante: Kessler, Camila - SERVICIO DE PARASITOLOGIA Y CHAGAS.

ACTIVIDADES DE EVALUACIÓN Y GESTIÓN EDITORIAL

2006 – Actualidad. Integrante del comité editorial de la Revista *ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA (ISSN:0325-0075)*.

2017 - Actualidad Jurado de tesinas, trabajos finales y/o tesis. DEPARTAMENTO DE SALUD COMUNITARIA; UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANUS. Rol: Evaluador

2016 - Actualidad Evaluación de investigadores. CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS (CONICET). Rol: Miembro de comité evaluación

- 2010 - Actualidad** Evaluación de becarios. SECRETARIA DE GOBIERNO DE SALUD (SGS). Rol: Evaluador
- 2007 - Actualidad** Evaluación de becarios. SOCIEDAD ARG. DE PEDIATRÍA. Rol: Evaluador
- 2013 - Actualidad** Evaluación de programas y proyectos. SECRETARIA DE GOBIERNO DE CIENCIA TECNOLOGIA E INNOVACION PRODUCTIVA (SGCTIP); MINISTERIO DE EDUCACION, CULTURA, CIENCIA Y TECNOLOGIA. Rol: Evaluador
- 2012 - Actualidad** Evaluación de programas y proyectos. SECRETARIA DE GOBIERNO DE SALUD (SGS). Rol: Evaluador
- 2007 - Actualidad** Evaluación de programas y proyectos. SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA. Rol: Evaluador
- 2008 - Actualidad** Evaluación de trabajos en revistas. *Clinical infectious diseases journal*. Rol: Evaluador
- 2007 - Actualidad** Evaluación de trabajos en revistas. *Acta trópica*. Rol: Evaluador
- 2003 - Actualidad** Evaluación de trabajos en revistas. *American journal of Tropical medicine & Hygiene*. Rol: Evaluador

PREMIOS

- 2013** - "Premio al mejor trabajo en el área diagnóstico y quimioterapia". SOCIEDAD ARGENTINA DE PROTOZOOLOGIA
- 2010** - "2° premio en 3^a Jornadas multidisciplinarias de investigación del hospital Madariaga, y 1^a Jornada de Investigación de hospitales de la provincia de Misiones" - 2° premio. MUNICIPALIDAD DE POSADAS (MISIONES) (MUNIC POSADAS)
- 2010** - "2° premio en 3^a Jornadas multidisciplinarias de investigación del hospital Madariaga, y 1^a Jornada de Investigación de hospitales de la provincia de Misiones" - 2° premio. MUNICIPALIDAD DE POSADAS (MISIONES) (MUNIC POSADAS)
- 2007** - "Premio Sociedad Argentina de Pediatría al mejor trabajo científico en pediatría en el primer nivel de atención". SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA.

LIBROS, CAPÍTULOS Y TRABAJOS EN EVENTOS:

- **Editor del libro: Altcheh Jaime, Freilij Héctor. *Chagas disease, a clinical approach*. Basel: Springer Nature, 2019. 278 p. ISBN: 978-3-030-00054-7.**
- Gulin JE; Altcheh J; Bisio M; Rocco D; Solana ME; Garcia Bournissen F. "In vitro and in vivo efficacy of miltefosine in experimental Trypanosoma cruzi infection". En International Workshop Animal Models and Preclinical Research, Cuba: animod. 2019.
- García Bounissen F; Moroni S; González N; Moscatelli G; Ballering G; Altcheh J. "Use of albendazole in children with asymptomatic toxocariasis". En Archives Diseases of Children, Reino Unido: oxford academic. 2019.
- Perez Montilla Carlos; Moroni S; González N; Moscatelli G; Altcheh J; García Bounissen F. "Identification of Nifurtimox metabolites in urine of pediatric Chagas disease patients by UHPLC-MS/MS". En Archives Diseases in Children, Reino Unido: oxford academic
- Garcia L; Morando N; Otero A; Moroni S; Moscatelli G; González N; Toledano A; Caratozzolo A; Pando A; Altcheh J. "Caracterización molecular de las cepas de Treponema pallidum

- circulantes en lesiones de pacientes pediátricos". En *Medicina*, Argentina: Fundación Revista Medicina (Buenos Aires). 2019.
- Grossman U; Castro L; Pinto J; Ramírez T; Moscatelli G; Huang E; Ding O; Altcheh J. "Monitoring efficacy of nifurtimox in children with Chagas disease: results of ELISA F-29 obtained in a phase 3 trial (CHICO)". En *American Society Tropical Medicine Hygiene*, Estados Unidos: ASTMH. 2019
 - Moscatelli G; Moroni S; García Bounissen F; Falk N; Destito A; González N; Lascano F; Ballering G; Garcia L; Altcheh J. "Acquired syphilis by non-sexual contact in childhood". En *ASTMH 2019*, Estados Unidos: ASTMH. 2019
 - Altcheh J. "- Nifurtimox treatment in children with acute or chronic Chagas disease: outcome at 1 year after end of treatment - the Phase 3 CHICO results". En *ASTMH meeting*, Estados Unidos: ASTMH. 2019
 - Moroni Samanta; Moscatelli, Guillermo; González Nicolás; Ballering Griselda; Garcia Bounissen Facundo; Freilij Hector; Altcheh, Jaime. "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess effectiveness of albendazole in children with asymptomatic toxocariasis". En *ASTMH meeting*, Estados Unidos: ASTMH. 2018.
 - Moscatelli, Guillermo; González Nicolás; Moroni, Samanta; bochoeyer A; Goldsman A; Grippo Maria; Ballering, Griselda; Freilij Hector; Altcheh, Jaime. "Congenital Chagas disease: long term follow-up of treated children, preliminary report". En *ASTMH meeting*, Estados Unidos: ASTMH. 2018
 - D'Amico Indira; Ballering G; González N; Moroni S; Moscatelli G; Altcheh J; Bisio M. "EVALUACIÓN DE UN ENSAYO DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL PARA LA DETECCIÓN DE *Toxoplasma gondii*". En *VIII Congreso de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas SADEBAC*, Argentina: SADEBAC. 2018
 - Rocco Daniela; Perez Montilla Carlos; Moroni, Samanta; Altcheh, Jaime; García-Bounissen, Facundo. "Benznidazole metabolites in urine from patients treated for Chagas disease". En *ASCPT 2018 Meeting*, Estados Unidos: American society Clinical Pharmacology and therapeutics. 2018
 - Moscatelli, Guillermo; Moroni, Samanta; García-Bounissen, Facundo; Ballering, Griselda; González Nicolás; Altcheh, Jaime. "EARLY TREATMENT OF CHAGAS DISEASE PREVENTS CONGENITAL TRANSMISSION.". En *ESPID 2017*, España: ESPID. 2017
 - Grobaporto Marcela; Moscatelli, Guillermo; Moroni, Samanta; González, Nicolás; Freilij Hector; Ballering, Griselda; Dámico Indira; Altcheh, Jaime. "CONGENITAL SYPHILIS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL DATA IN ARGENTINA.". En *ESPID 2017*, España: ESPID. 2017.
 - Grobaporto Marcela; Moscatelli, Guillermo; Moroni, Samanta; González, Nicolás; Freilij Hector; Ballering, Griselda; Dámico Indira; Altcheh, Jaime. "CONGENITAL TOXOPLASMOSIS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF A PEDIATRIC COHORT FROM ARGENTINA". En *ESPID 2017*, España: ESPID. 2017
 - HH Stass; Nagelschmitz J; Weimann B; Feleder G; Yerino G; Altcheh, Jaime. "EFFECT OF FOOD ON THE ORAL BIOAVAILABILITY OF NIFURTIMOX (NFX) THE DRUG TO TREAT PEDIATRIC CHAGAS DISEASE". En *ESPID 2017*, España: ESPID. 2017

- Ruiz-Lancheros E; Chatelain Eric; Moscatelli, Guillermo; Moroni, Samanta; García-Bournissen, Facundo; Ndao Momar; Altcheh, Jaime. "CHAGAS? DISEASE BIOMARKERS OF THERAPEUTIC RESPONSE IN INFANTS AND CHILDREN TREATED WITH BENZNIDAZOLE, A PROTEOMIC APPROACH". En *ESPID 2017*, España: ESPID. 2017
- Altcheh Jaime; Moscatelli Guillermo; Moroni Samanta; Mastrantonio Guido; Marson Maria Elena; Garcia Bournissen Facundo. "Medicamentos para la enfermedad de Chagas Pediátrica". En *Revista Médica de Rosario*, Argentina: Circulo Medico de Rosario. 2011. 1851-2135
- Hernandez S; Altcheh J; Moscatelli G; Biancardi M; Freilij Hector; Schwarcz M. "Disminución de la actividad de xantina oxidasa en sueros de pacientes Chagásicos tratados con benznidazol". En *Revista Médica de Rosario*, Argentina: Circulo Medico de Rosario. 2011. 1851-2135
- Gantuz Magdalena; Lorenzetti Mario; Altcheh Jaime; De Matteo Elena; Moroni Samanta; Moscatelli Guillermo; Chabay Paola; Preciado Maria Victoria. "Variaciones de la región promotora del gen BNL1 que codifica la proteína latente de membrana 1 (LMP1) del virus Epstein Barr". En *Revista Argentina de Microbiología*, Argentina: Asociación Argentina de Microbiología. 2011. 1851-7617
- Lorenzetti Mario; Gantuz Magdalena; Altcheh Jaime; Moroni Samanta; Moscatelli Guillermo; Chabay Paola; Preciado María Victoria. "Variantes del antígeno LMP1 del virus de Epstein Barr en pacientes pediátricos con infección aguda y neoplasias asociadas a la infección latente". En *Revista Argentina de Microbiología*, Argentina: Asociación Argentina de Microbiología. 2011. 1851-7617
- Altcheh Jaime; Moscatelli Guillermo; Moroni Samanta; Garcia Bournissen Facundo; Freilij Hector. "Clinical Pharmacology in the emerging countries adverse events of benznidazole in children with Chagas disease. A cohort study". En *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Estados Unidos: Nordic Association for the Publication of BCPT. 2010. 1742-7843
- Altcheh Jaime; Moscatelli Guillermo; Mastrantonio Guido; Moroni Samanta; Giglio Norberto; Koren G.; Freilij Hector; Garcia Bournissen Facundo. "Drugs for half the world: pediatric clinical pharmacology population pharmacokinetics study of benznidazole in children with Chagas disease". En *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Estados Unidos: Nordic Association for the Publication of BCPT. 2010. 1742-7843
- Rubinsky S; Salomon O; Arce L; Jozami D; Altcheh Jaime; Cappellini R; Lopez Papucci S; Riarte Adelina; Gómez S; Borchichi L; Bologna R; Paulin P; Pividori R; Moscatelli Guillermo; Freilij Hector; Chiabrando R; Gentile Angela; Aletti A; Gajo Gane A; Orduna Tomas. "Clinical analysis and eco-epidemiology data of pediatric visceral leishmaniasis (VL) in Argentina". En *International Journal of Infectious Diseases*, Reino Unido: ELSEVIER. 2010.
- Moscatelli Guillermo; Altcheh Jaime; Moroni Samanta; Biancardi Miguel; Ballering Griselda; Freilij Hector. "Eventos adversos relacionados al benznidazol en niños con Enfermedad de Chagas". En *Revista Médica de Rosario*, Argentina: Circulo Médico de Rosario. 2008. 1851-2135
- Altcheh Jaime; Moscatelli Guillermo; Moroni Samanta; Biancardi Miguel; Ballering Griselda; Bisio Margarita; Moreno Ayala M; Schijman Alejandro; Freilij Hector. "Enfermedad de Chagas

urbana: seguimiento de una cohorte de 107 niños tratados con benznidazol". En *Revista Médica de Rosario*, Argentina: Circulo Médico de Rosario. 2008. 1851-2135

