



**Universidad del Rosario - Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

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

INVESTIGADORES PRINCIPALES

JENNIFER DEINA FORERO PEDRAZA, MD.

forero.jennifer@urosario.edu.co

FERNANDO SIERRA ARANGO, MD.,MSc, FAGG

ASESORES TEMÁTICOS

FERNANDO SIERRA ARANDO, MD.,MSc, FAGG

CARLOS EMILIO ARBELAEZ ARIZA., MD, MSc

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Trabajo de grado Especialización en Epidemiología

Bogotá, Noviembre 2014



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

INVESTIGADORES PRINCIPALES

JENNIFER DEINA FORERO PEDRAZA, MD.

forero.jennifer@urosario.edu.co

FERNANDO SIERRA ARANDO, MD.,MSc, FAGC

ASESORES TEMÁTICOS

FERNANDO SIERRA ARANGO, MD.,MSc, FAGC

CARLOS EMILIO ARBELEZ ARIZA., MD, MSc

ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA., MD, MSc

ENTIDADES PARTICIPANTES

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Novamed S.A.

Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad CES

Bogotá, Noviembre 2014



NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL “La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AUTORES

JENNIFER DEINA FORERO PEDRAZA. MD. Médica Universidad de los Andes. Estudiante especialización Epidemiología, Universidad del Rosario. Médica en investigación clínica de la Sección de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia digestiva, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia. Residente Dermatología Fundación Universitaria Sanitas/ Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. Email: forero.jennifer@urosario.edu.co

FERNANDO SIERRA ARANGO. MD, MSc, FACG. Médico internista Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo y Hepatólogo Universidad Nacional de Colombia, Epidemiólogo Universidad Javeriana. Jefe sección Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia digestiva, Fundación Santa Fe de Bogotá. Presidente Comité Corporativo de Ética en investigación, Fundación Santa Fe de Bogotá. Email: fersi17@yahoo.com

ENTIDADES PARTICIPANTES

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Sección Gastroenterología. Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud y Universidad CES. Novamed S.A: Esta entidad administrará los medicamentos de investigación y las pruebas de antígeno en materia fecal. Los investigadores no recibirán honorarios económicos por parte de la industria farmacéutica.

AGRADECIMIENTOS

Especial reconocimiento a nuestras familias por el apoyo incondicional. A los profesores de la especialización de Epidemiología, Dr. Carlos Enrique Trillos y Dra. Yolanda Torres de Galvis por la asesoría epidemiológica y estadística.

Agradecemos a la Dra. Diana Marcela Castaño Suarez, médica de la Universidad de los Andes, por su aporte significativo en el seguimiento clínico de los pacientes del estudio y gran compromiso en el desarrollo del proyecto de investigación.

El equipo investigador hace extensiva su gratitud por el interés mostrado de parte del cuerpo médico y de enfermería, de la Sección Gastroenterología del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El éxito de erradicación del *H. pylori* con las terapias convencionales ha disminuido a niveles inaceptables. Se buscan óptimos esquemas terapéuticos con excelentes tasas de erradicación.

OBJETIVO: Cuantificar los desenlaces clínicos evaluados como efectividad, adherencia y seguridad, de una terapia secuencial de primera línea con Esomeprazol, Moxifloxacina, Amoxicilina y Tinidazol para la erradicación individual del *H. pylori*.

METODOLOGÍA: Estudio prospectivo no controlado, piloto, abierto, único centro. Consecutivamente se incluirán adultos con prueba microbiológica positiva para *H. pylori* y síntomas dispépticos. Los pacientes recibirán un régimen de tratamiento de 10 días que consistirá los 5 primeros días de (Esomeprazol 40 mg, bd; Amoxicilina 1 g, bd). Del día 6 a 10 (Esomeprazol 40 mg, bd ; Tinidazol 500 mg, bd y Moxifloxacina 500 mg, bd). Se realizará una prueba de antígeno en materia fecal, para evaluar la efectividad terapéutica al menos a las 4 semanas de finalizar el tratamiento.

