

ESQUEMA SECUENCIAL CON MOXIFLOXACINA DE PRIMERA LÍNEA EN EL TRATAMIENTO DEL *HELICOBACTER PYLORI* : ESTUDIO PILOTO

Autores

JENNIFER FORERO PEDRAZA., MD.

forero.jennifer@urosario.edu.co

FERNANDO SIERRA ARANGO., MD, MSc (Epid), FAGC

Asesor temático

CARLOS ARBELAEZ ARIZA., MD, MSc (Farm)

Asesor Epidemiológico

CARLOS TRILLOS PEÑA., MD, MSc

Especialización Epidemiología, Facultad de Medicina
Universidad del Rosario, Universidad CES

ENTIDADES PARTICIPANTES

- Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, sección Gastroenterología.
- Novamed S.A. (Patrocinador)
- Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
- Universidad CES



Infección por *Helicobacter pylori*

- Entre las infecciones más comunes en el mundo.
- Prevalencia 80% en países en vía de desarrollo y 20 a 30% en U.S.
- Ciertas subpoblaciones tienen mas alta prevalencia
- Asociado con importantes patologías del tracto gastrointestinal



IMPACTO

- *H. pylori* es reconocido como agente causal en:
 - Úlcera Péptica (G/D) (10 DE CADA 100)
 - Linfoma tipo Malt (1 DE CADA 100.000)
 - Gastritis
- *H. pylori* es asociado:
 - Cáncer Gástrico (1 DE CADA 100)
- Colombia: Cáncer gástrico primera causa de muerte oncológica en el país - 4. 500 / muertes / año.

Reto mundial: Necesidad de establecer tratamiento ideal para *H. pylori*

E
x
i
g
e
n
c
i
a
s



- Erradicación >95% (Grado A)
 - Bien tolerado (mínimos y transitorios efectos secundarios)
- Adecuada adherencia terapéutica
 - Secuencial Racional

Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report

P Malfertheiner, F Megraud, C O'Morain, F Bazzoli, E El-Omar, D Graham, R Hunt, T Rokkas, N Vakil, E J Kuipers, The European Helicobacter Study Group (EHS) *Gut* 2007;56:772-81

TRATAMIENTOS PRIMERA LINEA

Según resistencia
antibiótica

Claritromicina <15-20% and Metronidazol <40%

IBP + CLARITROMICINA500 + TINIDAZOL500 (b.d.) x 7 -10 días

Claritromicina <15-20% and Metronidazol >40%

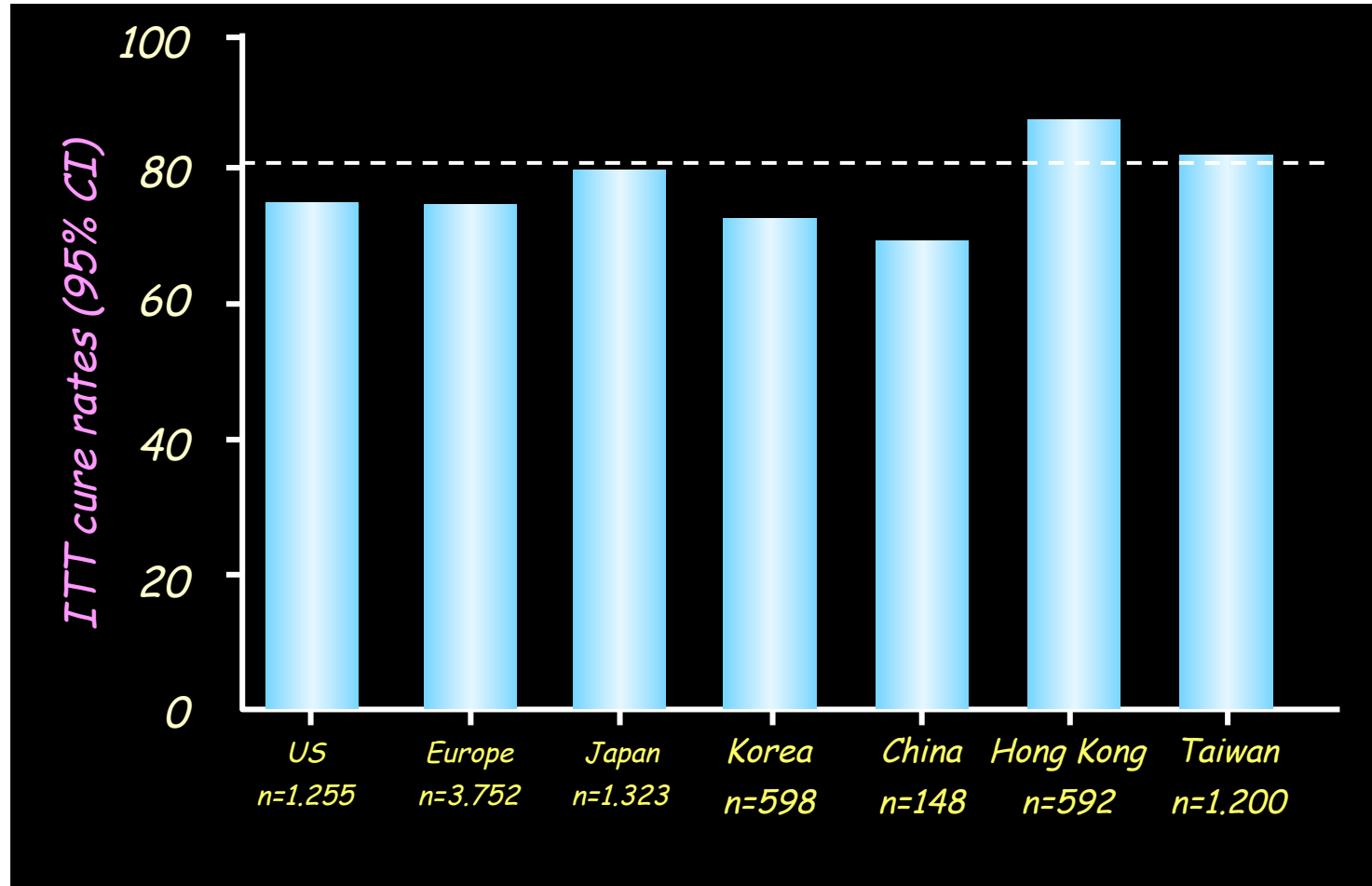
IBP + CLARITROMICINA500 + AMOXICILINA1000 (b.d.) x 7 días -10 días

Claritromicina > 15-20% or Metronidazol >40%

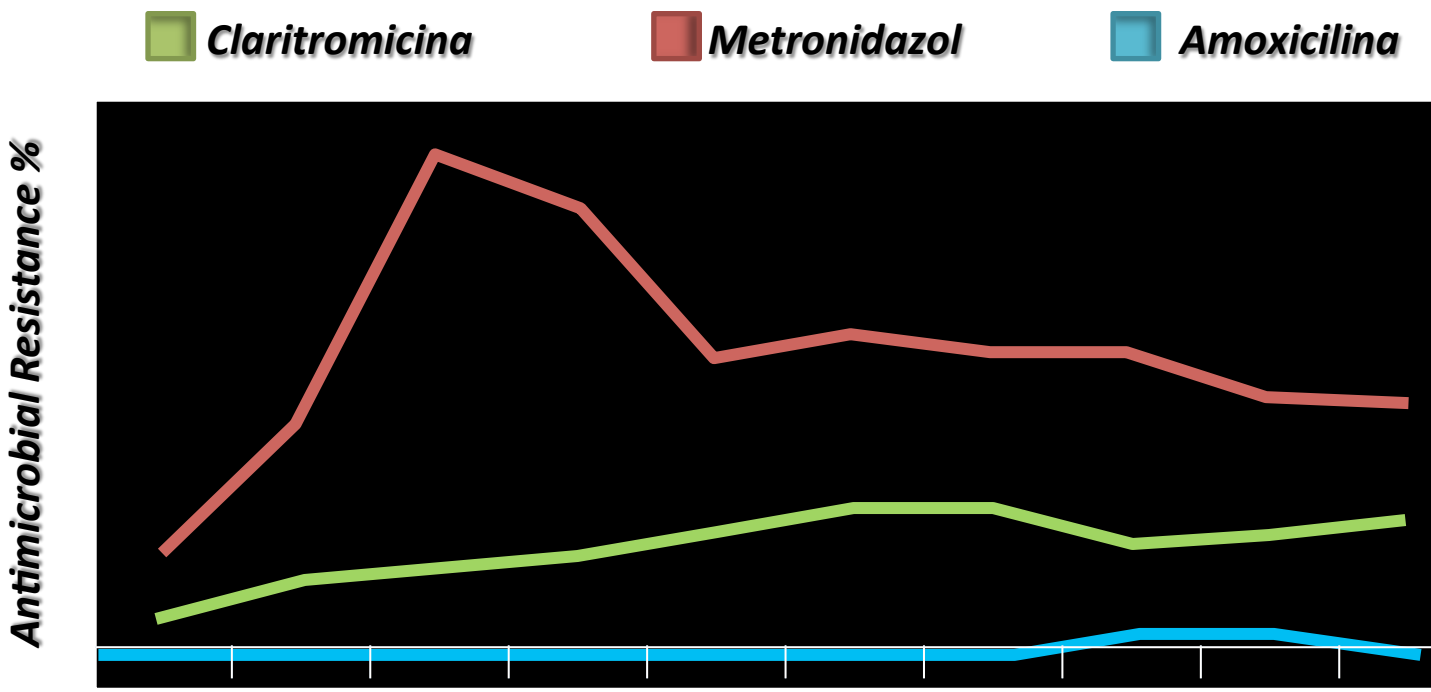
Triple Terapia x 14 días o Cuadruple Terapia con bismuto x 7 días

(Secuencial x 10 días)

RESPUESTA TTO ERRADICACION TRIPLE TERAPIA ESTANDAR



Resistencia Antibióticos: crece en algunas áreas exponencialmente



Colombia:

- **Resistencia a Claritromicina ha aumentado (63%)!!**
- **Resistencia a Metronidazol (97,3%)**
- **Amoxicilina a permanecido estable (10%)**

Meyer et al. Ann Intem Med 2002; Duck WM et al. Emerg Infect Dis 2004.