- Cutrullis Romina; Altcheh Jaime; Moscatelli Guillermo; Moroni Samanta; Freilij Hector; Corral Ricardo; Petray Patricia. "Expresión ex vivo de IFN γ y MIF en pacientes pediátricos con Enfermedad de Chagas en fase indeterminada temprana". En *Revista Médica de Rosario*, Argentina: Circulo Medico de Rosario. 2008. 1851-2135

ARTÍCULOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Total de publicaciones: 75 (PUBMED)

1. Longitudinal follow up of serological response in children treated for Chagas disease. Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, González N, Ballering G, Schijman A, Corral R, Bisio M, Freilij H, Altcheh J. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Aug 29;13(8): e0007668. doi: 10.1371/journal.pntd.0007668. eCollection 2019 Aug.
2. Negligible exposure to nifurtimox through breast milk during maternal treatment for Chagas Disease. Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, González N, Ballering G, Altcheh J, García-Bournissen F. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Aug 15;13(8): e0007647. doi: 10.1371/journal.pntd.0007647. eCollection 2019 Aug.
3. Molecular and antigenic characterization of *Trypanosoma cruzi* ToIT proteins. Lobo M, Balouz V, Melli L, Carlevaro G, Cortina ME, Cámara MLM, Cánepa GE, Carmona SJ, Altcheh J, Campetella O, Ciocchini AE, Agüero F, Mucci J, Buscaglia CA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Mar 14;13(3): e0007245. doi: 10.1371/journal.pntd.0007245.
4. Ruiz-Lancheros E, Rasoolizadeh A, Chatelain E, Garcia-Bournissen F, Moroni S, Moscatelli G, Altcheh J, Ndao M. Validation of Apolipoprotein A-1 and Fibronectin fragments as markers of parasitological cure for congenital Chagas disease in children treated Benznidazole. *OPEN FORUM INFECT DIS*, 2018;1;5(11):236. doi: 10.1093/ofid/ofy236.
5. Galindo Bedor DC, Tavares Cavalcanti Bedor NC, Viturino da Silva JW, Damasceno Sousa G, Pereira de Santana D, Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Blum B, Alves F, Ribeiro I. Dried blood spot technique-based liquid chromatography-tandem mass spectrometry method as a simple alternative for benznidazole pharmacokinetic assessment. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER*. 2018 26;62 doi:10.1128/AAC.00845-18.
6. Gulin, Julián Ernesto Nicolás; Bisio, Margarita; Rocco, Daniela Marisa; Altcheh, Jaime; Solana, María Elisa; García-Bournissen, Facundo. "Molecular and biological characterization of a highly pathogenic *Trypanosoma cruzi* strain isolated from a patient with congenital infection". *EXP PARASITOLOGY*, 186 (2018): 50 - 58.
7. Mucci, Juan; Carmona, Santiago J.; Volcovich, Romina; Altcheh, Jaime; Bracamonte, Estefanía; Marco, Jorge D.; Nielsen, Morten; Buscaglia, Carlos A.; Agüero, Fernán. "Next-generation ELISA diagnostic assay for Chagas Disease based on the combination of short peptidic epitopes". *PLOS NEGL TROP DIS*, 11 num.10 (2017):
8. Brossas, Jean-Yves; Gulin, Julián Ernesto Nicolás; Bisio, Margarita Maria Catalina; Chapelle, Manuel; Marinach-Patrice, Carine; Bordessoules, Mallaury; Ruiz, George Palazon; Vion, Jeremy; Paris, Luc; Altcheh, Jaime; Mazier, Dominique. "Secretome analysis of *Trypanosoma cruzi* by proteomics studies". *PLOS ONE*, 12 num.10 (2017).

9. Rivero, Rocío; Bisio, Margarita; Velázquez, Elsa Beatriz; Esteva, Mónica Inés; Scollo, Karenina; González, Nicolás Leonel; Altcheh, Jaime; Ruiz, Andrés Mariano. "Rapid detection of *Trypanosoma cruzi* by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection". *DIAGN MICROB AND INFECT DIS*, 89 num.1 (2017): 26 - 28.
10. Balouz, Virginia; Melli, Luciano J.; Volcovich, Romina; Moscatelli, Guillermo; Moroni, Samanta; González, Nicolás; Ballering, Griselda; Bisio, Margarita; Ciocchini, Andrés E.; Buscaglia, Carlos A.; Altcheh, Jaime. "The Trypomastigote Small Surface Antigen from *Trypanosoma cruzi* Improves Treatment Evaluation and Diagnosis in Pediatric Chagas Disease". *J CLIN MICROBIOLOGY*, 55 num.12 (2017): 3444 - 3453.
11. Sosa Estani S; Altcheh J; Riarte A; Freilij H; Fernandez M; Lloveras S; Pereiro A; Castellano LG; Salvatella R. "Guiding the etiological treatment of Chagas disease". *MEDICINA (BUENOS AIRES)*, 75 num.4 (2015): 270 - 271.
12. Balouz V; Cámara Mde L; Cánepa GE; Carmona SJ; Volcovich R; González N; Altcheh J; Agüero F; Buscaglia CA. "Mapping antigenic motifs in the trypomastigote small surface antigen from *Trypanosoma cruzi*". *CLIN VACCINE IMMUNOL*, 22 num.3 (2015): 304 - 312.
13. García-Bournissen F; Moroni S; Marson ME; Moscatelli G; Mastrantonio G; Bisio M; Cornou L; Ballering G; Altcheh J. "Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease". *ARCH DIS CHIL*, 100 num.1 (2015): 90 - 94.
14. Carmona SJ; Nielsen M; Schafer-Nielsen C; Mucci J; Altcheh J; Balouz V; Tekiel V; Frasc AC; Campetella O; Buscaglia CA; Agüero F. "Towards high-throughput immunomics for infectious diseases: use of next-generation peptide microarrays for rapid discovery and mapping of antigenic determinants". *MOL CEL PROTEOM*, (2015):
15. Moscatelli G; Moroni S; García-Bournissen F; Ballering G; Bisio M; Freilij H; Altcheh J. "Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age". *MEM INST OSW CRUZ.*, 110 (2015):
16. Moscatelli G; Berenstein A; Tarlovsky A; Siniawski S; Biancardi M; Ballering G; Moroni S; Schwarcz M; Hernández S; García-Bournissen F; Cozzi AE; Freilij H; Altcheh J. "Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina". *MEM INST OSW CRUZ.*, 110 (2015): 1 - 5.
17. Sosa Estani S; Altcheh J; Riarte A; Freilij H; Fernandez M; Lloveras S; Pereiro A; Castellano LG; Salvatella R. "Guiding the etiological treatment of Chagas disease". *MEDICINA (BUENOS AIRES)*, 75 num.4 (2015): 270 - 271.
18. Marson ME; Altcheh J; Moscatelli G; Moroni S; García-Bournissen F; Mastrantonio GE. "Identification of N-benzylacetamide as a major component of human plasma metabolic profiling of benznidazole". *EUROP J DRUG METABOL PHARMAC*, (2014): 1 - 8
19. Altcheh J; Moscatelli G; Mastrantonio G; Moroni S; Giglio N; Marson ME; Ballering G; Bisio M; Koren G; García Bournissen F. "Population Pharmacokinetic Study of Benznidazole in Pediatric Chagas Disease Suggests Efficacy despite Lower Plasma Concentrations than in Adults". *PLOS NEGL TROP DIS*, 22 num.5 (2014): 1 - 9.

EXPERIENCIA EN PROTOCOLOS CLÍNICOS COMO INVESTIGADOR PRINCIPAL

06/2019 - 05/2020 Director del Proyecto de I+D: Effectiveness and safety of Nifurtimox in Chagas. Dirección: ALTCHHEH, JAIME MARCELO

Ejecutado en: BAYER; FIPEC- Fundación para el estudio infecciones parasitarias

01/2018 - 01/2021 Director en el Proyecto de I+D: Determinación de nuevos biomarcadores en la Enfermedad de Chagas. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Fondo para la investigación cient y tecnologica (foncyt); agencia nacional de promoción cient y tecnológica; ministerio de ciencia, tec. E innovación productiva.

11/2017 - 11/2019 Director en el Proyecto de I+D: Biomarker of treatment response in Chagas disease treated children. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Drug for Neglected Diseases Initiative (DNDI).

10/2013 - 10/2015 Investigador en el Proyecto de I+D: Desarrollo y optimización de la técnica de LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) para el diagnóstico precoz de la infección congénita por Trypanosoma cruzi. Dirección: Andres Ruiz, null

Ejecutado en: Instituto Nacional de Parasitología "DR.M. FATALA CHABEN" (IIECH"FCHE"); Administración Nacional de laboratorios e Institutos de salud "DR. CARLOS G. MALBRAN"; Servicio de Parasitología y Chagas; Hospital Gral.de Niños "R. Gutiérrez"; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

06/2012 - 06/2014 Director en el Proyecto de I+D: Búsqueda de nuevos marcadores de eficacia terapéutica en Enfermedad de Chagas pediátrica. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Servicio de Parasitología y Chagas; Hospital Gral. de niños "R. Gutiérrez"; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

10/2011 - 10/2013 Director en el Proyecto de I+D: estudio de farmacocinética poblacional de benznidazol. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Drug for Neglected Diseases Initiative (DNDI).