RESULTADOS: 38 de 42 pacientes completaron el estudio. La tasa de erradicación fue de 87% (Intervalo de Confianza (IC) 95% (75,5 – 98,5%) en análisis por protocolo (PP), y 80% (IC) 95% (65 – 93%) en análisis por intención de tratar (ITT). La adherencia al tratamiento fue del 95% (40 pacientes), de los pacientes que ingresaron al estudio 48% presentaron al menos un efecto secundario menor principalmente diarrea y náuseas.

CONCLUSIONES: Diez días de terapia secuencial basada en moxifloxacina proporciona tasas de erradicación óptimas, con una buena adherencia y efectos secundarios leves y transitorios.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, terapia de primera línea, terapia secuencial, Esomeprazol, Moxifloxacina, Amoxicilina; Tinidazol.

ABSTRACT

Background: Success in *H. pylori* eradication with conventional therapies has decreased to unacceptable levels. New schemes of combined treatment are currently needed.

Aim: To quantify the clinical outcomes of a sequential first line therapy, with Esomeprazole, Moxifloxacin, Amoxicillin and Tinidazole for *H. pylori* eradication.

Methods/patients: Open-label, pilot, single-centre and prospective study. Consecutively will include adults with positive microbiological test for *H. pylori* and dyspeptic symptoms. Patients will receive a 10-day treatment scheme that consisted of 5 initial days of Esomeprazole 40 mg b.d., amoxicillin 1 g b.d.; days 6 to 10: Esomeprazole 30 mg b.d., Tinidazole 500 mg b.d., and Moxifloxacin 500 mg b.d. Each patient underwent a follow-up *Helicobacter pylori* stool antigen test, at least 4 weeks after therapy.

Results: 38 of 42 patients completed the study. The eradication rate for *H. pylori* was 87% (confidence Interval (CI) 95% (75,5 – 98,5%)) in the per-protocol analysis (PP) and 80% (CI) 95% (65 – 93%) in the intention-to-treat (ITT) analysis. Adherence to treatment was 95% (40 patients). Among patients who entered to study, 48% presented adverse events, mainly diarrhea and nausea.

Conclusions: Ten-day moxifloxacin-based sequential therapy provide optimal eradication rates with a good compliance and mild and transient side effects

Key words: *Helicobacter pylori*; First-line therapy; Sequential therapy; Esomeprazole; Moxifloxacin; Amoxicillin; Tinidazole.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
3. MARCO TEÓRICO.....	13
3.1 Generalidades.....	13
3.2 Carga de la enfermedad en Colombia.....	13
3.3 Factores intrínsecos y extrínsecos H. pylori.....	14
3.4 Indicaciones de erradicación.....	15
3.5 Resistencia antimicrobiana.....	15
3.6 Esquemas terapéuticos.....	16
3.6.1 Esomeprazol, Moxifloxacina y Amoxicilina primera línea de tratamiento.....	19
3.6.2 Esquemas secuenciales.....	21
3.7 Antígeno en materia fecal.....	21
3.8 Medicamentos esquema terapéutico.....	24
3.8.1 Moxifloxacina.....	24
3.8.2 Esomeprazol.....	24
3.8.3 Amoxicilina.....	25
3.8.4 Tinidazol.....	25
4. PROPÓSITO.....	31
5. OBJETIVOS.....	32
5.1. Objetivo General.....	24
5.2. Objetivos Específicos.....	24
6. METODOLOGÍA.....	33
6.1. Diseño.....	33
6.2. Hipótesis.....	37
6.3. Población y muestra.....	37
6.3.1. Unidad de análisis.....	37
6.3.2. Diseño muestral.....	37
6.3.3. Tamaño de muestra.....	38
6.4. Criterios de selección, inclusión y eliminación.....	38

6.4.1 Criterios de selección.....	38
6.4.2 Criterios de Inclusión.....	38
6.4.3 Criterios de Exclusión.....	38
6.5. Trabajo de campo e instrumentos.....	39
6.6. Variables.....	40
6.7. Control de sesgos, calidad del dato y error.....	41
6.8. Plan análisis estadístico.....	43
6.9. Aspectos éticos.....	43
7. RESULTADOS.....	45
7.1. Efectividad	47
7.2. Adherencia terapéutica	47
7.3. Perfil de efectos secundarios.....	48
8. DISCUSION.....	49
9. BIBLIOGRAFÍA.....	55