QUE ES UNA TERAPIA SECUENCIAL?

- Duración: 10 días

Días

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

IBP/Bid



Amoxa 1g Bid



Clar 500g Bid



*Mtz/ Tin 500g
Bid*



Rta:

ITT: 84.2 (95% CI= 77% - 90%)

PP: 90.7 (95% CI= 84% - 95%)

ITT: Análisis por intención de tratar . PP: Análisis por protocolo

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-64.

NUEVOS ANTIBIOTICOS Y ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

J
U
S
T
I
F
I
C
A
C
I
O
N

Regímenes con Fluoroquinolonas ¿Por Qué?

Alternativa frente a otros antibióticos *H.pylori* resistentes

Bien toleradas

Baja frecuencia interacciones y baja resistencia

Ausencia de efectos secundarios serios

Esquema secuencial con Moxifloxacin

Proponer una alternativa terapéutica, que puede ser una efectiva y tolerable opción terapéutica de primera línea secuencial basada en moxifloxacin , bajo condiciones de práctica clínica real.

TERAPIA SECUENCIAL

- *Duración: 10 días*

Días

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

IBP/Bid



Amoxa 1g Bid



Moxi 400g Bid



Tin 500g Bid



MÉTODO DIAGNÓSTICO

Método Indirecto	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Ventajas	Requisitos/ desventajas	Utilidad
Prueba de antígenos en heces	90-100	90-100	No invasivo, simple	No se recomienda su empleo antes de haber transcurrido al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento antibiótico.	Método fiable para: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de infección en pacientes no tratados • Prueba confirmatoria de erradicación

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

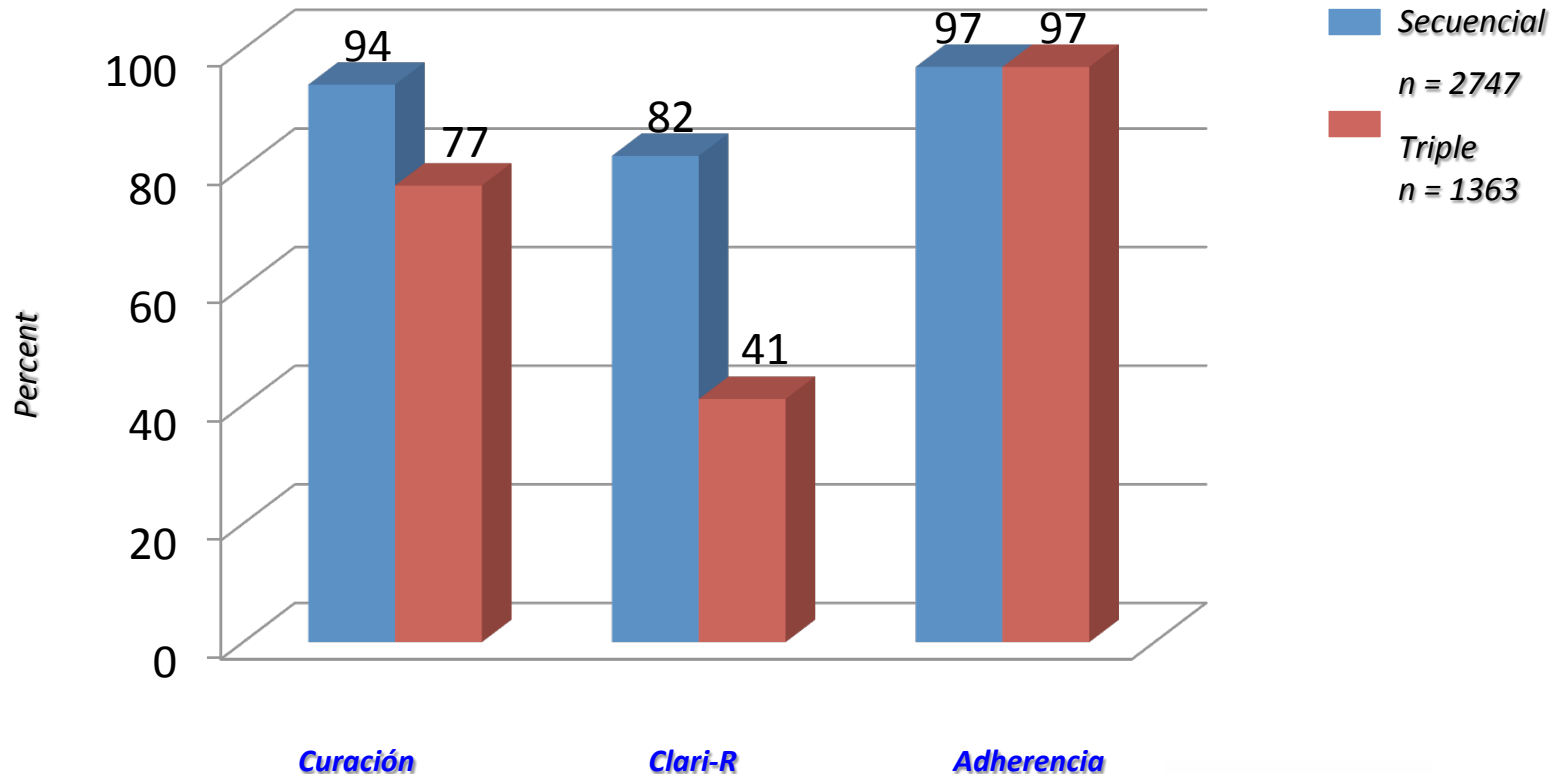
- ¿Cuál es la efectividad, tolerabilidad y adherencia terapéutica de un esquema secuencial con moxifloxacina de primera línea para el tratamiento del *H. Pylori*, en pacientes adultos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Sección de Gastroenterología?

MARCO TEÓRICO

Meta-análisis de Terapia Triple estándar vs. Terapia Secuencial para *H. pylori*

- 10 RCTs

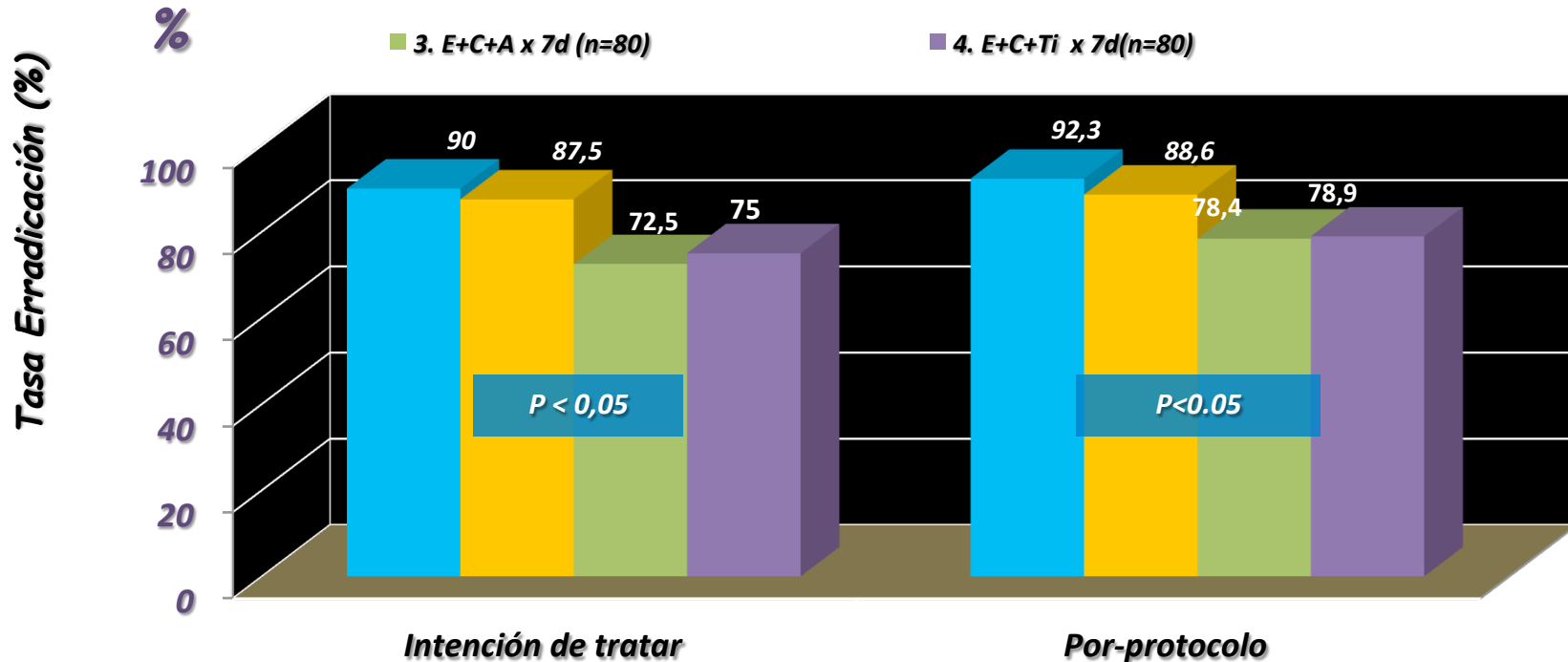
Jafri et al., 2008



Terapia Triple Moxifloxacina vs Triple Terapia Estándar

Nista et, al. 2005 (Italia)