01/2011 - 12/2013 Director en el Proyecto de I+D: Estudio de transferencia de medicamentos antichagásicos a la leche materna. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Servicio de Parasitología y Chagas; Hospital Gral. de niños "R. Gutiérrez"; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

01/2011 - 12/2012 Director en el Proyecto de I+D: Estudio de eficacia de Voriconazol en un modelo murino de infección por T. cruzi. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Servicio de Parasitología y Chagas; Hospital Gral. de niños "R. Gutiérrez"; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

01/2010 - 12/2012 Director en el Proyecto de I+D: Estudio de farmacocinética poblacional de benznidazol en niños con enfermedad de Chagas. Dirección: JAIME MARCELO ALTCHHEH, null

Ejecutado en: Servicio de Parasitología y Chagas; Hospital Gral. de Niños "R. Gutiérrez"; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

03/2016 - 02/2021 Co-director en el Proyecto de I+D: High-throughput epitope discovery: use of next-generation peptide chips for fast identification and fine mapping of diagnostic and prognostic markers for chagas disease. Dirección: Fernan Aguero, null

Ejecutado en: National institute of health; public healt service; instituto de investigaciones biotecnológicas (IIB-INTECH); (CONICET - UNSAM); Servicio de Parasitología y Chagas; hospital Gral. de niños "R. Gutiérrez"; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

01/2013 - 12/2014 Co-Investigador en el Proyecto de I+D: Evaluación sistemática de drogas

con potencial actividad contra la enfermedad de Chagas. Dirección: Facundo Garcia Bournissen, null
Ejecutado en: Servicio de Parasitología y Chagas; hospital Gral. de niños "R. Gutiérrez";
Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Anexo 12: Curriculum vitae tutor de maestria: Facundo Garcia Bournissem

INFORMACIÓN PERSONAL

Fecha de nacimiento: 1/12/1972

Nacimiento:

Lugar de Nacimiento: Buenos Aires, Argentina

Nacionalidad: Argentino; Canadiense

Estado civil: Casado

E-mail: Facugb@hotmail.com / fgarciab@uwo.ca

Dirección: Division of Paediatric Clinical Pharmacology,
Department of Paediatrics, Schulich School of Medicine and Dentistry
Western University.
800 Commissioners Rd East, London, Ontario N6A 5W9, Canada

Tel: Tel (oficina): +1 (519) 685-8500 ext. 58293
Cell: +1 (548) 388-3216
Whatsapp: +54911 6134 0948

EDUCACIÓN

12/ 2010 **Doctorado (PhD)**
Institute for Medical Sciences (IMS). Universidad de Toronto. Toronto, ON Canada
Tesis: "Development of Novel Methodologies for the Evaluation of Fetal and Pediatric Exposure to Drugs" (Desarrollo de Nuevos Metodos para la Evaluación de la Exposición Pediátrica y Fetal a Drogas"). Examen aprobado 11/2010

10/2007 **Board Examination (USA). Clinical Pharmacology**
American Board of Clinical Pharmacology, USA
Examen: Aprobado

05/2007 **Fellow. Clinical Pharmacology**
Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Paediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto. Toronto, ON, Canada
Examen: Aprobado

07/ 2005- **Licencia Médica (Ontario, Canada) para Educación de Postgrado**
02/2011 *College of Physicians and Surgeons of Ontario (Licencia #83236). Toronto, ON, Canada*

- 11/2003 **Médico Especialista en Pediatría (Argentina)**
Examen: Aprobado
- 06/2003 **Médico Especialista en Clínica Pediátrica (Argentina)**
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina
- 12/1997 **Médico (Argentina)**
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Argentina
Matrícula Nacional #98669. Promedio 72.3%

OTRAS CALIFICACIONES

- 2005 **MCCQE I (Medical Council of Canada Qualifying Examination part I)**
Aprobado
- 2004 **MCCEE (Medical Council of Canada Evaluating Examination)**
Aprobado

EXPERIENCIA LABORAL Y ACADÉMICA

- 2019 - **Profesor Adjunto (associate profesor) de pediatría, medicina, bioestadística y epidemiología, fisiología y farmacología. Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada**
- 2019 - **Jefe y Medico de planta, Investigador clinico, Division de Farmacología Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada**
- 2017 - 2019 **Investigador Independiente, CONICET**
IMIPP (Insituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas), Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.
- 06/2012-2016 **Investigador Adjunto, CONICET**
Servicio de Parasitología y Chagas. Hospital de Niños R Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina
- 03/2011 – **Beca Postdoctoral de Reinserción, CONICET.**
- 05/2012 *Servicio de Parasitología y Chagas. Hospital de Niños R Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina*
- 07/2010 - **Posición de Transición, Médico de Planta (Transitional Staff Position)**
- 03/2011 *Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
- 07/2009 - **Senior Clinical Fellow**
- 06/2010 *Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children,*

University of Toronto. Toronto, ON, Canada

- 01/2007 - **PhD**
12/2010 *Institute for Medical Science (IMS), University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
Thesis title: “Application of Novel Methodologies to the Evaluation of Fetal and Pediatric Exposure to Drugs”
- 07/2006 – **Clinician Scientist Training Program Trainee**
10/2008 *Hospital for Sick Children, Department of Pediatrics, University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
- 07/2006 - **Chief Clinical Fellow**
06/2009 *Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
Supervisión directa de 5 fellows en farmacología clínica pediátrica, incluyendo responsabilidad por enseñanza formal e informal de los principios de farmacología básica y clínica, epidemiología y estadística.
- 07/2005 – **Clinical Fellow**
06/2007 *Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
- 03/2003 – **Research Fellow**
05/2005 *Centre de Recherche, Hopital Ste. Justine, Universite de Montreal Montreal, QC, Canada*
- 07/2002 – **Jefe de Residentes en Clínica Pediátrica**
06/2003 *Hospital de Niños “R. Gutierrez”de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*
- 1998 – 2002 **Residencia in Clínica Pediátrica**
Hospital de Niños “R. Gutierrez”de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
- 10/2001– **Rotación en Farmacología Clínica Pediátrica**
11/2001 *Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Pediatrics, University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
- 09/2001 – **Rotación en Oncología Pediátrica**
10/2001 *Division of Haematology and Oncology, Department of Paediatrics, University of Toronto. Toronto, ON, Canada*
- 06/2001 – **Rotación en Oncología Pediátrica**
08/2001 *División de Onco-Hematología, Hospital Nacional de Pediatría “Garrahan”, Buenos Aires, Argentina*

- 1998 – 2003 **Ayudante. Segunda Cátedra de Farmacología**
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina
- 01/1997 – **Rotación in Investigación Clínica y Básica. Cancer Research Center**
03/1997 *CRC, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, Birmingham, UK. Supervisor: Dr. J. Kerr (Oncología Clínica) y Dr. A. Eliopoulos (Investigación Básica)*
- 1996 - 1998 **Pasantía. Investigación Básica**
Laboratorio de Farmacología, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
Supervisor: Dr. R.A. Diez (Jefe de Departamento)
- 1995 -1999 **Ayudante. Inmunología (Cátedra de Microbiología)**
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina
- 1995 - 1996 **Pasantía. Investigación Básica**
Laboratorio de Inmuno-Oncología, Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.
Supervisor: Dr. R. A. Diez (Director del Laboratorio)
- 1995 -1996 **Ayudante. Bioquímica Humana**
Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

BECAS Y PREMIOS

- 2011 **Beca Postdoctoral de Reinserción, CONICET.** Servicio de Parasitología y Chagas. Hospital de Niños R Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina
- 2010 **Finalista. Laidlaw Competition, Institute for Medical Science, University of Toronto.** 2010. Artículo: "Is nifurtimox compatible with breastfeeding?"
- 2010 **Premio. American Society for Clinical Pharmacology Presidential Trainee Award. 2010.** Abstract "Polymorphisms of the ADRB2 gene and response to inhaled beta agonists in children with asthma: a meta-analysis"
- 2009 **Premio. American Society for Clinical Pharmacology 2009 David J Goldstein Presidential Trainee Award.** Mayo 2009; Abstract "Prediction of infant drug exposure through breastfeeding; population PK modeling and simulation of fluoxetine" **F. Garcia-Bournissen, A. Panchaud*, C. Csajka, J. H. Kristensen, A. Taddio, K. F. Illet, E. J. Begg, S. Ito**
- 2007 **Premio. Karen Jackson Fellowship Award.** Julio 2007. \$10,000 (Canadá).

- 2006 **Premio. American Society for Clinical Pharmacology Presidential Trainee Award.** Mayo 2006; Abstract “Cocaine detection in maternal and neonatal hair”. **F. Garcia-Bournissen, B. Rokach, T. Karaskov, G. Koren.**
- 1996 **Beca. Fundación SALES.** Salario por 1 año para investigación en inmunohematología, durante la Pasantía en el laboratorio de Inmuno-Hematología de la Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. Argentina

SUBSIDIOS

- 2017 - **Subsidio Agencia de Ciencia y Técnica PICT 2016-4162.** “Correlación entre tóxicos ambientales y alteraciones del desarrollo en pacientes pediátricos de un hospital público de Buenos Aires”. \$538.900.-
- 2017 - **Subsidio Agencia de Ciencia y Técnica PICT 2015-0168.** “Medicina Traslacional Aplicada a las Enfermedades Pediátricas Desatendidas. Farmacología Clínica de la Enfermedad de Chagas Pediátrica, de la cama al laboratorio y viceversa”. \$627.800.-
- 2014 – 2015 **Subsidio FONAREC PBIT 12/2013. Director Dr. Rodolfo Rey.** \$21.498.750.-
- 2013 – 2016 **Subsidio Agencia de Ciencia y Técnica PICT 2012-0233.** “Estudio de la farmacología de los medicamentos contra la enfermedad de Chagas en la población pediátrica”. Subsidio \$ 328.200
- 2013 – 2016 **Subsidio Agencia de Ciencia y Técnica PICTO-GLAXO 2012-0035.** “Evaluación sistemática de drogas con potencial actividad contra la enfermedad de Chagas”. Subsidio \$ 657.592
- 2012 – 2013 **Subsidio Roemmers.** “Estudio de transferencia de medicamentos antichagasicos a la leche materna”. Subsidio \$ 38.500
- 2008 **Subsidio. Thrasher Research Fund Early Career Award.** "Study of population pharmacokinetics of benznidazole in children with Chagas disease". Mayo 2008 – Abril 2010. Subsidio \$25,000 (USA).
- 2006 **Subsidio. Colaborador en el subsidio “Role of the Placenta in Fetal Toxicology; The Search for Biological Markers”.** Investigador principal, Dr. Gideon Koren, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, University of Toronto. Canadian Institute for Health Research (CIHR) 2006 – 2011. Puntaje: 4.5 / 5, primer puesto de 40 propuestas.

SUPERVISION ESTUDIANTES

- 2018 - **Director**, Tesis de Doctorado, Bioq Ulises Fleitas (Universidad Nacional de La Plata)
- 2017 - **Co-Director**, Investigadora Asistente CONICET, Bioq Natalia Riva
- 2017 - **Director**, Tesis de doctorado, Lic. Quimica Carlos Perez Montilla (Universidad de Buenos Aires)
- 2014 - **Director**, Investigadora Asistente CONICET Dra Margarita Bisio
- 2013 - **Director**, tesis de doctorado: Biol. Daniela Rocco (Universidad de Buenos Aires)
- 2013 - **Director**, tesis de doctorado: Vet. Ernesto Gulin. (Universidad de Buenos Aires)
- 2011 – **Co-Director**, tesis de doctorado: Bioq. Maria Elena Marson. (Universidad Nacional de La Plata)
- 2011-2012 **Co-supervisor**, pasante: Mackenzie Eagleson (Universidad Harvard)
- 2011 – 2013 **Director**, proyecto de investigación de posgrado Carrillo Oñativia. Bioq. Maria Elena Marson
- 2012 – 2013 **Director** proyecto de investigación de posgrado Carrillo Oñativia. Bioq. Maria Laura Cornou

OTRAS ACTIVIDADES ACADÉMICAS

- 2017 - Miembro. Comité de Expertos para la Selección de Medicamentos Esenciales, Organización Mundial de la Salud.
- 2014 - Miembro. Comité de Farmacoterapéutica. Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”, Buenos Aires, Argentina.
- 2015/07/07 - Miembro. Comité de Expertos para la Selección e Inclusión de Medicamentos en el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Organizado por OPS. Washington DC, USA
- 2014/09/06 Orador. Simposio de Medicina Personalizada. Organizado por la Plataforma de Bioinformática, el Centre for Genomic Regulation y el Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva de la Presidencia de la Nación. Sede Fundación Instituto Leloir, Bs As. Argentina
- 2014/05/21 Presentador Invitado. “Medicamentos y Lactancia”. En el curso “Reacciones Adversas a Medicamentos en Pediatría. Farmacovigilancia en Hospitales. Medicamentos y Lactancia”. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan.
- 2014/04/16 Presentador Invitado. “Farmacología de la lactancia”. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