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Terapias de primera para la infección por <i>H. pylori</i>	17
TABLA 2. Métodos diagnósticos de la infección por <i>H. Pylori</i>	22
TABLA 3. Ensayos clínicos que evalúan regímenes con Moxifloxacina de primera línea para el tratamiento de la infección por <i>H. Pylori</i>	27
TABLA 4. Protocolo propuesto del estudio.....	34
TABLA 5. Manual de codificación de variables.....	40
TABLA 6. Calidad del dato. Control de sesgos y Errores.....	41
TABLA 7. Plan de análisis estadístico.....	43
TABLA 8. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con infección por <i>H. Pylori</i>	46
TABLA 9. Principales resultados de la terapia secuencial con moxifloxacina.....	47

TABLA 10. Incidencia de efectos secundarios durante la terapia secuencial con Moxifloxacin.	47
--	-----------

TABLA 11. Cronograma de actividades.	57
---	-----------

TABLA 12. Presupuesto global de la propuesta.	57
--	-----------

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Esquema terapéutico secuencial modificado de 10 días de duración.	33
--	-----------

FIGURA 2. Flujograma del tamizaje, reclutamiento y ejecución del estudio.	34
--	-----------

FIGURA 3. Diagrama de flujo pacientes incluidos en el estudio.	45
---	-----------

FIGURA 4. Adherencia terapéutica a esquema secuencial con Moxifloxacin de 10 días de duración.	47
---	-----------

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Aspectos administrativos.	57
---	-----------

ANEXO 2. Instrumento de recolección de la información.	59
---	-----------

ANEXO 3. Aprobaciones institucionales del Comité de Ética Fundación Santa Fe de Bogotá	97
---	-----------

ANEXO 4. Consentimiento informado	100
--	------------

ANEXO 5. Glosario de términos.	104
---------------------------------------	------------

1. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*, *Hp*) es un bacilo gram -negativo, curvo, flagelado y micro aeróbico. Es la infección bacteriana crónica más frecuente en los seres humanos, y uno de los principales factores etiológicos de gastritis crónica, úlcera péptica y dispepsia no ulcerosa. Adicionalmente, es factor de riesgo para adenocarcinoma gástrico y para el linfoma asociado a mucosas (MALT). ^(1; 2; 3; 4)

La prevalencia de esta infección se estima en alrededor del 50% a nivel mundial, y en países subdesarrollados tiene un gran impacto, cuya prevalencia asciende hasta a un 90% en adultos ^(2;4). Colombia es un país no solo con una alta prevalencia de esta infección, la cual se encuentra en cerca del 70% en la población adulta, sino que adicionalmente cuenta con una alta frecuencia de cáncer gástrico, siendo la primera causa de muerte oncológica, aportando alrededor de 4,500 muertes por año. ^(5; 6)

De acuerdo al reciente cuarto consenso de Maastricht IV 2012⁽²⁾, esta bacteria debería ser erradicada en las siguientes patologías: úlcera péptica, linfoma MALT y dispepsia no investigada en poblaciones con prevalencia de *H. pylori* mayor del 20% y sin signos de alarma. Por otra parte, existe evidencia del beneficio de erradicar la bacteria en la dispepsia funcional y en enfermedades extragástricas (anemia ferropénica, déficit vitamina B12 y púrpura trombocitopénica idiopática); asimismo, en pacientes que inician tratamiento a largo plazo con inhibidor de bomba de protones (IBP), con consumo de AINES y aspirina a dosis bajas, en neoplasia gástrica operada y finalmente, en familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico.