78,4



TERAPIA TRIPLE CON MOXIFLOXACINA

1-Moxifloxacina (400 mg Día) + Esomeprazol (20mg Bid)+ Tinidazol (500 mg Bid) por 7 días

2- Moxifloxacina (400 mg Día) + Esomeprazol (20mg Bid) + Amoxicillin (1 g Bid) por 7días

TERAPIA TRIPLE ESTANDAR

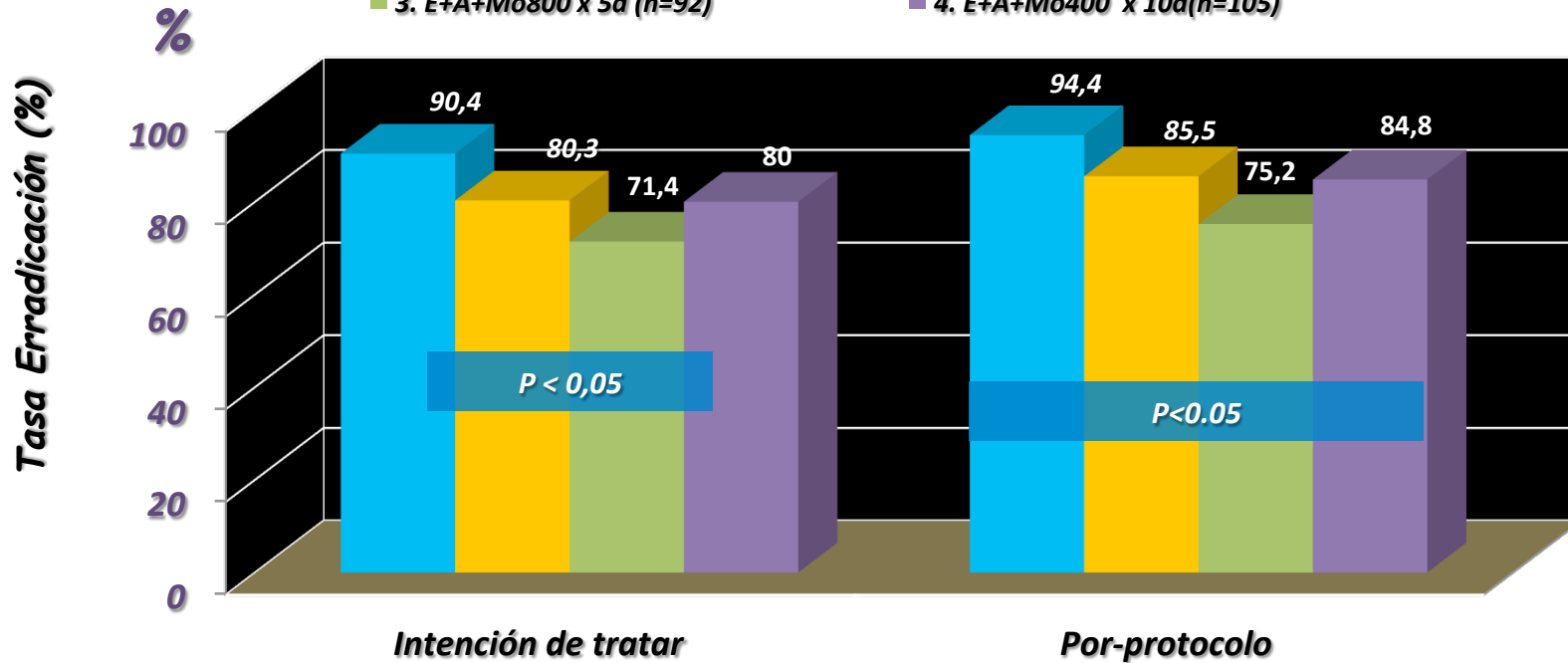
3-Esomeprazol (20mg Bid) + amoxicillin (1 g Bid) + claritromicina (500 mg Bid) por 7 días

4-Esomeprazol (20mg Bid) + amoxicillin (1 g Bid) + Tinidazol (500 mg Bid) por 7 días

Terapias Triple con Moxifloxacina

Sacco et, al. 2009 (Italia)

- 1. E+A+Mo800 x 10d (n=94)
- 2. E+A+Mo800 x 7d (n=102)
- 3. E+A+Mo800 x 5d (n=92)
- 4. E+A+Mo400 x 10d(n=105)



Terapia triple con moxifloxacina

1-Esomeprazol (20mg Bid) + amoxicillin (1 g Bid) + moxifloxacina (400 mg Bid) por 10 días, PP: 94.4 (95% IC= 89.6 % -99.2 %)!!

2-Esomeprazol (20mg Bid) + amoxicillin (1 g Bid) + moxifloxacina (400 mg Bid) por 7 días, PP: 85.57 (95% IC= 77.5%-91.4%)

3-Esomeprazol (20mg Bid) + amoxicillin (1 g Bid) + moxifloxacina (400 mg Bid) por 5 días, PP: 75.2 (95% IC= 66.4-84.0%)

4-Esomeprazol (20mg Bid) + amoxicillin (1 g Bid) + moxifloxacina (400 mg QD) por 10 días, PP: 84.8 (95% IC= 77.7 % -91.9%)

MARCO TEÓRICO

- Razones falla terapéutica: baja adherencia, resistencia a los antibióticos, principalmente, claritromicina y metronidazol, variabilidad genética y polimorfismo de CYP 2C19.
- Resistencia primaria de *H. pylori* a fluoroquinolonas ha sido reportada menor que a claritromicina.
- La terapia triple levofloxacino ha sido reportada como opción alternativa, para cepas *H. pylori* resistentes a metronidazol y claritromicina
- Literatura actual indica: Esquemas basados en Moxifloxacina son eficaces, son alternativa a las terapias triples estándar de primera línea de tratamiento.
- Las dosis y duración del tratamiento no se han estandarizado

Antos D, et al. *Helicobacter* 2006, 11:39-45

Taş A, et al. *Helicobacter* 2011;16 :52-4

PROPOSITO

- Obtener información que permita proponer un esquema terapéutico de primera línea alternativo para el manejo del *H. pylori*. Logrando una tasa de erradicación de al menos el 90-95%, adherencia superior al 90% y con mínimos efectos secundarios. Tratando así de optimizar la efectividad del tratamiento en relación a esquemas convencionales, brindando una mayor tolerabilidad y mejores tasas de adherencia.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Cuantificar los efectividad, tolerabilidad y adherencia terapéutica de un esquema secuencial usando Moxifloxacina, Esomeprazol, Tinidazol y Amoxicilina como tratamiento de primera línea en adultos con *H. Pylori* del Hospital Universitario FSFB sección Gastroenterología, del 1 de junio de 2013 a 30 de abril 2014, para mejorar la efectividad de los tratamientos actuales, el perfil de efectos secundarios y con una mayor tasa de adherencia.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes que recibirán el esquema secuencial con moxifloxacina para erradicación individual de *H. pylori*.
- Calcular la efectividad por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP) del esquema propuesto.
- Calcular la frecuencia con la cual se presentarán efectos secundarios en los pacientes que recibirán el esquema terapéutico.
- Calcular la frecuencia de adherencia que presentan los pacientes al esquema terapéutico.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de intervención, prospectivo no controlado, abierto y único centro.