- 2013/11/09 Presentador Curso "Principios de Farmacología Pediátrica". Colegio de Farmacéuticos de Santa Fe. 5 horas cátedra con evaluación final
- 2013/11/08 Presentador Curso "Medicamentos y Lactancia". Sociedad Argentina de Pediatría, Sede Santa Fe. 4 horas cátedra.
- 2013/09/24 Presentador Invitado. Congreso Argentino de Pediatría (CONARPE). "Medicamentos y Lactancia"
- 2013/07 Miembro. Comité de Expertos para la Selección e Inclusión de Medicamentos en el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Organizado por OPS. Washington DC, USA
- 2012/06/21 Presentador Invitado. Seminario "Medicamentos Pediátricos. Desafíos y Oportunidades". Sao Paulo, Brasil. 2 horas. Organizado por Sindusfarma.
- 2012 Docente Invitado. Curso superior de pediatría (Cátedra de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires). 10 horas
- 2011 Docente Invitado. Curso superior de pediatría (Cátedra de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires). 10 horas
- 2011– Comité Editorial. Therapeutic Drug Monitoring (USA / Alemania)
- 2010 – Secretario. Pediatric Pharmacology Section, International Union of Pharmacologists (IUPHAR)
- 2010 – 2013 Comité Editorial (Advisory Board). Clinical Therapeutics (USA)
- 2010 Revisor Externo. Becas y Subsidios – South Africa Medical Research Council (Consejo de Investigación Clínica de Sudáfrica)
- 2009 – 2010 Miembro. Pediatric Pharmacology SubCommittee, International Union of Pharmacologists (IUPHAR)
- 2009 – Miembro. European Society of Developmental, Perinatal & Pediatric Clinical Pharmacology
- 2008 Revisor (Journal Reviewer). Pediatric & Child Health
- 2008 – 2010 Revisor (Journal Reviewer). Canadian Journal of Clinical Pharmacology (CJCP)
- 2008 – 2010 Revisor (Journal Reviewer). Archives of Disease in Childhood (ADC)
- 2008 – 2010 Revisor (Journal Reviewer). Canadian Family Physician (CFM)
- 2008 - 2010 Revisor (Journal Reviewer). Clinical Pharmacology and Therapeutics (CPT)
- 2007 – 2010 Revisor (Journal Reviewer). Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

- 2006 – Miembro. American Society of Clinical Pharmacology (ASCPT)
- 2006 – Miembro. Canadian Society for Therapeutics (previously Canadian Society of Clinical Pharmacology)

PUBLICACIONES CON REFERATO (INDICE H = 24)

1. Gulin JEN, Bisio M, García-Bournissen F. Refining drug administration in a murine model of acute infection with *Trypanosoma cruzi*. *Lab Anim Res*. 2020 Oct 20; 36:37.
2. Stass H, Feleder E, Garcia-Bournissen F, Nagelschmitz J, Weimann B, Yerino G, Altcheh J. Biopharmaceutical Characteristics of Nifurtimox Tablets for Age- and Body Weight-Adjusted Dosing in Patients With Chagas Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020 Oct 8.
3. Gulin JEN, Eagleson MA, López-Muñoz RA, Solana ME, Altcheh J, García-Bournissen F. In vitro and in vivo activity of voriconazole and benznidazole combination on *trypanosoma cruzi* infection models. *Acta Trop*. 2020 Nov; 211:105606.
4. Goldfarb G, Nasanovsky J, Krynski L, Ciancaglini A, García Bournissen F. [Use of information and communication technologies by argentine pediatricians]. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Dec 1;117(6): S264-S276.
5. Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, González N, Ballering G, Schijman A, Corral R, Bisio M, Freilij H, Altcheh J. Longitudinal follow up of serological response in children treated for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Aug 29;13(8): e0007668.
6. Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, González N, Ballering G, Altcheh J, García-Bournissen F. (2019) Negligible exposure to nifurtimox through breast milk during maternal treatment for Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 13(8): e0007647. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007647>
7. Landoni M, Piñero T, Soprano LL, Garcia-Bournissen F, Fichera L, Esteva MI, Duschak VG, Couto AS. Tamoxifen acts on *Trypanosoma cruzi* sphingolipid pathway triggering an apoptotic death process. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Aug 27;516(3):934-940. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.149.
8. Caino S, Domínguez P, Aguerre V, Castellano V; Garcia-Bournissen F et al. Instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the Argentine Society of Pediatrics: Validation using the Delphi method. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Aug 1; 117(4): e333-e339. doi: 10.5546/aap.2019.eng.e333
9. Caceres Guido P, Perez M, Halac A, Ferrari M, Ibarra M, Licciardone N, Castaños C, Gravina LP, Jimenez C, Garcia Bournissen F, Schaiquevich P. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Aug 12. doi: 10.1002/ppul.24468
10. Chang DV, Teper A, Balinotti J, Castro Simonelli C, Garcia-Bournissen F, Kofman C. Exhaled nitric oxide predicts loss of asthma control in children after inhaled corticosteroids withdrawal. *Pediatr Pulmonol*. 2019 May;54(5):537-543. doi: 10.1002/ppul.24268.
11. Ruiz-Lancheros E, Rasoolizadeh A, Chatelain E, Garcia-Bournissen F, Moroni S, Moscatelli G, Altcheh J, Ndao M. Validation of Apolipoprotein A-1 and Fibronectin Fragments as Markers of Parasitological Cure for Congenital Chagas Disease in Children Treated With Benznidazole.

Open Forum Infect Dis. 2018 Nov 1;5(11): ofy236.

12. Galindo Bedor DC, Bedor NCTC, da Silva JWV, Sousa GD, Pereira de Santana D, Garcia-Bournissen F, Altchek J, Blum B, Alves F, Ribeiro I. A simple alternative sampling method for benznidazole pharmacokinetic assessment: a dried blood spot technique-based LC-MS/MS method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct 1. pii: AAC.00845-18.
13. Müller Kratz J, Garcia Bournissen F, Forsyth CJ, Sosa-Estani S. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Sep 19:1-15.
14. Yazdani-Brojeni P, Tanoshima R, Taguchi N, Garcia-Bournissen F, Wallach I, Moretti ME, Verjee Z, Ito S. Quetiapine Excretion Into Human Breast Milk. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):362-364
15. Nicolás Gulin JE, Bisio M, Rocco DM, Altchek J, Solana ME, García-Bournissen F. Molecular and biological characterization of a highly pathogenic *Trypanosoma cruzi* strain isolated from a patient with congenital infection. *Exp Parasitol*. 2018 Feb 12. pii: S0014-4894(17)30495-2.
16. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, Almeida IC, Alves F, Strub-Wourgaft N, Ribeiro I, Santana G, Blum B, Correia E, Garcia-Bournissen F, Vaillant M, Morales JR, Pinto Rocha JJ, Rojas Delgadillo G, Magne Anzoleaga HR, Mendoza N, Quechover RC, Caballero MYE, Lozano Beltran DF, Zalabar AM, Rojas Panozo L, Palacios Lopez A, Torrico Terceros D, Fernandez Galvez VA, Cardozo L, Cuellar G, Vasco Arenas RN, Gonzales I, Hoyos Delfin CF, Garcia L, Parrado R, de la Barra A, Montano N, Villarroel S, Duffy T, Bisio M, Ramirez JC, Duncanson F, Everson M, Daniels A, Asada M, Cox E, Wesche D, Diderichsen PM, Marques AF, Izquierdo L, Sender SS, Reverter JC, Morales M, Jimenez W. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan 15. pii: S1473-3099(17)30538-8
17. McCormack M, Gui H, Ingason A, Speed D, Wright GEB, Zhang EJ, Secolin R, Yasuda C, Kwok M, Wolking S, Becker F, Rau S, Avbersek A, Heggeli K, Leu C, Depondt C, Sills GJ, Marson AG, Auce P, Brodie MJ, Francis B, Johnson MR, Koeleman BPC, Striano P, Coppola A, Zara F, Kunz WS, Sander JW, Lerche H, Klein KM, Weckhuysen S, Krenn M, Gudmundsson LJ, Stefánsson K, Krause R, Shear N, Ross CJD, Delanty N, Pirmohamed M, Carleton BC, Cendes F, Lopes-Cendes I, Liao WP, O'Brien TJ, Sisodiya SM, Cherny S, Kwan P, Baum L, Berkovic SF, Lowenstein DH, Heinzen EL, Hakonarson H, Buono RJ, Oliver K, Gui H, Cherny S, Kwan P, Baum L, Kwok M, Speed D, Secolin R, Yasuda C, Cendes F, Lopes-Cendes I, Wei-Ping L, O'Brien TJ, Ingason A, Gudmundsson LJ, Stefánsson K, Sisodiya SM, Avbersek A, Heggeli K, Leu C, Willis J, Tostevin A, Chinthapalli K, Depondt C, Borghei M, Cavalleri GL, Delanty N, McCormack M, Heavin S, Kunz WS, Lerche H, Wolking S, Becker F, Rau S, Hengsbach C, Weber Y, Primec ZR, Striano P, Coppola A, Zara F, Gamberdella A, Bianchi A, Capovilla G, Giallonardo AT, La Neve A, Crichiutt G, Vignoli A, Michelucci R, Bisulli F, Marini C, Vincenzo B, Johnson MR, Langley SR, Sills GJ, Marson AG, Auce P, Francis B, Jorgensen A, Brodie MJ, Srivastava P, Krause R, Krenn M, Zimprich F, Patariaia E, Klein KM, Rosenow F, Muhle H, Dennig D, Steinhoff B, Schubert-Bast S, Mayer T, Baier H, Møller RS, Nikanorova M, Weckhuysen S, de Jonghe P, Stamberger H, Sander JW, Berghuis B, Koeleman BPC, Sonsma ACM, de Kovel C, Goldstein DB, Petrovski S, Radtke RA, Walley N, Zhang JE, Pirmohamed M, Wright GEB, Ross CJD, Carleton BC, Hayden M, MacLeod S,