Es fundamental considerar que esta infección debe ser abordada de la misma manera que otras enfermedades graves transmisibles, y erradicarse de manera fiable en el 100% de los casos. Es por esto que el mínimo de éxito esperado para considerar un esquema terapéutico como excelente debe ser del 95% por intención de tratar. ^(1; 4;7)

A pesar de las diferentes estrategias terapéuticas existentes en la actualidad, la infección por *H. pylori* ha resultado difícil de erradicar por varios factores a destacar, entre ellos, el aumento significativo de la resistencia a antibióticos, principalmente a claritromicina y/o metronidazol, y la falta de adherencia por parte de los pacientes a los esquemas terapéuticos ^(1,2,3,7). Otros factores importantes son la resistencia fenotípica, la alta carga bacteriana dentro de la cavidad gástrica, produciendo un efecto inoculum, y la formación de un biofilm bacteriano, que a menudo produce poblaciones no replicativas (inactivas) denominadas “persisters”. ^(7- 10)

Entre las estrategias existentes, a nivel mundial y según diferentes consensos internacionales, la triple terapia estándar, constituida por IBP y dos de tres

antibióticos (amoxicilina o claritromicina o metronidazol/tinidazol), ha disminuido su éxito como esquema de primera línea, alcanzando una tasa inaceptable de erradicación menor del 70% por intención de tratar (ITT) ^(1-4;7). En Colombia, estudios locales de la triple terapia estándar conducen a resultados inaceptables, demostrando una eficacia del 57% al 73% en 7 días, y del 67% al 79% en 10 días siendo su principal inconveniente la resistencia a los antimicrobianos como la claritromicina y el metronidazol. ⁽¹¹⁾

Es necesario tomar en cuenta que las tasas de resistencia varían a nivel geográfico, y por lo tanto, los regímenes terapéuticos de elección deberían darse de acuerdo al patrón de resistencia local ⁽¹²⁾. En Colombia, un estudio realizado en el hospital de San Ignacio en Bogotá, encontró resistencia a metronidazol en el 97.6% de las cepas de *Helicobacter pylori*, resistencia a tetraciclina en el 85.7%, a claritromicina en el 63.1%, y a amoxicilina en el 9.5% ⁽¹³⁾. De manera consistente, un estudio adicional reportó resistencia a metronidazol del 81,01%, a amoxicilina de 3,8% (IC 95% 0-8,6%) y a claritromicina del 17,72% ⁽⁸⁾. Teniendo en cuenta lo anterior, y según la recomendación actual del consenso de Maastricht, se supera el límite máximo para el uso de claritromicina, la cual puede emplearse en zonas donde la tasa de resistencia de las cepas sea menor del 15-20%, y para el metronidazol (menor al 40%). ⁽²⁾

Para superar este problema, nuevos antibióticos tales como las fluoroquinolonas, han sido utilizados con tasas excelentes de erradicación en esquemas de primera línea. En particular, algunos estudios han evaluado la eficacia y la tolerabilidad de las nuevas fluoroquinolonas, como la moxifloxacina, la cual posee una resistencia bacteriana primaria relativamente infrecuente, y que podría proporcionar una prometedora alternativa a los antibióticos empleados de manera estándar, pudiendo superar la resistencia primaria a macrólidos y nitroimidazoles ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Aún tomando en cuenta lo anterior, y si bien se ha considerado la moxifloxacina como un antibiótico superior en el pasado, en la actualidad no se ha establecido un régimen terapéutico ideal en la erradicación del *Helicobacter pylori*, en especial uno secuencial que incluya el uso de moxifloxacina.

La terapia secuencial, en la cual se administran de dos esquemas diferentes, cada uno de ellos por 5 días, ha surgido como una excelente alternativa como aproximación de primera línea, demostrando una alta tasa de erradicación, incluso en casos con resistencia a la claritromicina ⁽¹⁷⁾. Esta última estrategia pretende solucionar el problema de la resistencia bacteriana emergente durante el tratamiento y sus resultados han sido muy alentadores, por lo cual podría utilizarse como un complemento al uso de nuevos antibióticos. ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la alta prevalencia de *H. pylori*, especialmente en países subdesarrollados, las potenciales complicaciones clínicas de esta infección crónica, y la alta resistencia de las cepas de *H.pylori*, principalmente a Claritromicina y Metronidazol, es de suma importancia identificar esquemas