POBLACIÓN

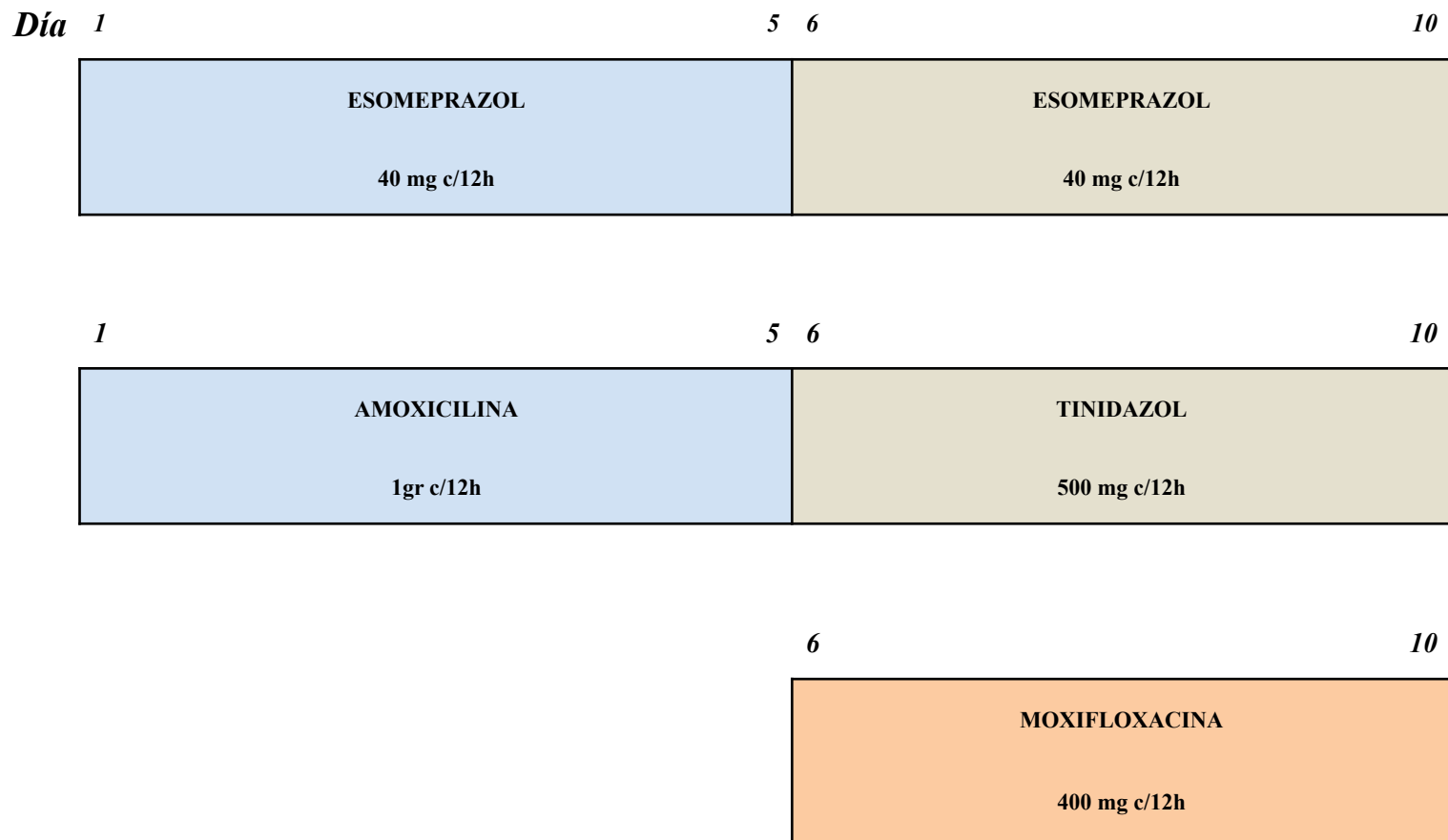
- Grupo pacientes adultos con infección por *H. pylori*.
- Sección de Gastroenterología de la FSFB, Bogotá (Colombia), en un período comprendido entre el 1º de junio a 30 de abril del 2014.

MUESTRA

- Fueron elegibles los pacientes que cumplieron los criterios de selección de manera consecutiva, y hasta alcanzar una muestra de 42 pacientes.

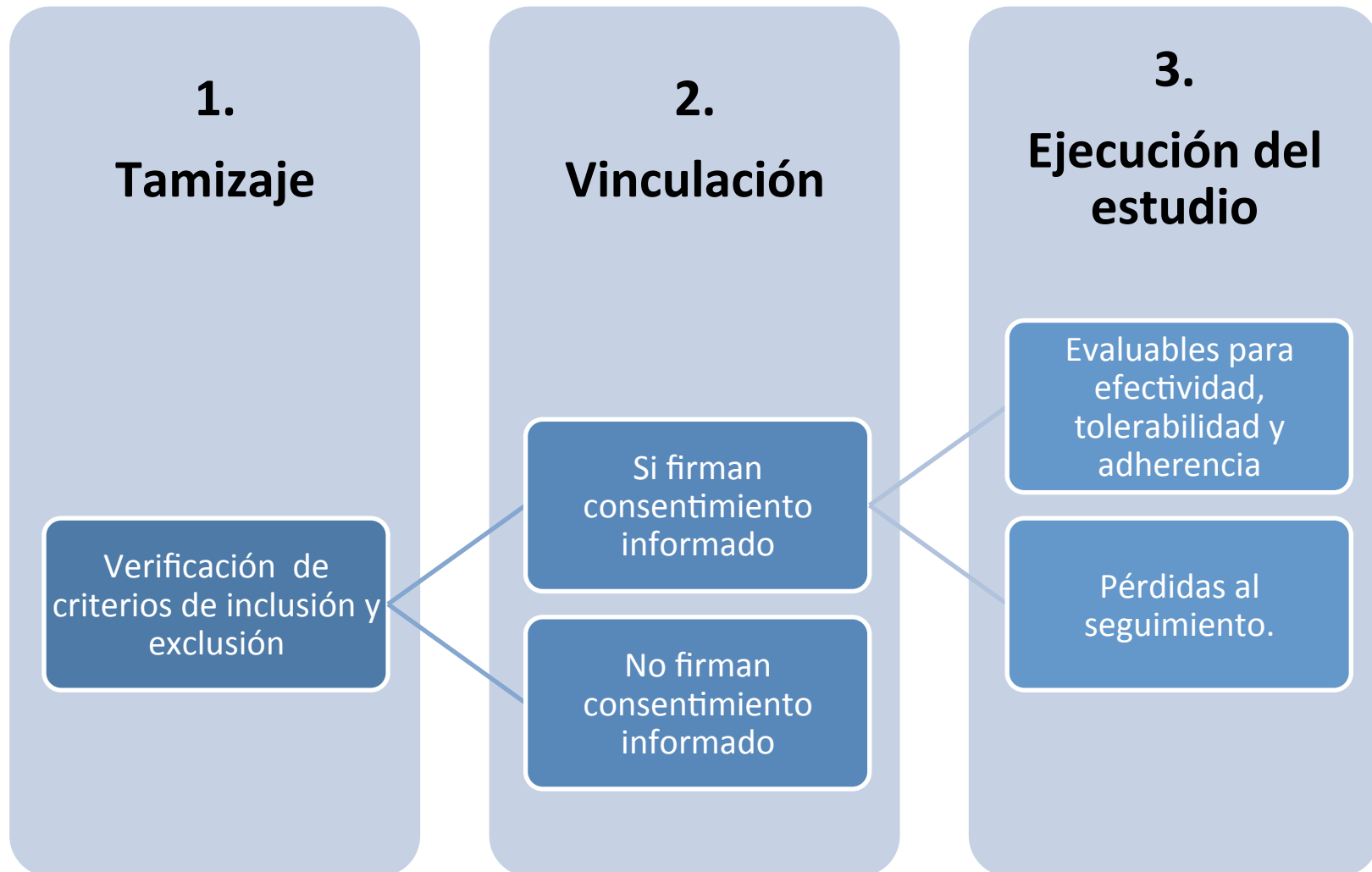
METODOLOGÍA

ESQUEMA SECUENCIAL MODIFICADO



METODOLOGÍA

FASES



METODOLOGÍA

SECUENCIA TEMPORAL PROTOCOLO

	Tamizaje	Vinculación	Llamada telefónica Visita 1 (Día 0 – Inicio)	Llamada telefónica Visita 2 (Semana 1)	Llamada telefónica Visita 3 (Semana 2)	Llamada telefónica Visita 4 (Semana 10)
1°. Verificación de criterios de inclusión y exclusión	X					
2°. Firma del Consentimiento informado		X				
3°. Recolección de características demográficas			X			
4°. Anamnesis y examen físico			X			X
5°. Verificación adherencia terapéutica (<u>Llamadas telefónicas, conteo de dosis omitidas</u>)				X	X	
6°. Verificación de efectos secundarios				X	X	
7°. Verificación de efectividad terapéutica						X

METODOLOGÍA

- **Hipótesis**

- **Nula (Ho) :**

Efectividad del tratamiento es $< 95\%$.

- **Alterna (Ha):**

Efectividad del tratamiento es $\geq 95\%$.

- **Conceptual:**

- Un esquema basado en moxifloxacina para la erradicación del H. Pylori constituye en una alternativa eficaz para la erradicación de la bacteria cuando la sensibilidad frente a otros antibióticos ya había disminuido sustancialmente, principalmente claritromicina y metronidazol. El empleo de un esquema secuencial aumenta la efectividad del esquema basado en Moxifloxacina.

METODOLOGÍA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Efectividad terapéutica (literatura internacional): **95 %**
- Se definió como aceptable: **(95% IC= 88 % – 100%)**
- Margen de error: **7%**
- Tasa perdidas al seguimiento: **10%**
- Empleando una prueba Z a dos colas, tamaño muestra: **42 pacientes**

Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line H. pylori treatment. Dig Liver Dis. 2010;42 :110-4.

- *Graham et al.*, En estudios piloto se requiere una muestra aproximada de **30 a 40** pacientes, permitiendo obtener una estimación confiable de los resultados con IC 95%.

Graham DY, Deboer WA, Tytgat GNJ. Choosing the best *anti-Helicobacter pylori* therapy — effect of antimicrobial resistance. Am J Gastroenterol. 1996;91:1072–6

METODOLOGÍA

- **Criterios de Inclusión:**

- Adultos mayores de 18 años de edad.
- Síntomas de enfermedad ácido péptica.
- Presencia de infección por *H. pylori* por prueba microbiológica positiva.