- Ghannadan R, Rassekh SR, Visscher H, Aminkeng F, Higginson M, Massah N, Miao F, Borrie A, Amstutz U, Hildebrand C, Hughes S, Shaw K, Dhoot S, Bhavsar AP, Li Y, Lee JW, Kowalek K, Stortz J, Bendyshe-Walton T, Barker M, Waltrip D, Bader R, Drögemöller B, McGoldrick N, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Zhuwaki C, Verbeek L, Kaczowka R, Stevenson P, Hall K, Honcharik N, Jong G', Israels S, Chan S, Garnham B, Staub M, Rieder M, Malkin B, Shear N, Koren G, Ito S, Nathan P, Greenberg M, Bournissen FG, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Kamiya T, Karande S, Ghayoori S, Vaillancourt R, Johnston D, Mankoo H, Wong E, Wilson B, O'Connor L, Hui C, Yuen C, Walsh A, Mahalingam K, Bussi eres JF, Lebel D, Barret P, Clauson A, Courbon  , Cerruti L, Harry M, Aussedat M, Murray M, Tiller M, Osborne CA, Cavalleri GL. Genetic variation in CFH predicts phenytoin-induced maculopapular exanthema in European-descent patients. *Neurology*. 2018 Jan 23;90(4): e332-e341
18. Bilkis M, Molise C, Stach P, Garcia-Bournissen F, Camberos M, Rodriguez Gregori A, Martin G, Tomezzoli S, Dartiguelongue J, Candido G, Mavrakis P, Sagradini S, Fiorentino J. Adecuaci n de las internaciones en un hospital pedi trico de alta complejidad. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2017;59(266):177-186
 19. Caceres Guido P, Travaglianti M, Castro G, Licciardone N, Ferreyra O, Bramuglia G, Garcia Bournissen F, Schaiquevich P. Population pharmacokinetics of amikacin in neonatal intensive care unit patients. *Australasian Medical Journal* 2017; 10(2):140
 20. Moroni S, Moscatelli G, Bournissen FG, González N, Ballering G, Freilij H, Salgueiro F, Altchek J. Abdominal Cystic Echinococcosis Treated with Albendazole. A Pediatric Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Sep 2; 11(9): e0160472.
 21. Domínguez P, Ossorio MF, Cuestas E, Giglio N, Grandi C, García-Bournissen F, Vidaurreta S, Altchek J, Ferrero F. Publication of abstracts presented at the National Pediatric Research Meetings of the Argentine Society of Pediatrics: Related factors. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Aug 1;114(4):351-4.
 22. Niborski LL, Grippo V, Laf n SO, Levitus G, García-Bournissen F, Ramirez JC, Burgos JM, Bisio M, Juiz NA, Ayala V, Coppede M, Herrera V, López C, Contreras A, Gómez KA, Elean JC, Mujica HD, Schijman AG, Levin MJ, Longhi SA. Serological based monitoring of a cohort of patients with chronic Chagas disease treated with benznidazole in a highly endemic area of northern Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 May 24; 111(6):365-71.
 23. Fernández ML, Marson ME, Ramirez JC, Mastrantonio G, Schijman AG, Altchek J, Riarte AR, Bournissen FG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses in adult patients with Chagas disease treated with a new formulation of benznidazole. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Mar 15. pii: S0074-02762016005004104. [Epub ahead of print]
 24. Gulin JE, Rocco DM, García-Bournissen F. Quality of Reporting and Adherence to ARRIVE Guidelines in Animal Studies for Chagas Disease Preclinical Drug Research: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Nov 20;9(11): e0004194
 25. Moscatelli G, Berenstein A, Tarlovsky A, Siniawski S, Biancardi M, Ballering G, Moroni S, Schwarcz M, Hernández S, García-Bournissen F, Cozzi AE, Freilij H, Altchek J. Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Aug; 110(5):644-8.
 26. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, Altchek J. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age.

Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015 Jun;110(4):507-9.

27. Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax*. 2015 Feb;70(2):169-74.
28. García-Bournissen F, Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Cornou L, Ballering G, Altcheh J. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. *Arch Dis Child*. 2015 Jan;100(1):90-4.
29. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, Brunham LR, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, van der Pal HJ, Amstutz U, Rieder MJ, Bernstein D, Carleton BC, Hayden MR, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Ross CJ, MacLeod S, Smith A, Hildebrand C, Ghannadan R, Rassekh SR, Visscher H, Aminkeng F, Miao F, Higginson M, Massah N, Borrie A, Amstutz U, Hughes S, Shaw K, Dhoot S, Bhavsar AP, Li Y, Lee JW, Kowalec K, Stortz J, Bendyshe-Walton T, Waltrip D, Bader R, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Verbeek L, Kaczowka R, Stevenson P, Zhuwaki C, Grundy P, Stobart K, Wilson B, Desai S, Spavor M, Churcher L, Chow T, Hall K, Honcharik N, Israels S, Chan S, Garnham B, Staub M, 't Jong G, Rieder MJ, Malkin B, Portwine C, Cranston A, Koren G, Ito S, Nathan P, Greenberg M, Bournissen FG, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Ingram R, Kamiya T, Karande S, Ghayoori S, Silva M, Willing S, Vaillancourt R, Johnston D, Mankoo H, Wong E, Wilson B, O'Connor L, Hui C, Yuen C, Bussièrès JF, Lebel D, Barret P, Clauson A, Courbon E, Cerruti L, Jabado N, Santo AE, Nagy M, Murray M, Boliver D, Tiller M, Osborne CA, Goodyear L, Bowes L, Kean N, Hand J. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):1079-84.
30. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, van der Pal HJ, Rogers PC, Rieder MJ, Carleton BC, Hayden MR, Ross CJ, Hayden M, Carleton B, Ross C, MacLeod S, Wasserman W, Mitton C, Smith A, Hildebrand C, Pastrana LC, Ghannadan R, Rassekh R, Miao F, Visscher H, Higginson M, Borrie A, Amstutz U, Bhavsar A, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Verbeek L, Kaczowka R, Grundy P, Stobart K, Wilson B, Desai S, Spavor M, Churcher L, Chow T, Hall K, Honcharik N, Israels S, Chan S, Garnham B, Staub M, Rieder M, Malkin B, Portwine C, Cranston A, Koren G, Ito S, Nathan P, Greenberg M, Bournissen FG, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Ingram R, Kamiya T, Karande S, Silva M, Willing S, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Johnston D, Mankoo H, Wong E, Wilson B, O'Connor L, Maher M, Bussièrès JF, Lebel D, Barret P, Closon A, Phillips M, Jabado N, Espirito Santo A, Nagy M, Murray M, Boliver D, Tiller M, Osborne CA, Goodyear L, Hand J, Bowes L, Kean N. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1065-76.
31. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, Ballering G, Bisio M, Koren G, García-Bournissen F. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 22;8(5): e2907.
32. Tanoshima R, Garcia Bournissen F, Tanigawara Y, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg EJ, Wallach I, Ito S. Population PK modeling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: A milk concentration-based prediction model. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Oct;78(4):918-28.
33. Garcia-Bournissen F, González N, Altcheh J. Studying neglected diseases in children:

- antiserum for Indian red scorpion envenomation. *Arch Dis Child*. 2014 Jun;99(6):568-9
34. Marson ME, Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Mastrantonio GE. Identification of N-benzylacetamide as a major component of human plasmatic metabolic profiling of benznidazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2015 Jun;40(2):209-17
35. Yazdani-Brojeni P, Garcia-Bournissen F, Fujii H, Tanoshima R, Ito S. Relative bioequivalence of amoxicillin dissolved in breast milk. *Arch Dis Child*. 2014 Mar;99(3):258-61.
36. Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Nora S, Arturo de M, Gabriela M. Neurotrichinosis in a pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jan;33(1):115-7
37. Marsón ME, Dana DD, Altcheh J, García-Bournissen F, Mastrantonio G. Development of UV/HPLC Methods for Quantitative Analysis of Benznidazole in Human Plasma and Urine for Application in Pediatric Clinical Studies. *J Clin Lab Anal*. 2013 Sep;27(5):384-90.
38. Amstutz U1, Ross CJ, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ, Shear NH, Hayden MR, Carleton BC, Hayden MR, Ross CJ, MacLeod S, Smith A, Hildebrand C, Castro-Pastrana LI, Ghannadan R, Amstutz U, Carter C, Higginson M, Zhang L, Massah N, Miao F, Borrie A, Niissen-Jordan C, Johnson D, Verbeek L, Kaczowka R, Hurton A, Stevenson P, Rieder MJ, Malkin B, Bussières JF, Lebel D, Barret P, Closon A, Courbon E, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Wong E, Mankoo H, Wilson B, O'Connor L, Maher M, Koren G, Ito S, Nathan P, Greenberg M, Inoue M, Bournissen FG, Tanaka T, Sakaguchi S, Fujii H, Ogawa M, Ingram R, Kamiya T, Karande S, Shear N, Hall K, Honcharik N, Chan S, Staub M. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jul;94(1):142-9.
39. Pussegoda K1, Ross CJ, Visscher H, Yazdanpanah M, Brooks B, Rassekh SR, Zada YF, Dubé MP, Carleton BC, Hayden MR, Hayden M, Carleton B, Ross C, MacLeod S, Brooks B, Smith A, Hildebrand C, Ghannadan R, Rassekh R, Miao F, Visscher H, Pussegoda K, Higginson M, Yazdanpanah M, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Verbeek L, Kaczowka R, Stevenson P, Hurton A, Grundy P, Stobart K, Wilson B, Desai S, Spavor M, Churcher L, Chow T, Hall K, Honcharik N, Israels S, Chan S, Garnham B, Staub M, Rieder M, Malkin B, Portwine C, Cranston A, Koren G, Ito S, Nathan P, Greenberg M, Bournissen FG, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Ingram R, Kamiya T, Karande S, Silva M, Willing S, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Johnston D, Mankoo H, Wong E, Wilson B, O'Connor L, Maher M, Bussières JF, Lebel D, Barret P, Closon A, Dubé MP, Zada YF, Phillips M, Jabado N, Espirito Santo A, Nagy M, Murray M, Boliver D, Tiller M, Osborne CA. Replication of TPMT and ABCC3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Aug;94(2):243-51.
40. Visscher H1, Ross CJ, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, van der Pal HJ, Rogers PC, Rieder MJ, Carleton BC, Hayden MR, Hayden M, Carleton B, Ross C, MacLeod S, Wasserman W, Mitton C, Smith A, Hildebrand C, Pastrana LC, Ghannadan R, Rassekh R, Lim J, Carter C, Miao F, Visscher H, Pussegoda K, Higginson M, Butland S, Yazdanpanah M, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Verbeek L, Kaczowka R, Stevenson P, Grundy P, Stobart K, Wilson B, Desai S, Spavor M, Churcher L, Chow T, Hall K, Honcharik N, Israels S, Chan S, Garnham B, Staub M, Rieder M, Malkin B, Portwine C, Cranston A, Koren G, Ito S, Nathan P, Greenberg M, Bournissen FG, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Ingram R, Kamiya T, Karande S, Silva M, Willing S, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Johnston D, Mankoo H, Wong E, Wilson B, O'Connor L, Maher M, Bussières JF, Lebel D,