Pacientes quienes asisten con resultado positivo por biopsia, test rápido de detección, urea C13, o antígenos de *H. pylori* en materia fecal. No es criterio de inclusión una prueba serológica, si ésta no es confirmada por prueba microbiológica. Prueba microbiológica realizada con un tiempo menor a 6 meses.

- Firma del consentimiento informado.

METODOLOGÍA

- **Criterios de exclusión:**

- Signos o síntomas constitucionales (perdida de peso no explicada en últimos 3 meses, sangrado digestivo, vómito persistente)
- Historia de alergia a cualquier medicamento empleado.
- Previa falla terapéutica para *H. pylori*.
- Embarazo (por FUR), lactancia, enfermedad sistémica grave.
- Antecedentes de miastenia gravis, síndromes convulsivos, alteración función hepática, y prolongación intervalo QT . (Pruebas función hepática y ECG normales)

METODOLOGÍA

- **Criterios de eliminación:**

- Retiro voluntario del consentimiento informado.

El investigador debe preguntar al paciente razones de retiro.

- Retiro por decisión del investigador.

Los Intereses del paciente se vean afectados por su participación (eventos adversos serios, embarazo)

- Por violaciones del protocolo.

El cronograma es de obligatorio cumplimiento. Si un paciente si no asiste al menos el 50% de las visitas, se declarará como pérdida al seguimiento y será evaluado en análisis por ITT excluyendose del PP.

METODOLOGÍA

INSTRUMENTO RECOLECCIÓN

IDENTIFICACIÓN DEL CRF

Estudio HERRADIX 1 (Paciente con Helicobacter pylori)
NVM 001/13

Número del centro: _____

Código del Investigador: _____

Código del Paciente: _____

Iniciales del Paciente: _____

Número del centro	Cód. Investigador	Cód. Paciente	Identificación del protocolo: NVM 001/12
TAMIZAJE			ASIGNACIÓN DE CÓD. PACIENTE

Asignación de código de paciente:	
Código asignado al paciente:	_____
Fecha de asignación:	___/___/___ (DD / MMM / AAAA)

- **Formulario de reporte de caso (CRF)**
- Un cuestionario será diligenciado para registrar consumo de medicamentos y presencia de efectos secundarios.
- Se creará una base de datos en el programa SPSS, y se introducirá parámetros evaluados por interrogatorio al paciente visitas semanas 1, 2 y 10.

METODOLOGÍA

Variables

Dimensión	Variable	Indicador	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de medición	Tipo de variable
Aspectos Demográficos	Edad	Edad del paciente	Edad en años cumplidos	Cuantitativa Razón	Independiente
	Sexo	Sexo del paciente	1. Masculino 0. Femenino	Cualitativa Nominal	Independiente
	Origen	Origen del paciente	1. Caucásico 2. Afro descendiente 3. Oriental 4. Hispano 5. Otro	Cualitativa Nominal	Independiente
Desenlaces clínicos	Efectividad	Prueba negativa de antígeno en materia fecal para <i>H. pylori</i> .	1. Si 0. No	Cualitativa Nominal	Dependiente, de desenlace o de respuesta
	Adherencia terapéutica	Consumo \geq 90% del total de la medicación, medido a través de conteo de dosis omitidas.	1. Si 0. No	Cualitativa Nominal	Dependiente, de desenlace o de respuesta
	Tolerabilidad	Presencia de algún efecto secundario	Nausea-emesis 1.Si 2.No Dolor abdominal 1.Si 2.No Cefalea 1.Si 2.No Diarrea 1.Si 2.No Dispepsia 1.Si 2.No Erupción cutánea 1.Si 2.No	Cualitativa Nominal	Dependiente, de desenlace o de respuesta

METODOLOGÍA

Control de Sesgos y Errores

Sesgo	Estrategia de control
Sesgo selección	<p>Definición criterios de inclusión y exclusión.</p> <p>La muestra seleccionada fue conformada por pacientes que cumplieron criterios de inclusión.</p>
Sesgo información	<p>El formulario de reporte de caso (CRF) fue diseñado y revisado por el grupo de investigación.</p> <p>La información consignada en el (CRF), fue diligenciado por un investigador capacitado.</p> <p>La información del CRF fue auditada de manera aleatoria y periódica, por un investigador diferente a quien realizó el diligenciamiento.</p> <p>Crítica de la calidad del dato en fase de recolección de datos, e inclusión en base de datos electrónica.</p> <p>Todas las pruebas de antígeno de <i>H. pylori</i> en materia fecal se realizaron en el laboratorio clínico IDIME S,A,, empleando un procesamiento estandarizado.</p>

METODOLOGÍA

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIADO

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Describir características demográficas de los pacientes.	Estadística descriptiva- frecuencia de ocurrencia, medidas de tendencia central, medidas de dispersión.
Calcular la frecuencia de adherencia al tratamiento propuesto.	Estadística descriptiva- frecuencia ocurrencia, medidas de tendencia central, medidas de dispersión
Calcular la frecuencia de presentación efectos secundario en los pacientes del estudio.	Estadística descriptiva- medidas de frecuencia, medidas de tendencia central, medidas de dispersión
Calcular la efectividad del esquema secuencial EMAT.	Medidas de frecuencia: proporciones (%) ITT, PP (IC 95%)

Se empleará el programa *Sciences SPSS, v.21, Chicago, IL*

ITT: Análisis por intención de tratar . PP: Análisis por protocolo

ASPECTOS ÉTICOS

Número del centro	Cod. Investigador	Cod. paciente	Identificación del Protocolo: NVM 001/12
Estudio HERRADIX 1		CONSENTIMIENTO INFORMADO	
<p>Título del estudio: Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes recién diagnosticados, con Moxifloxacina (Bacterol®), Esomeprazol (Esomed®), Tinidazol y Amoxicilina como esquema secuencial de primera línea. Estudio de cohorte no controlado</p> <p>Investigador Principal: Fernando Sierra, MD, MSc, FACC</p> <p>Co-investigador: Jennifer Forero, MD</p> <p>Co-investigador: Carlos Arbeláez, MD</p> <p>Coordinador: Fernando Sierra, MD, MSc, FACC</p>			

El protocolo se clasifica con **riesgo mayor al mínimo**, según la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993.

Son aquellos en los cuales se llevan a cabo estudios experimentales (**ensayos clínicos de intervención**, de campo y comunitarios).

- El comité corporativo de Ética en Investigación de FSFB, aprobó el consentimiento informado.
- Permiso institucional de reclutar a los participantes de manera **voluntaria**.
- Se ajusta a normas internacionales investigación en humanos.

La Fundación Santa Fe de Bogotá y el Departamento de Medicina Interna - Sección de Gastroenterología, lo está invitando a participar como voluntario en el estudio HERRADIX 1, protocolo de investigación patrocinado por Novamed S.A; estudio en el cual su médico tratante le formulará uno de los esquemas más avanzados para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

Este documento de consentimiento informado le proporcionará la información necesaria para ayudarlo a decidir sobre su participación en el estudio. Por favor lea atentamente la información. Si cualquier parte de éste documento no le resulta claro o si tiene alguna pregunta o desea solicitar información adicional, no dude en pedirla en cualquier momento a alguno de los miembros del equipo del estudio, quienes se mencionan al finalizar este estudio.

Esta investigación pretende determinar la seguridad y efectividad de un esquema secuencial con moxifloxacina en la erradicación del *Helicobacter pylori*, en pacientes colombianos bajo condiciones de la práctica real.

Un esquema de tratamiento antibiótico con moxifloxacina, empleado para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*, puede constituir en una alternativa muy eficaz para la erradicación de esta bacteria, teniendo en cuenta que el éxito de otros esquemas antibióticos ha disminuido sustancialmente. Adicionalmente por la baja frecuencia interacciones y la ausencia de eventos adversos serios, los esquemas basados en moxifloxacina constituyen una alternativa de primera elección.

Su participación permitirá aumentar el conocimiento médico sobre la enfermedad y el tratamiento en nuestro medio, pues Colombia es un país con alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. Adicionalmente, esta infección es la principal causa de cáncer gástrico en Colombia, y el cáncer gástrico es la primera causa de mortalidad oncológica en nuestro país.

La participación en este estudio está programada para 10 semanas, no obstante si usted libremente decide retirarse, si su médico decide cambiar su terapia o si el comité de monitoreo de datos advierte alguna situación en la que su bienestar pueda verse afectado, dicha duración podría ser menor de lo esperado, para garantizarle a usted el mayor beneficio posible. Junto con usted, 41 pacientes más participarían del estudio y el equipo investigador se compromete a velar por sus derechos como pacientes y como sujetos de investigación, prevaleciendo siempre sus derechos por sobre los demás intereses en toda circunstancia. Su participación ha sido solicitada ya que previamente su médico seleccionó el tratamiento prescrito como la mejor opción terapéutica en su caso; si en algún momento su médico considera que existe una alternativa que se ajuste mejor a su condición clínica, su participación en el estudio no será un impedimento para el cambio de terapia.