- Barret P, Closon A, Dubé MP, Phillips M, Jabado N, Santo AE, Nagy M, Avard D, Murray M, Boliver D, Tiller M. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug;60(8):1375-81.
41. Ross CJ1, Visscher H, Sistonen J, Brunham LR, Pussegoda K, Loo TT, Rieder MJ, Koren G, Carleton BC, Hayden MR, Hayden M, Carleton B, Ross C, Smith A, MacLeod S, Wasserman W, Hildebrand C, Ghannadan R, Rassekh R, Mitton C, Ng D, Visscher H, Sistonen J, Pussegoda K, Brunham L, Loo T, Zhang LH, Carter C, Lau L, Lim J, Miao F, Higginson M, Johnson D, Nijssen-Jordan C, Verbeek L, Kaczowka R, Grundy P, Stobert K, Wilson B, Desai S, Churcher L, Chow T, Hall K, Chan S, Staub M, Kozak M, Rieder M, Malkin B, Portwine C, Cranston A, Koren G, Ito S, Madadi P, Bournissen FG, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Wong E, Mankoo H, Wilson B, Maher M, Bussi eres JF, Lebel D, Barret P, Closon A, Dubé MP, Phillips M, Avard D, Jabado N, Santo AE, Murray M, Boliver D, Osborne CA. The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: a model for safety pharmacology. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):681-7.
 42. Bisio M, Altcheh J, Lattner J, Moscatelli G, Fink V, Burgos JM, Garcia-Bournissen F, Schijman AG, Freilij H. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2013 Sep;19(9):1490-2.
 43. Moscatelli G, García Bournissen F, Freilij H, Berenstein A, Tarlovsky A, Moroni S, Ballering G, Biancardi M, Siniawski S, Schwarcz M, Hernández S, Espejo Cozzi A, Altcheh J. Impact of migration on the occurrence of new cases of Chagas disease in Buenos Aires city, Argentina. *J Infect Dev Ctries*. 2013 Aug 15;7(8):635-7.
 44. Gentile A, Salgueiro AL, García Bournissen F, Romanin V, Bulgheroni S, Gaiano A, Benegas L, Uboldi A, Giglio N. Cost of Bordetella pertussis illness in tertiary hospitals in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013 Aug;111(4):295-302.
 45. Moscatelli G, Moroni S, Freilij H, Salgueiro F, García Bournissen F, Altcheh J. A Five-Year-Old Child with Renal Hydatidosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Sep;89(3):554-6
 46. Marson ME, Padr o JM, Reta MR, Altcheh J, García-Bournissen F, Mastrantonio G. A Simple and Efficient HPLC Method for Benznidazole Dosage in Human Breast Milk. *Ther Drug Monit*. 2013 Aug;35(4):522-526.
 47. Padr o JM, Mars on ME, Mastrantonio GE, Altcheh J, García-Bournissen F, Reta M. Development of an ionic liquid-based dispersive liquid-liquid microextraction method for the determination of nifurtimox and benznidazole in human plasma. *Talanta*. 2013 Mar 30; 107:95-102.
 48. Gulin JE, Eagleson MA, Postan M, Cutrullis RA, Freilij H, García-Bournissen F, Petray PB, Altcheh J. Efficacy of voriconazole in a murine model of acute *Trypanosoma cruzi* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Apr;68(4):888-94.
 49. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol*. 2012 Jun; 33(3):265-8.
 50. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, Peterson RG, Sri Ranganathan S, de Wildt SN. The status of paediatric medicines initiatives around the world-what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;68(1):1-10.
 51. Bahm AL, Garcia-Bournissen F, Friedman JN. Case 2: Where did you get that DRESS?

- Paediatr Child Health. 2011 Apr;16(4):207-9
52. Garcia-Bournissen F, Altcheh J. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1258
 53. Hutson JR, Lubetsky A, Walfisch A, Ballios BG, Garcia-Bournissen F, Koren G. The transfer of 6-mercaptopurine in the dually perfused human placenta. *Reprod Toxicol*. 2011 Nov;32(3):349-53. Epub 2011 Aug 30.
 54. Moller M, Koren G, Karaskov T, Garcia-Bournissen F. Examining the health and drug exposures among Canadian children residing in drug-producing homes. *J Pediatr*. 2011 Nov; 159(5):766-770.e1. Epub 2011 Jul 23.
 55. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, Shear NH, Koren G, Shannon MW, Garcia-Bournissen F. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011 Oct; 128(4):723-8. Epub 2011 Sep 2.
 56. Hutson JR, Garcia-Bournissen F, Davis A, Koren G. The Human Placental Perfusion Model: A Systematic Review and Development of a Model to Predict In Vivo Transfer of Therapeutic Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May 11. [Epub ahead of print]
 57. Garcia-Bournissen F, Panchaud A, Csajka C, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg EJ, Ito S. Prediction of Infant Drug Exposure Through Breastfeeding: Population PK Modeling and Simulation of Fluoxetine Exposure. *Clin Pharmacol Ther*. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun; 89(6):830-6.
 58. Elzagallaai AA, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Bend JR, Rieder MJ, Koren G. Severe bullous hypersensitivity reactions after exposure to carbamazepine in a Han-Chinese child with a positive HLA-B*1502 and negative in vitro toxicity assays: evidence for different pathophysiological mechanisms. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011; 18(1):e1-9. Epub 2011 Jan 28.
 59. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse Events after the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease. *Pediatrics*. 2010 011 Jan; 127(1): e212-8.
 60. Gill SK, Garcia-Bournissen F, Koren G. Systemic Bioavailability and Pharmacokinetics of the Doxylamine-Pyridoxine Delayed-Release Combination (Diclectin). *Ther Drug Monit*. 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]
 61. Klieger-Grossmann C, Chitayat D, Lavign S, Kao K, Garcia-Bournissen F, Quinn D, Luo V, Sermer M, Riordan S, Laskin C, Matok I, Gorodischer R, Chambers C, Levi A, Koren G. Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Aug; 32(8):794-7.
 62. Glatstein M, Garcia-Bournissen F, Scolnik D, Rosenbloom E, Koren G. Sudden-onset tachypnea and confusion in a previously healthy teenager. *Ther Drug Monit*. 2010 Dec; 32(6):700-3.
 63. Ross CJ, Visscher H, Sistonen J, Brunham LR, Pussegoda K, Loo TT, Rieder MJ, Koren G, Carleton BC, Hayden MR; CPNDS Consortium (Hayden M, Carleton B, Ross C, Smith A, MacLeod S, Wasserman W, Hildebrand C, Ghannadan R, Rassekh R, Mitton C, Ng D, Visscher H, Sistonen J, Pussegoda K, Brunham L, Loo T, Zhang LH, Carter C, Lau L, Lim J, Miao F, Higginson M, Johnson D, Nijssen-Jordan C, Verbeek L, Kaczowka R, Grundy P, Stobert K, Wilson B, Desai S, Churcher L, Chow T, Hall K, Chan S, Staub M, Kozak M, Rieder M, Malkin B, Portwine C, Cranston A, Koren G, Ito S, Madadi P, Bournissen FG, Inoue M,

- Sakaguchi S, Tanaka T, Fujii H, Ogawa M, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Wong E, Mankoo H, Wilson B, Maher M, Bussi eres JF, Lebel D, Barret P, Closon A, Dubé MP, Phillips M, Avard D, Jabado N, Santo AE, Murray M, Boliver D, Osborne CA). The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: a model for safety pharmacology. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):681-7.
64. Glatstein M, Sulowski C, Waisburg C, Koren G, Garcia-Bournissen F. Severe Extrapiramidal Symptoms After Non-intentional Risperidone Exposure in a Child: Case Report and Review of the Literature. *Am J Ther*. 2011 Nov;18(6): e271-3
65. Nurmohamed L, Garcia-Bournissen F, Buono RJ, Shannon MW, Finkelstein Y. Predisposition to epilepsy-Does the ABCB1 gene play a role? *Epilepsia*. 2010 May 14. [Epub ahead of print]
66. Glatstein M, Garcia-Bournissen F, Scolnik D, Koren G. Sulfonylurea intoxication at a tertiary care paediatric hospital. *Can J Clin Pharmacol*. 2010 Winter;17(1): e51-6.
67. Glatstein M, Miller E, Garcia Bournissen F, Scolnik D. Timing and Utility of Ultrasound in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: 7-Year Experience of a Large Tertiary Care Hospital. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Jan 13.
68. Lee CY, Ratnapalan S, Thompson M, Nathan PC, Closs J, French A, Punnett A, Garcia-Bournissen F, Ito S, Koren G. Unusual reactions to 5-HT3 receptor antagonists in a child with rhabdomyosarcoma. *Can J Clin Pharmacol*. 2010 Winter;17(1): e1-4. Epub 2010 Jan 4.
69. Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP, Brooks B, Rassekh SR, Barhdadi A, Feroz-Zada Y, Visscher H, Brown AM, Rieder MJ, Rogers PC, Phillips MS, Carleton BC, Hayden MR; CPNDS Consortium (Hayden M, Carleton B, Ross C, Smith A, MacLeod S, Wasserman W, Hildebrand C, Castro L, Ghannadan R, Carter C, Honeyman G, Katzov H, Rassekh R, Lau L, Lim J, Miao F, Mitton C, Ng D, Pape T, Stannard P, Visscher H, Zhang LH, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Verbeek L, Kaczowka R, Churcher L, Grundy P, Stobart K, Wilson B, Desai S, Hall K, Chan S, Grarnham B, Staub M, Rieder M, Malkin B, Madadi P, Cranston A, Portwine C, Koren G, Ito S, Garcia F, Inoue M, Sakaguchi S, Tanaka T, Vaillancourt R, Elliott-Miller P, Mankoo H, Wong E, Wilson B, Maher M, Bussi eres JF, Lebel D, Barret P, Dubé MP, Phillips M, Avard D, Murray M, Boliver D, Osborne CA). Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1345-9.
70. Staroselsky A, Klieger-Grossmann C, Garcia-Bournissen F, Koren G. Exposure to fifth disease in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009 Dec;55(12):1195-8.
71. Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Panchaud A, Ito S. Is use of Nifurtimox for the treatment of chagas disease compatible with breastfeeding? A population pharmacokinetics analysis. *Arch Dis Child*. 2010 Mar;95(3):224-8.
72. Finkelstein Y, Garcia-Bournissen F, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta- agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J Asthma*. 2009 Nov;46(9):900-5.
73. Ebrahimi N, Maltepe C, Garcia-Bournissen F, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Sep;31(9):803-7.
74. Glatstein MM, Garcia-Bournissen F, Giglio N, Finkelstein Y, Koren G. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during lactation. *Can Fam Physician*. 2009 Aug;55(8):797-8.
75. Sakaguchi S, Garcia-Bournissen F, Kim R, Schwarz U, Nathan PC, Ito S. Prolonged Neutropenia after Irinotecan-based Chemotherapy in a Child with polymorphisms of UGT1A1

- and SLCO1B1. *Arch Dis Child*. 2009 Dec;94(12):981-2
76. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009 Jul 7;181(1-2):55-8. Epub 2009 Jun 15.
 77. Garcia-Bournissen F, Moller M, Nesterenko M, Karaskov T, Koren G. Pharmacokinetics of disappearance of cocaine from hair after discontinuation of drug use. *Forensic Sci Int*. 2009 Aug 10;189(1-3):24-7.
 78. Glatstein MM, Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Can Fam Physician*. 2009 Apr;55(4):371-3.
 79. Garcia-Bournissen F, Moretti ME, Juurlink DN, Koren G, Walker M, Finkelstein Y. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2009 Apr;50(4):898-903.
 80. Glatstein M, Garcia-Bournissen F, Scolnik D, Koren G, Finkelstein Y. Hypoglycemia in a Healthy Toddler. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):173-7.
 81. Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Giglio N, Mastrantonio G, Omar Della Védova C, Koren G. Pediatric clinical pharmacology studies in chagas disease: focus on Argentina. *Paediatr Drugs*. 2009;11(1):33-7.
 82. Garcia-Bournissen F, Nesterenko M, Karaskov T, Koren G. Passive environmental exposure to cocaine in canadian children. *Paediatr Drugs*. 2009;11(1):30-2
 83. Glatstein MM, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G. Methadone exposure during lactation. *Can Fam Physician*. 2008 Dec;54(12):1689-90.
 84. Gijsen V, Fulga N, Koren G, Garcia-Bournissen F. Does Light Drinking During Pregnancy Improve Pregnancy Outcome? A Critical Review. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15 (3):e782-6
 85. Kozer E, Levichek Z, Hoshino N, Kapur B, Leombruno J, Taguchi N, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. The effect of amitriptyline, gabapentin, and carbamazepine on morphine-induced hypercarbia in rabbits. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4):1216-22.
 86. Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Medications for restless legs syndrome in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Jun;30(6):505-7.
 87. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2008 Jan;54(1):31-2.
 88. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, Staroselsky A, Avner M, Asrar F, Berkovitch M, Straface G, Koren G, De Santis M. Fetal exposure to isotretinoin-An international problem. *Reprod Toxicol*. 2008 Jan;25(1):124-8. Epub 2007 Oct 25.
 89. Finkelstein Y, Schechter T, Garcia-Bournissen F, Kirby M, Nurmohamed L, Juurlink DN, Blanchette V, Koren G. Is morphine exposure associated with acute chest syndrome in children with vaso-occlusive crisis of sickle cell disease? A 6-year case-crossover study. *Clin Ther*. 2007 Dec;29(12):2738-2743.
 90. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29 (11): 906-8.
 91. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Murphy K, Koren G, Farine D. When pregnant women are not screened for HIV. *Can Fam Physician*. 2007; 53 (10): 1663-5.
 92. Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, Koren G. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2007; 53 (7): 1153-5.

93. Garcia-Bournissen F, Asrar F, Verjee Z, Karaskov T, Koren G. Contamination of Hair With 3,4-Methylene Dioxymethamphetamine (Ecstasy) in 2 Young Girls From a "Meth Lab". *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 Mar;47(2):186-8
94. Sutandar M, Garcia-Bournissen F, Koren G. Hypothyroidism in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29 (4): 354-6.
95. Staroselsky A, Garcia-Bournissen F, Koren G. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on the Use of Gastrointestinal Medication in Pregnancy. *Gastroenterology* 2007; 132 (2): 824-825. Correspondence
96. Garcia-Bournissen F, Rokach B, Karaskov T, Gareri J, Koren G. "Detection of stimulant drugs of abuse in maternal and neonatal hair". *Forensic Science, Medicine, and Pathology* 2007; 3 (2): 115 – 118.
97. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin((R))) use during pregnancy-Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol*. 2007 23 (4): 611-613.
98. Garcia-Bournissen F, Shrim A, Koren G. "Exposure to sibutramine during pregnancy". *Canadian Family Physician* 2007. 53: 229-230.
99. Garcia-Bournissen F, Rokach B, Karaskov T, Koren G. Cocaine detection in maternal and neonatal hair: implications to fetal toxicology. *Ther Drug Monit*. 2007; 29 (1): 71-6.
100. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pharmaceutical agents and pregnancy in urology practice. *Urol Clin North Am*. 2007; 34 (1): 27-33.
101. Finkelstein Y, Rezvani M, Garcia-Bournissen F, Nurmohamed L, Koren G. Inactive pharmaceutical ingredients: implications for pregnancy. *Can J Clin Pharmacol*. 2007; 14 (1): e17-28.
102. Garcia-Bournissen F, Rokach B, Karaskov T, Koren G. "Methamphetamine detection in maternal and neonatal hair: implications for fetal safety". *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2007; 92 (5): F351-F355.
103. Garcia-Bournissen F, Moghrabi A, Krajinovic M. "Therapeutic responses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and haplotypes of gamma glutamyl hydrolase (GGH) gene". *Leukemia Research* 2007, 31 (7): 1023-1025
104. Garcia-Bournissen F, Boragina M, Ito S. "Cytokine storm and an anti-CD28 monoclonal antibody". *N Engl J Med*. 2006; 355 (24): 2593. Correspondence
105. Shrim A., Boskovic R., Maltepe C., Navios Y., Garcia-Bournissen F., Koren G. "Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester". *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2006; 26 (8): 749 – 751.
106. Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Rezvani M, Koren G. "Exposure to alcohol-containing medications during pregnancy". *Canadian Family Physician* 2006. 52: 1067-8.
107. Garcia-Bournissen F, Shrim A, Koren G. "Safety of gadolinium during pregnancy". *Canadian Family Physician* 2006. 52: 309-10.
108. Krajinovic M., Robaey P., Chiasson S., Lemieux-Blanchard E., Rouillard M., Primeau M., Garcia-Bournissen F., Moghrabi A. "Polymorphism of genes controlling homocysteine levels and IQ score following the treatment for childhood ALL". *Pharmacogenomics* 2005; 6 (3): 293-302.
109. Garcia Bournissen F; Feig D; Koren G. "Maternal-Fetal Transport of Hypoglycemic Drugs". *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42 (4): 303-13.

110. Arrosagaray GA, Vattuone S, Diez RA, García Bournissen F, Palacios MF, Narbaitz M, Larripa I, Bengió R, Tezanos Pinto M. "Síndrome mielodisplásico: evaluación de la proteína p53 como factor pronóstico / Myelodysplastic syndrome: evaluation of p53 prognostic factor". Bol. Acad. Nac. Med. B.Aires 1998; 76 (2): 325-36.
111. Garcia Bournissen F, Colmenero F, Corazza SB, Ubieta CN, Diez RA. "Apoptosis, Cancer and Antineoplastic Treatments". South-American Journal of Cancer 1997; 1 (3): 159-167.

CAPÍTULOS EN LIBROS

112. Altcheh J, Moscatelli G, Garcia-Bournissen F. Chagas Disease (*Trypanosoma cruzi*). In "Congenital and Perinatal Infections". Editors Read JS & Schleiss MR. Oxford Medicine Online 2017.
113. Garcia-Bournissen F, González N, Rocco D, Altcheh J. "Neglected Diseases: Drug Development for Chagas Disease as an Example". In "Optimizing Treatment for Children in the Developing World". Editors Stuart MacLeod, Suzanne Hill, Gideon Koren and Anders Rane. Adis 2015
114. Garcia-Bournissen F, González N, Rocco D, Altcheh J. "Neglected Diseases: Drug Development for Chagas Disease as an Example". In Optimizing Treatment for Children in the Developing World. Editors Stuart MacLeod, Suzanne Hill, Gideon Koren and Anders Rane. Adis 2015
115. Gedeon C, Garcia Bournissen F, and Koren G. "Development of Therapeutic Agents: The Maternal-Fetal Perspective". In "Development of Therapeutic Agents Handbook". Editor Shayne Cox Gad. Wiley, 2011.
116. Garcia-Bournissen F, Shrim A, Koren G. "Safety of gadolinium during pregnancy". In "Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding: The Evidence-Based, A to Z Clinician's Pocket Guide". Editor Dr. Koren G. McGraw-Hill Professional, 2007.
117. Koren G, Feig D, Kozer E, Gutzin S, Boskovic R, Garcia-Bournissen F. "Pharmacotherapy for Diabetes in Pregnancy: Critical Review of Fetal Safety". In "The Diabetes in Pregnancy Dilemma", Chapter 4 (pgs. 47-67). Editor Dr. Oded Langer. University Press of America. 2006.
118. Diez RA, García Bournissen F. "Vacunas contra el HIV" (Vaccines Against HIV). In the book "Sida y Enfermedades Asociadas, 2ª Edición" ("AIDS and Associated Diseases, 2nd Edition"), Chapter 39 (Pgs. 719-740). Editor Dr. J. A. Benetucci. Ed. Lopez Libreros. 2000.
119. Diez RA, García Bournissen F. "Vacunas específicas para HIV" (Vaccines Against HIV). In the book "Sida y Enfermedades Asociadas" ("AIDS and Associated Diseases"), Chapter 31 (Pgs. 511-522). Editor Dr. J. A. Benetucci. Ed. Lopez Libreros. 1997.

PRESENTACIONES

1. "La dosis en Pediatría" ("dosing in pediatrics"). XXXI Congreso Uruguay de Pediatría. (Montevideo, Uruguay). October 2017
2. "Uso de psicofármacos: entre la evidencia y la práctica" (use of psychopharmacology: between evidence and practise). XXXI Congreso Uruguay de Pediatría. (Montevideo, Uruguay). October 2017

3. "Estrategias para avanzar en investigación en farmacología pediátrica" (Strategies to advance in pediatric pharmacology research). XXXI Congreso Uruguay de Pediatría. (Montevideo, Uruguay). October 2017
4. "Farmacocinética medicamentosa en leche materna" (pharmacokinetics in breast milk). 38° Congreso Argentino de Pediatría (CONARPE), Córdoba (Argentina) september 2017.
5. "Investigación en farmacología pediátrica" (Research in pediatric pharmacology). 19° Encuentro Nacional de Investigación Pediátrica y 3° Jornadas de Becarios de la Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires (Argentina), July 2017
6. "Early treatment of chagas disease prevents congenital transmission". Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, Ballering G, González N, Altcheh J. 35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Madrid, 23-27 de mayo de 2017.
7. "Chagas" disease biomarkers of therapeutic response in infants and children treated with benznidazole, a proteomic approach". Ruiz-Lancheros E, Chatelain E, Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, Ndao M, Altcheh J. 35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Madrid, 23-27 de mayo de 2017.
8. Garcia Bournissen, F. Terapéutica en Pediatría: Una mirada desde la farmacología clínica. Congreso de Pediatría de Uruguay, Montevideo, Uruguay. 08/09/2015
9. Garcia Bournissen, F. Medicamentos y lactancia: introducción a la evaluación de riesgo. Congreso de Pediatría de Uruguay, Montevideo, Uruguay. 08/09/2015
10. Garcia Bournissen, F. Drug development for neglected tropical diseases. 15 Congress of the European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDPPP), Belgrade, Serbia. June 2015
11. Garcia Bournissen, F. Developing pediatric drugs for neglected diseases. 15 Congress of the European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDPPP), Belgrade, Serbia. June 2015
12. Moscatelli G, Garcia Bournissen F, Moroni S, Altcheh J. Prevención de la transmisión congénita a través del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en mujeres en edad fértil. Congreso argentino de infectología pediátrica. Córdoba 2014
13. Moscatelli G, Bisio M, Ballering G, Moroni S, González N, Garcia Bournissen F, Altcheh J. PCR cuantitativa en tiempo real para detección de T cruzi: validación clínica como marcador pronóstico de eficacia terapéutica en enfermedad de Chagas pediátrica. Córdoba 2014
14. Altcheh J, Garcia Bournissen F. Population-pharmacokinetics of benznidazole in children and adults with Chagas disease, Jaime Altcheh, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. ASTMH 2013. Washington DC, United States
15. Garcia Bournissen F. Disertante, Mesa Redonda "Lactancia Materna. Distintas miradas. Presencia de tóxicos y anticuerpos en la leche materna". Congreso Nacional de Pediatría. Mar del Plata. Septiembre 2013
16. Gulin JE, Eagleson MA, Solana ME, Sackmann C, Altcheh J, Garcia Bournissen F. Terapia combinatoria con benznidazol en un modelo de infección agudo con T cruzi. Reunión Anual Sociedad Argentina de Parasitología. Rosario 2013
17. Gutson K, Regatry N, Garcia Bournissen F, Salamanca G, Gentile A, Umido V. Evaluación de la correlación entre exposición a tóxicos y trastornos del desarrollo. Estudio exploratorio transversal en niños menores de 3ª. Encuentro Nacional de Investigación Pediátrica. Jujuy 2013.