04 FEB 2013
FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ
COMITÉ CORPORATIVO DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN
Firma:

ASPECTOS ÉTICOS



Fundación
Sierra Santa Fe de Bogotá

Además de conocer los antecedentes expuestos por el investigador principal doctor Fernando Sierra este Comité consideró que el estudio presenta las siguientes observaciones:

1. Los Miembros del Comité declararon no tener conflicto de interés al igual que el investigador.
2. Presenta validez social y científica
3. Presenta una selección equitativa de sujetos
4. El diseño se ajusta a las normas de Investigación en Seres Humanos.
5. La razón de beneficio fue estimada aceptable.
6. El Protocolo se clasifica con riesgo mínimo, según Resolución 8430 del 4 de octubre de 1993.
7. Los antecedentes curriculares de los Investigadores garantizan la ejecución del Ensayo Clínico dentro de los marcos éticamente aceptables.

Doctor Sierra, al ser aprobado este Proyecto de Investigación usted se compromete a:

1. Cumplir con los Principios Éticos de Respeto por las personas, Beneficencia y Justicia de acuerdo a Informe de Belmont.
2. Debe recordar que siempre debe haber una proporcionalidad entre el riesgo y el beneficio de acuerdo al Principio de Belmont.
3. Cumplir y hacer cumplir por parte de su equipo de trabajo las Regulaciones Nacionales e Internacionales establecidas para Investigación y a las cuales se acoge este Comité (Resolución 8430 de 1993, Resolución 2378 de 2008, Guía ICH/GCP Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica de 1996).
4. Debe mantener la privacidad y confidencialidad de los participantes.
5. Debe asegurar la veracidad de los datos de la investigación.
6. No aplicar cambios a los documentos aprobados en esta acta sin previo conocimiento y aprobación por parte de este Comité.
7. Cumplir con todas las solicitudes realizadas por este Comité, teniendo en cuenta que su incumplimiento se considerará una falta a la Buena Práctica Clínica.
8. Enviar informe de las conclusiones del estudio.
9. Debe informarse de los resultados del estudio y comunicar los mismos a la comunidad en general en especial a los sujetos en investigación.

De la misma manera informamos que el Comité Corporativo de Ética en Investigación desarrolla labores como Comité independiente (IRB/IEC), por lo cual se anexa listado vigente de sus miembros. Igualmente éste comité se adhiere al Reglamento Interno Versión 05 del 23 de enero de 2012, a la Resolución 8430 de 1993, Resolución 2378 de 2008, Resolución No. 2011020764 del 10 de junio de 2011, Circular externa DG-100-00381-10, Guía ICH/GCP Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica de 1996, Declaración de Helsinki (versión 59 th WMA General Assembly, Seoul, October 2008), Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (CIOMS) Ginebra 2002.

Atentamente,

JAVIER ROMERO ENCISO
Presidente (E)
Comité Corporativo de Ética en Investigación
Teléfono: 6030303 Ext.5402


DIANA QUIJANO
Miembro Revisor
Comité Corporativo de Ética en Investigación

- Principios Éticos de **Respeto**, **Beneficencia** y **Justicia**, informe Belmont.
- Privacidad, confidencialidad, información resultados del estudio.
- **Pólizas** de responsabilidad civil por daños derivados de la investigación
- Los investigadores **declararon no tener conflictos de interés, no vínculos laborales.**

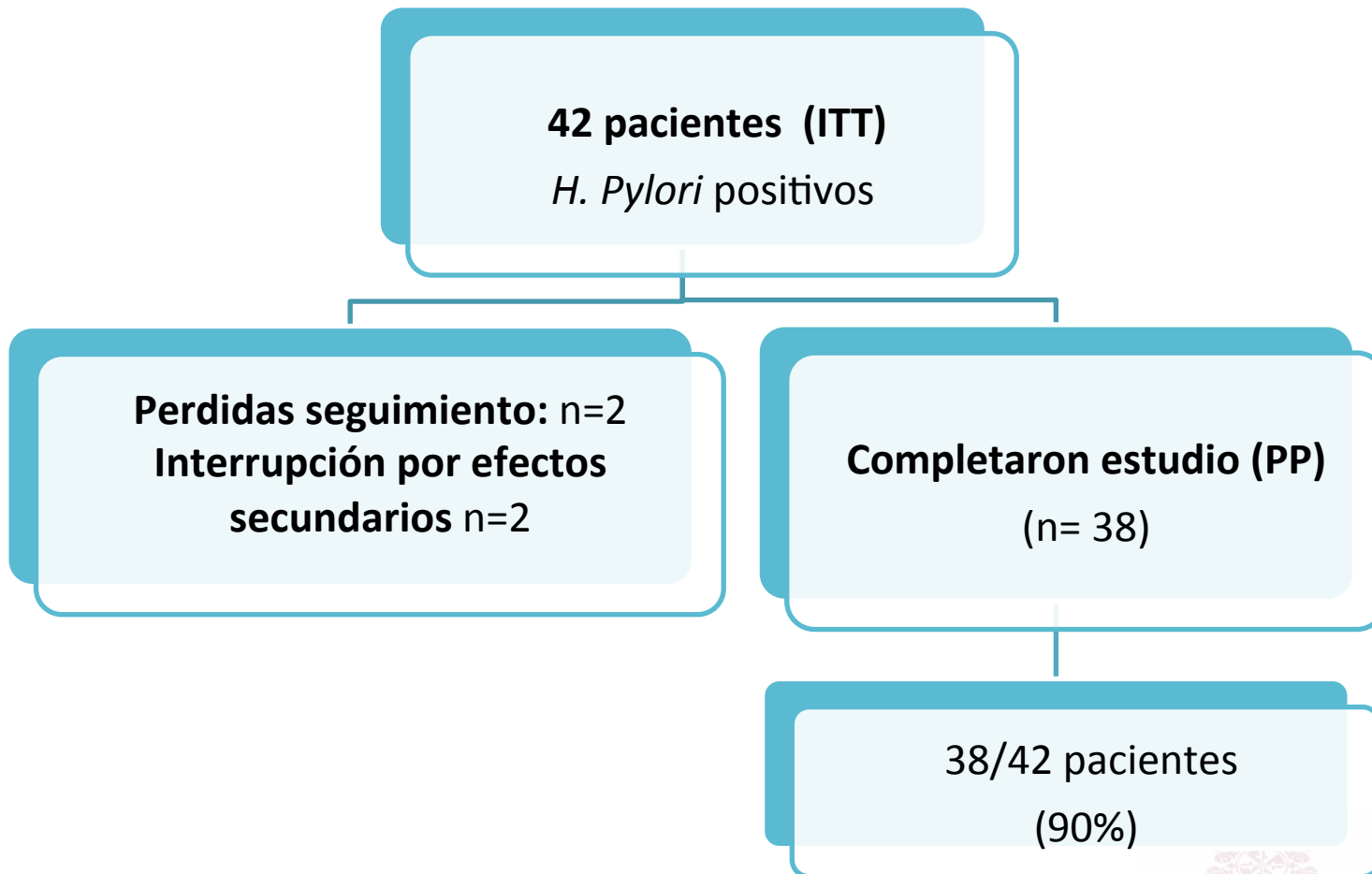
RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de la población

Variables		Media \pm DS	Rango
Edad (años)		45,65 \pm 10	18-89
Tiempo desde diagnóstico (meses)		1,39 \pm 1	0-12
		n	%
Género	Masculino	21	50
	Femenino	21	50
Origen	Hispano	41	98
	Caucásico	1	2
	Negro/ Afro descendiente	0	0
	Oriental	0	0
	Otro	0	0
Prueba diagnóstica	Análisis histológico	20	48
	Prueba rápida ureasa	22	52

RESULTADOS

DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO



RESULTADOS EFECTIVIDAD CLÍNICA

Erradicación individual infección por H.pylori

Análisis	%	n/N	IC 95%*
ITT	80	(33/42)	65 – 93 %
PP	87	(33/38)	75,5 – 98,5 %

- La erradicación se define como resultado negativo de la prueba de antígeno en materia fecal. Intervalo de confianza del 95%.

Terapia META, moxifloxacina, esomeprazol, tinidazol, amoxicilina

A o excelente (95-100%), B o buena (90-95%), C o justo (85-89%) D o pobres (81-84%), F o inaceptable (80%)

[Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. Helicobacter. 2007 Aug;12\(4\):275-8.](#)

RESULTADOS

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Un total de 20 pacientes (48%) reportaron al menos un efecto secundario. Todos fueron de intensidad leve, transitorios, primeros 2 – 5 días de la terapia segunda fase.

Los datos se presentan como porcentajes en análisis por ITT

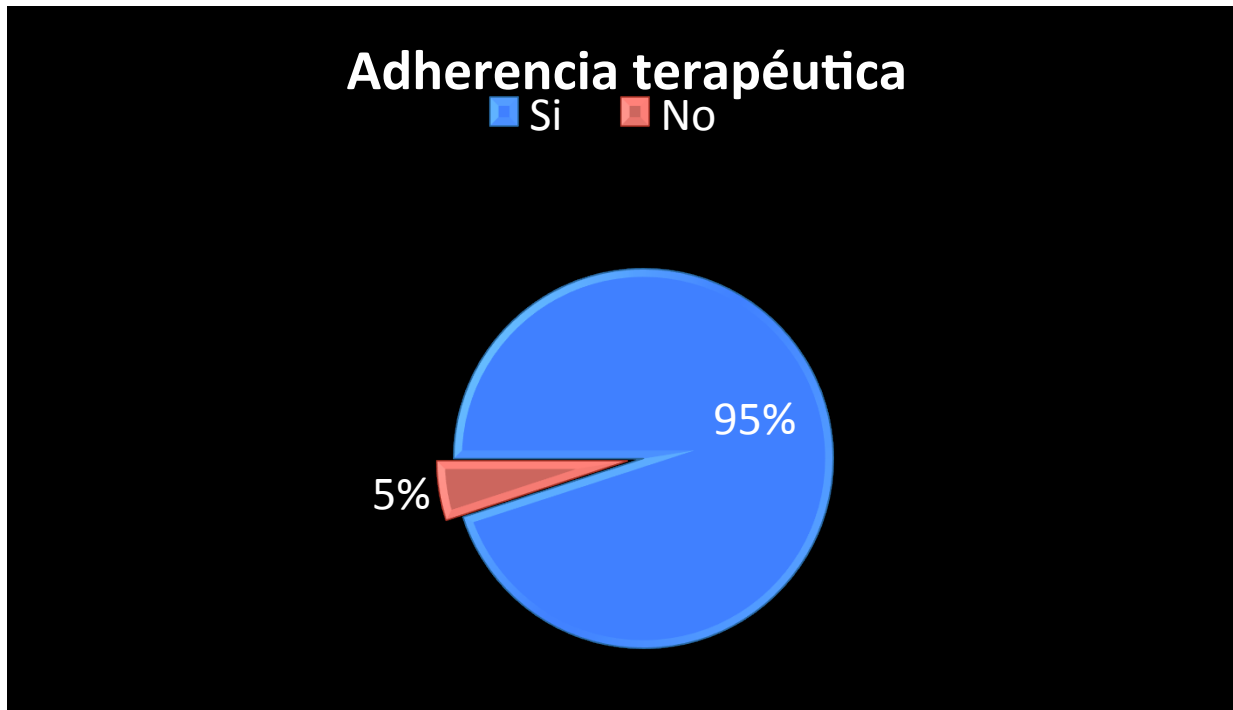
RESULTADOS	TERAPIA SECUENCIAL CON MOXIFLOXACINA		
	n	%	IC 95%
Efectos secundarios	20/42	48	32,5- 63,5 %

Síntoma	TERAPIA SECUENCIAL MOXIFLOXACINA (n=42)
	n (%)
Diarrea	10 (24)
Nauseas y emesis	8 (19)
Alteración del gusto	6 (14)
Erupción cutánea	5 (12)
Dolor abdominal	5 (12)
Cefalea	5 (12)
Otros	5 (12)

RESULTADOS

ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Ingesta de más del 90% del total de la medicación



RESULTADOS		TERAPIA SECUENCIAL CON MOXIFLOXACINA		
	n	%	IC 95%	
Adherencia	(40/42)	95	88,2-100	

DISCUSION

Nuestro estudio describe una terapia secuencial con moxifloxacina, específica y novedosa, con excelentes resultados de erradicación PP hasta del 98,5%.

Podría explicarse por

Coadministración de múltiples medicamentos

Primera etapa amoxicilina: Efecto bactericida, desequilibrio osmótico

Moxifloxacina: reducción carga bacteriana, bloqueo replicación ADN bacteriano, efecto sinérgico con los demás antibióticos.

Metronidazol dosis altas: superar resistencia a imidazoles ampliamente conocido en nuestro país (97,6%) y en países vía desarrollo.

Colombia: Cepas *H. pylori* baja prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas y alta resistencia a claritromicina (63,1%)

DISCUSION

Autor (Referencia)	Año	Diseño ensayo clínico	Propósito – Indicación erradicación	Muestra o pacientes incluidos	Medición- prueba confirmación infección	Intervención Régimen 1ª línea (dosis y días)	Medición- Prueba confirmación erradicación	Resultados Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Resultados Erradicación (%) (PP) IC 95%	Metodología Puntaje Jadad (9)
Sacco F, et al.	2009	ECA	Adultos con <i>H. pylori</i> positivo	1) 94 2) 102 3) 92 4) 105	PAU – C13	Terapia triple con moxifloxacina: 1) E 20 mg/12 h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12 h x 10. 2) E 20 mg/12 h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12 h x 7. 3) E 20 mg/12 h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12 h x 5. 4) E 20 mg/12 h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/ 24 h x 10.	PAU – C13, 8 semanas	1) 85/94 (90.4) 84.4–96.4 2) 82/102 (80.3) 71.5–86.3 3) 70/98 (71.4) 62.3–80.5 4) 84/105 (80) 72.3–87.7 <i>P</i> < 0.05 90.4 vs. 80.3 <i>P</i> < 0.01 90.4 vs. 71.4 <i>P</i> < 0.05 90.4 vs. 80	1) 85/90 (94.4) 89.6–99.2 2) 82/96 (85.5) 77.5–91.4 3) 70/93 (75.2) 66.4–84.0 4) 84/99 (84.8) 77.7–91.9 <i>P</i> < 0.05 1vs.2 <i>P</i> < 0.01 1 vs.3 <i>P</i> < 0.04 1 vs.4	3

- Excelentes tasas de erradicación con 10 días de duración y moxifloxacina 800 mg /día
- Efectos secundarios: 9-12 % de todos los pacientes.
- Durante 2-3 primeros días, transitorios.
- Principalmente: náuseas, distensión abdominal, alteración gusto, epigastralgia.

Sacco F, et al Dig Liver Dis. 2010; 42: 110-4.

DISCUSION

Autor (Referencia)	Año	Diseño ensayo clínico	Propósito – Indicación erradicacion	Muestra o pacientes incluidos	Medición- prueba confirmación infección	Intervención Régimen 1ª línea (dosis y días)	Medición- Prueba confirmación erradicación	Resultados Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Resultados Erradicación (%) (PP) IC 95%	Metodología Puntaje Jadad (9)
Bago J, et al.	2010	ECA	<i>H. pylori</i> positivo y adultos con DNU	150	Histología, cultivo, PRU (2/3 positivos)	Terapia triple con moxifloxacina: 1) Mo 400 mg/24h + La 30 mg/12h + A 1 g/12h + x 7. 2) Mo 400 mg/24h + La 30 mg/12h + A 1 g/12h + x 10	Histología, PAU – C13	1) 57/75 (76) 0.65 - 0.84 2) 63/75 (84) 0.74 - 0.91 P= 0.3075	1) 57/68 (84) 0.73 - 0.91 2) 63/70 (90) 0.81 - 0.95 P= 0.4099	4

- Buenas tasas de erradicación, aumento eficacia con 10 días de tratamiento versus 7 .
- Efectos secundarios fueron más frecuentes con período de 10 días, no diferencia significativa.
- Intensidad leve a moderada. Interrupción terapia 7 días: diarrea (2), y terapia 10 días: diarrea (2), epigastralgia.

Bago J , et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010;9:13.

DISCUSION

Autor (Referencia)	Año	Diseño ensayo clínico	Propósito – Indicación erradicacion	Muestra o pacientes incluidos	Medición- prueba confirmación infección	Intervención Régimen 1ª línea (dosis y días)	Medición- Prueba confirmación erradicación	Resultados Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Resultados Erradicación (%) (PP) IC 95%	Metodología Puntaje Jadad (9)
Nista EC, et al.	2005	ECA	<i>H. pylori</i> positivo y adultos con EUP y DNU	320 1) 80 2) 80 3) 80 4) 80	Histología y PAU – C13 (ambos positivos)	Terapia triple con moxifloxacina: 1) Mo 400 mg/24 h + A 1 g/12h + E 20 mg/ 12 h x 7. 2) Mo 400 mg/24 h + E 20 mg/12h + Ti 500 mg/ 12 h x 7. Terapia triple estándar : 3) C 500 mg/12 h + A 1 g/12h + E 20 mg/ 12 h x 7. 4) C 500 mg/12 h + T 500 mg/12h + E 20 mg/ 12 h x 7.	PAU – 6 semanas	1) 70/80 (87,5) 2) 72/80 (90) 3) 58/80 (72,5) 4) 60/80 (75) <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.3 <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.4	1) 70/79 (88,6) 2) 72/78 (92,3) 3) 58/74 (78,4) 4) 60/76 (78,9) <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.3 <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.4	3

- Buenas tasas de erradicación: terapia alternativa prometedora
- Mínimos efectos secundarios: diarrea, alteración del gusto
- Buena adherencia terapéutica

Nista E, et al Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1241-7.

DISCUSION

Autor (Referencia)	Año	Diseño ensayo clínico	Propósito – Indicación erradicación	Muestra o pacientes incluidos	Medición- prueba confirmación infección	Intervención Régimen 1ª línea (dosis y días)	Medición- Prueba confirmación erradicación	Resultados Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Resultados Erradicación (%) (PP) IC 95%	Metodología Puntaje Jadad (9)
Bago P, et al.	2007	ECA	<i>H. pylori</i> positivo y adultos con DNU	227 1)62 2)66 3)71 4)78	Histología, cultivo, PRU (2/3 positivos)	Terapia triple con moxifloxacina: 1) Mo 400 mg/24 h + Me 400 mg/12h + La 30 mg/ 12 h x 7. 2) Mo 400 mg/24 h + A 1 g/12h + La 30 mg/ 12 h x 7. Terapia triple estándar : 3) C 500 mg/12 h + Me 400 mg/12h + La 30 mg/ 12 h x 7. 4) C 500 mg/12 h + A1 g/12h + La 30 mg/ 12 h x 7	Histología, cultivo, PRU – 4 a 6 semanas	1) 58/62 (93,5) 2) 57/66 (86,4) 3) 50/71 (70,4) 4) 61/78 (78,2) <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.3 <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.4	1) 58/60 (96,7) 2) 57/63 (90,5) 3) 50/66 (75,8) 4) 61/76 (80,3) <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.3 <i>P</i> <0.05 1 y 2 vs.4	5

- Excelentes tasas de erradicación.
- Las triples terapias con moxifloxacino se toleraron mejor en términos de efectos secundarios y el cumplimiento del paciente de las terapias triples con claritromicina.