18. Garcia Bournissen, F. Medicamentos y lactancia: Mitos y verdades (“Medications and lactation: Myths and truths”). Course director and presenter. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de La Pampa, Santa Rosa, La Pampa, Argentina. September 1st, 2012.
19. Tártara A, Moroni S, Garcia Bournissen F, Moscatelli G, Gamio S, Altcheh J. Ocular toxocariasis: A retrospective analysis of a large pediatric cohort in Argentina. World Congress of Paediatric Ophthalmology and Strabismus 2012. Milan. Italy
20. Garcia Bournissen, F. Curso de Medicamentos y lactancia (“Medications and lactation”). Course director and presenter. Circulo de Farmacéuticos de Santa Fe, Ciudad de Santa Fe, Santa Fe, Argentina. August 14th 2012
21. Garcia Bournissen F. From neonates to adolescents: Developmental physiology and paediatric pharmacokinetics and pharmacodynamics, toxicology. PEDIATRIC MEDICINES - CHALLENGES AND OPPORTUNITIES Seminar. Sinduspharma Brasil. San Pablo, Brasil. June 21st 2012
22. Garcia Bournissen F. Ethical considerations in clinical trials. PEDIATRIC MEDICINES - CHALLENGES AND OPPORTUNITIES Seminar. Sinduspharma Brasil. San Pablo, Brasil. June 21st 2012
23. Moroni S, Garcia Bournissen F, Moscatelli G, Ballering G, Marson E, Mastroantonio Garrido G, Altcheh J. Estudio de la transferencia del benznidazol a la leche materna (“Study of benznidazole transference into breastmilk”). 14 Encuentro Nacional de Investigacion Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. July 6-7th 2012, San Juan, Argentina.
24. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Giglio N, Koren G, Marson E, Mastrantonio G, Garcia Bournissen F. Effectiveness of benznidazole in pediatric Chagas disease in spite of lower plasma concentrations than adults. A population pharmacokinetics study. 30th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece, May 2012
25. Garcia Bournissen F, Altcheh J. Benznidazol para la enfermedad de Chagas – Niños. Actualizacion POP PK. Plataforma de Investigacion Clínica en enfermedad de Chagas- DNDi. Noviembre 2011.
26. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Freilij H, Mastrantonio G, Marson E, Garcia-Bournissen F. Medicamentos para la enfermedad de Chagas Pediátrica. IX Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Noviembre 2011. Revista Médica de Rosario 77 (Supl) 2011, pg S36.
27. Introducción a la Farmacología Clínica Pediátrica. Facundo García-Bournissen. Presentador. Primera Jornada Latinoamericana de Investigación Farmacológica en Pediatría. Organizada por la Sociedad Argentina de Pediatría y la Union Internacional de Farmacólogos (IUPHAR). 29 de Octubre 2011.
28. Jaime Altcheh, (Argentina), Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Freilij H, Garcia-Bournissen F. Population pharmacokinetics study of benznidazole in children with Chagas disease. Worldpharma 2010, Copenhagen (Denmark), July 2010.
29. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni, F Garcia-Bournissen, H Freilij. Adverse events of benznidazole in children with Chagas disease - a cohort study. Worldpharma 2010, Copenhagen (Denmark), July 2010.
30. Facundo Garcia-Bournissen, (Canada), J Altcheh, A Panchaud, S Ito. Estimation of transfer of nifurtimox, for Chagas disease, into breastmilk. Population pharmacokinetics and simulation analysis. Worldpharma 2010, Copenhagen (Denmark), July 2010.

31. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Giglio N, Koren G, Freilij H, García - Bournissen F. Population pharmacokinetics study of benznidazole in children with Chagas disease. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
32. Garcia – Bournissen F, Altcheh J, Panchaud A, Ito S. Is nifurtimox compatible with breastfeeding? Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
33. Hutson JR, Lubetsky A, Walfisch A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Placental transport and metabolism of 6-mercaptopurine. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
34. Gill SK, Garcia-Bournissen F, Koren G. Systemic bioavailability, pharmacokinetics and metabolism of the doxylamine-pyridoxine delayed release combination (Diclectin®). Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
35. Klieger- Grossmann C, Garcia – Bournissen F, Luo V, Sermer M, Chitayat D, Laskin C, Koren. Prenatal exposure to Mycophenolate Mofetil – report of three cases and review of the literature. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
36. Moller M, Garcia-Bournissen F, Karaskov T, Koren G. Examining the health and hair test results for drugs of abuse among a cohort of children found in drug producing homes. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
37. Glatstein M, Ahmad A, Garcia–Bournissen F, Vala S, Koren G, Scolnik D. Accidental clonidine ingestion in an infant; case report. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
38. Sakaguchi S, Garcia-Bournissen F, Kim R, Schwarz UI, Nathan PC, Ito S. Prolonged neutropenia after irinotecan-based chemotherapy in a patient with Rhabdomyosarcoma: polymorphisms in UGT1A1 and SLCO1B1. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
39. Altcheh J; Moscatelli G; Moroni S; Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse events of benznidazole in children with Chagas Disease - a cohort study. Abstract. 2010 Annual Meeting, Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Toronto, June 2010
40. Finkelstein Y, Garcia-Bournissen F, Soon G, George M, Cosentino L, Acuna P, Pope E, Ito S, Shear N, Koren G, Shannon MW. Life-Threatening Adverse Drug Reactions in Children. Pediatric Academic Societies Meeting, Vancouver, Canada. May 2010
41. Nurmohamed L, Garcia-Bournissen F, Buono RJ, Glatstein M, Shannon MW, Finkelstein Y. Predisposition to Epilepsy – Does the ABCB1 Gene Play a Role? Pediatric Academic Societies Meeting, Vancouver, Canada. May 2010
42. Finkelstein Y, Garcia Bournissen F, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children: a meta-analysis. American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics meeting, Atlanta 2010. Awarded the Presidential Trainee Award.
43. Yazdani-Brojeni P, Taguchi N, Garcia-Bournissen F, Moretti M, Verjee Z, Koren G, Ito S. Determination of quetiapine in human breast milk. American Society of Clinical Pharmacology

- and Therapeutics meeting, Atlanta 2010. Awarded the Presidential Trainee Award.
44. Garcia-Bournissen F. "Clinical Pharmacology of the Treatment of Chagas Disease". Meeting "Chagas disease, pediatric aspects, 100 years after its discovery" (Jornadas "Enfermedad de Chagas, aspectos pediátricos a 100 años de su descubrimiento"). Children Hospital "R Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina. October 30th, 2009.
 45. Garcia-Bournissen F. "Nifurtimox and Benznidazole. Overview of Pharmacokinetics of Two Old Drugs". Drug for Neglected Diseases Initiative (DNDi) Technical Meeting of the Chagas Disease Clinical Research Platform. Rio de Janeiro, Brazil. August 30th – September 2nd, 2009.
 46. Garcia-Bournissen F*, Panchaud A.*, Csajka C., Kristensen J. H., Taddio A., Illet K. F., Begg E. J, Ito S. "Prediction of infant drug exposure through breastfeeding; population PK modeling and simulation of fluoxetine". American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics meeting. Washinton DC, May 2009
 47. Glatstein M., Garcia-Bournissen F., Scolnik D., Koren G., Finkelstein "Non-accidental sulphonylureas ingestion in a toddler: case report and review of the literature". American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics meeting. Washinton DC, May 2009
 48. Garcia-Bournissen F., Nesterenko M., Karaskov T." Environmental exposure to cocaine in Canadian children". American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics meeting. Washinton DC, May 2009
 49. Lee CWY, Ratnapalan S, ThompsonM, Nathan P, Closs J, French A, Punnett A, Garcia-Bournissen F, Ito S, Koren G. Unusual reactions to 5-HT3 receptor antagonists in a child with rhabdomyosarcoma. Experimental Biology 2009. New Orleans, USA 2009
 50. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, Staroselsky A, Avner M, Asrar F, Berkovitch M, Straface G, Koren G, De Santis M. Fetal exposure to isotretinoin-An international problem. IUPHAR CPT 2008. Quebec, Canada 2008.
 51. Garcia-Bournissen F. Studies of Pediatric Pharmacology in Argentina. IUPHAR CPT 2008, "The Toronto Satellite in Pediatric Pharmacology". Toronto, Canada 2008.
 52. Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Medications for restless legs syndrome in pregnancy. The 48th annual meeting of the Teratology Society. Monterrey, USA 2008.
 53. Finkelstein Y, Schechter T, Garcia Bournissen F, Nurmohamed L, Koren G. Is Morphine Administration Associated with an Increased Risk for Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease: Preliminary Results. Pediatric Academic Societies Meeting, Toronto 2007.
 54. Garcia-Bournissen F, Asrar F, Verjee Z, Karaskov T, Koren G. External contamination of hair with mdma (ecstasy) determined by hair analysis in two young girls from a "meth lab". Fourth Canadian Therapeutics Congress, Halifax 2007.
 55. Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, MorettiM, Koren G. "The effect of MDR1 polymorphism C3435T on the response to anti-epileptic drugs: a metaanalysis". Fourth Canadian Therapeutics Congress, Halifax 2007.
 56. Finkelstein Y, Schechter T, Garcia-Bournissen F, Kirby M, Nurmohamed L, Juurlink DN, Blanchette V, Koren G. "Morphine and acute chest syndrome in children with sickle cell disease: a case-crossover study". Fourth Canadian Therapeutics Congress, Halifax 2007.
 57. Garcia-Bournissen F., B. Rokach, T. Karaskov, G. Koren. "Cocaine detection in maternal and neonatal hair". Canadian Society for Clinical Pharmacology Annual Meeting, Toronto 2006.
 58. Garcia-Bournissen F., B. Rokach, G. Koren. "Methamphetamine detection in maternal and

- neonatal hair". American Society for Clinical Pharmacology meeting, Baltimore 2006. Awarded the Presidential Trainee Award.
59. Garcia Bournissen F. "Immunosuppressors in pregnancy". Presenter, Motherisk Rounds, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children. Toronto, Canada. September 2nd, 2005.
 60. M. Krajinovic, M. Primeau, S. Chiasson, I. Costea, Garcia Bournissen F., A. Moghrabi, P. Robaey, D. Labuda, D. Sinnett. "Genetic polymorphisms in predicting disease outcome". 5eme Journées Génétiques, "La génétique humaine au Québec". May 17-18, 2004.
 61. García Bournissen F. "Acuerdos y Controversias en Vacunas Contra el HIV" (Agreements and Disagreements in Vaccines Against HIV). Presenter, VI Interdisciplinary Meeting of HIV/AIDS in Avellaneda. November, 2000.
 62. Vattuone S. A., García Bournissen F.; Arrosagaray G.; Diez R.A. "Detección por PCR de mutaciones en los genes supresores de tumor P53 e IRF-1 en pacientes con síndromes mielodisplásicos" (PCR detection of mutations in tumor suppressor genes P53 and IRF-1 in patients with myelodysplastic syndromes). Anales de la Fundación Alberto J Roemmers, Vol XII, pg 485. 1999.
 63. Garcia Bournissen F. "Inmunología 1" (Immunology 1). Lecture, 5th Annual Course, Pediatric Dermatology in Clinical Pediatrics. Hospital de Niños R. Gutiérrez". Presenter. August 19th, 1998. Buenos Aires, Argentina.
 64. Garcia Bournissen F. "Linfocitos no T no B: Ontogenia. Características estructurales y funcionales. Linfocitos T TCR-1 positivos" (Lymphocytes not T not B: Ontogeny, Structural and Functional Characteristics. T Lymphocytes TCR-1 Positive). 4th Module: Immunology, Specialist Course in Gynaecological and Reproductive Endocrinology. Presenter. October 30th, 1997. Buenos Aires, Argentina.
 65. Garcia Bournissen F.; S. A. Vattuone; G. Arrosagaray; R. A. Diez; M. de Tezanos Pinto. "Análisis del gen IRF-1 en Síndromes Mielodisplásicos por PCR" (PCR-SSCP Analysis of IRF-1 gene in myelodysplastic syndromes). Poster and Oral Presentation, Annual Meeting of Argentine Society of Clinical Research (SAIC), 1995. Mar del Plata, Bs. As., Argentina.