Bago P, et al. Wien Klin Wochenschr. 2007;119:372-8

DISCUSION

Autor (Referencia)	Año	Diseño ensayo clínico	Propósito – Indicación erradicacion	Muestra o pacientes incluidos	Medición- prueba confirmación infección	Intervención Régimen 1ª línea (dosis y días)	Medición- Prueba confirmación erradicación	Resultados Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Resultados Erradicación (%) (PP) IC 95%	Metodología Puntaje Jadad (9)
Taş A, et al.	2011	ENA	<i>H. pylori</i> positivo y adultos con DNU	56	Histología	Terapia triple con moxifloxacina: 1) Mo 400 mg/24h + La 30 mg/12h + A 1 g/12h + x 7	PAU – C13, 6 semanas	1) 31/56 (55,4)	1) 31/54 (57,4)	1

- No alcanzó tasas de erradicación recomendadas.
- Turquía: Alta tasa de resistencia a fluoroquinolonas.

Taş A, et al. *Helicobacter*. 2011;16 :52-4.

DISCUSION

- Las tasas de erradicación aumentaron con tiempos mas prolongados (10 días) y dosis más altas de moxifloxacin (800 mg/día), sin estar asociado con aumento de efectos secundarios. Sin embargo, no se ven afectados los resultados por el tipo de IBP.
- El porcentaje de éxito de la terapia secuencial con moxifloxacin también es alta en análisis por ITT, lo que indica un buen cumplimiento y tolerancia a este régimen.
- Diarrea efecto secundario más frecuente (leve). Potenciado por tinidazol (?)
- Probablemente debido al efecto de los antibióticos en la microflora intestinal normal, para lo cual proponemos para futuros estudios la coadministración de probióticos.

DISCUSION

Fortalezas del estudio

Determinación de la tasa de erradicación. Se utilizó prueba de antígeno en materia fecal, en relación con las recomendaciones actuales del consenso de Maastricht IV / 2012.

Procedencia geográfica homogénea (Colombia).

La validez clínica no se ve afectada por ausencia de prueba previa de susceptibilidad a los antibióticos empleados. No se realiza rutinariamente, y no es indicación para tratamientos de primera línea.

En la búsqueda realizada en las bases de datos electrónicas (PUMED, EMBASE, LILACS) no se encontraron estudios previos de un esquema secuencial con moxifloxacina

Malferteiner P, et al. Gut 2012; 61: 646–64.
Taş A, et al. Helicobacter. 2011;16 :52-4

DISCUSION

Limitaciones del estudio

Estudio único centro, los resultados pueden no ser representativos para otras poblaciones de pacientes.

Ausencia grupo control

Régimen puede ser complejo : En este estudio hemos tenido un seguimiento cercano de los pacientes, esto puede ser más difícil en la vida real.

CONCLUSIONES

- Terapia basado con moxifloxacina administrado de manera secuencial es alternativa **eficaz de primera línea para *H. Pylori***.
 - Terapia alternativa a esquemas con moxifloxacina
 - Especialmente cuando sensibilidad frente a claritromicina y metronidazol ha disminuido sustancialmente.
- Con los hallazgos se demostró que es una **terapia segura** con efectos secundarios mínimos y transitorios descritos en la literatura.
- **Adherencia terapéutica excelente**
- Podría ser sugerido en la práctica clínica.

Necesidad de estudios comparativos aleatorizados, multicéntricos y en pacientes de origen geográfico heterogéneo.

ANEXOS

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DEL PROYECTO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPAS Y ACTIVIDADES	AÑO 2013						AÑO 2014									
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
DISEÑO PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN Y CRF.	■															
APROBACIÓN FINANCIACIÓN NOVAMED S.A		■														
APROBACIÓN COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN FSFB			■													
CAPACITACIÓN INVESTIGADORES				■												
TAMIZACIÓN, VINCULACIÓN							■									
VERIFICACIÓN DESENLACES CLÍNICOS								■								
PREPARACIÓN BASES DATOS ELECTRÓNICA.													■			
CRÍTICA Y PROCESAMIENTO DE DATOS													■			
ANÁLISIS ESTADISTICO																■
PREPARACIÓN DE INFORME FINAL Y DIVULGACION DE RESULTADOS																■

PRESUPUESTO DEL PROYECTO

RUBROS	OBSERVACIONES	PARTIDAS (COP)
PERSONAL Investigadores (3)	Horas de investigación voluntarias.	\$ 3.500.000
EQUIPOS Computadores (3)	Propiedad de los investigadores.	\$ 1.000.000
MATERIALES Medicamentos y pruebas antígeno en materia fecal CRF (42), y materiales administrativos	Financiado por Novamed S.A.	\$ 20.000.000
SOFTWARE SPSS	Licencia de la U. Rosario. Uso en calidad de estudiante.	\$ 1.000.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO Acceso bases de datos	Bases de datos de la U. Rosario. Uso en calidad de estudiante.	\$ 1.000.000
PUBLICACIONES Publicación resultados	Será presentado para publicación en el repositorio, U. Rosario	\$ 0
TRANSPORTE	Aporte por cada investigador.	\$ 500.000
TOTAL		\$ 27.000.000

* No beneficios adicionales a los participantes

BIBLIOGRAFIA

1. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5: 5321–31.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646–64.
3. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, et al. A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. World J Gastroenterol 2011; 17: 3971-3975.
4. Otero W, Trespalacios AA, Otero E, et al. Helicobacter pylori: Tratamiento actual Un importante reto en gastroenterología. Rev colomb gastroenterol 2009; 24: 279-292.
5. DANE. Defunciones por grupo de edad y sexo según departamento, municipio de residencia y grupos de causas de defunción. Año 2009 En: <http://dane.gov.co>
6. Correa P, et al. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risk. Cancer. 1990; 66 :2569-74.
7. Sierra F, JD. Forero, M. Rey, ML. Botero, A, Cárdenas. Pilot study: Miscellaneous therapy is highly successful for Helicobacter Pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37 :1165-71.
8. Trespalacios A, Otero W, Mercado M. Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in colombian patients. Revista Colombiana De Gastroenterologia 2010; 25: 31-38.
9. Cammarota G, Sanguinetti A, Posteraro B, et al. Review article: biofilm formation by Helicobacter pylori as a target for eradication of resistant infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 222-230.
10. Sierra F, JD. Forero, M rey, ML. Botero, A Cárdenas. Commentary: overcoming antibiotic resistance with Helicobacter pylori therapy - optimisation is the way forward; authors' reply. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38 :205-6.
11. Castaño R, Ruiz M, Martínez C, Naranjo F, Campuzano G, Sanín E, et al. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra el Helicobacter pylori, con seguimiento clínico a 1 año. Rev Col Gastroenterol 2012; 27: 80-87.
12. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010; 59: 1143–53.
13. Yepes C, et al. Antibiotics resistance of Helicobacter pylori at the San Ignacio University Hospital in Bogota. Acta Medica Colombiana. 2008; 33 : 11 – 14

BIBLIOGRAFIA

14. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Cremonini F, Ojetti V, et al. Moxifloxacin-based strategies for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1241-7.
15. Bago J, Majstorović K, Belosić-Halle Z, Kućisec N, Bakula V, Tomić M, et al. Antimicrobial resistance of *H. pylori* to the outcome of 10-days vs. 7-days Moxifloxacin based therapy for the eradication: a randomized controlled trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9:13.
16. Ciccaglione AF, Cellini L, Grossi L, Marzio L. Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first-line treatment of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 :4386-90.
17. Kiliç ZM, Köksal AS, Cakal B, Nadir I, Ozin YO, Kuran S, et al. Moxifloxacin plus amoxicillin and ranitidine bismuth citrate or esomeprazole triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2008;53 :3133-7
18. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923-31.
19. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006; 146: 556–563.
20. Tursi A, et al. Efficacy, tolerability, and factors affecting the efficacy of the sequential therapy in curing *Helicobacter pylori* infection in clinical setting. *J Investig Med*. 2011;59 :917-20.
21. Schmilovitz-Weiss H, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection following sequential therapy: the Israeli experience treating naïve patients. *Helicobacter*. 2011;16:229-33.
22. Sacco F, et al. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 110-4.
23. Taş A, Akbal E, Koçak E, Köklü S. Moxifloxacin-tetracycline-lansoprazole triple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a prospective study. *Helicobacter*. 2011;16 :52-4.
24. Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis*. 2010;42 :110-4.
25. Correa P, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2569-74.
26. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):358-62.
27. Goodman KJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol*. 1996 Aug 1;144(3):290-9.
28. Campuzano-Maya G, et al. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in physicians in Medellín, Colombia]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007 Jun;37(2):99-103.



GRACIAS