óptimos que logren una adecuada tolerabilidad y permitan excelentes tasas de erradicación, superiores del 90% a 95%. ^{(1; 4; 9).}

Con la información disponible, es posible sugerir que un esquema basado en moxifloxacin para la erradicación del *Helicobacter pylori* constituye una alternativa exitosa de primera línea, especialmente cuando la sensibilidad frente a otros antibióticos como claritromicina y metronidazol ha disminuido sustancialmente ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Adicionalmente, teniendo en cuenta su baja frecuencia de interacciones, ausencia de eventos adversos serios y menor probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana que otras quinolonas, los esquemas basados en moxifloxacin administrado en asociación de un esquema secuencial, podrían mostrar un aumento en la efectividad terapéutica. ^{(22-24).}

En el presente estudio, nosotros hemos diseñamos un esquema terapéutico (*ERRADIX 1*) de primera línea para la erradicación individual del *Helicobacter pylori*, con el objetivo de cuantificar los desenlaces clínicos, evaluados como efectividad, adherencia terapéutica y perfil de seguridad, de un esquema secuencial de 10 días de duración con Esomeprazol, Moxifloxacin, Amoxicilina, Tinidazol, en pacientes adultos infectados por *H. pylori* no tratados previamente. Este régimen, a la extensión de nuestro conocimiento, no ha sido probado previamente para la erradicación de *Hp*.



2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es efectividad, adherencia terapéutica y tolerabilidad, de un esquema secuencial de primera línea de con Moxifloxacina, Esomeprazol, Tinidazol y Amoxicilina de 10 días de duración para erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*, administrado en pacientes adultos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá - Sección de Gastroenterología, con infección por *H. pylori* confirmada por prueba microbiológica y síntomas de enfermedad ácido péptica?.

3. MARCO TEORICO

Dos investigadores (J.F. y F.S.) realizaron la búsqueda independiente en la base de datos electrónica PUBMED de ensayos clínicos publicados desde 1990 a 2012, en adultos mayores a 18 años, e idioma inglés y español. Se efectuó la búsqueda bibliográfica electrónica, empleando los siguientes términos MeSH: (((microbiological cure) OR eradication)) AND (((helicobacter pylori) AND infection) AND humans) AND adults)) AND moxifloxacin. Se incluyeron los estudios que cumplieron los criterios de búsqueda. La calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos se evaluó mediante la escala de Jadad. Esta escala validada incluye tres directrices de evaluación: aleatorización, cegamiento, y descripción de retiros y abandonos. Su puntuación oscila entre valores de 0 a 5, indicando la calificación más alta una mayor calidad del estudio. Un ensayo clínico aleatorizado es considerado de pobre calidad si su puntuación es menor de 2. (Ver tabla 1)

3. .1 GENERALIDADES

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta aproximadamente el 50% de la población mundial y especialmente en países subdesarrollados, posee un gran impacto al alcanzar en la población adulta una prevalencia hasta de un 90% (1,2,10). Esta bacteria tiene una relación causal con el linfoma asociado a mucosas (MALT) y con la úlcera gastroduodenal, y posee una relación asociativa en patologías como dispepsia no ulcerosa, gastritis y el adenocarcinoma gástrico (1,8,9)

Esta infección debe ser tratada como cualquier otra enfermedad infecciosa, y es por esto que Graham *et al.*, (12) propone la importancia de lograr la erradicación de esta infección en más del 99% de los casos, es así que para ser considerada una terapia excelente debería ser capaz de curar más del 95% de los casos en el primer intento terapéutico (1). Actualmente, el éxito de la terapia triple estándar a nivel mundial ha disminuido a tasas inaceptables de erradicación inferiores al 80%, principalmente en países como el nuestro con alta resistencia del *H. pylori* a claritromicina o al metronidazol (8,11).

3.2 CARGA DE LA ENFERMEDAD EN COLOMBIA

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en Colombia es muy alta y varía entre una región y otra. Según un estudio realizado por el Departamento de Patología del Centro médico de la Universidad de Louisiana publicado en 1990, la más alta prevalencia se encontró el pasto, Nariño (93%) y la más baja en Cali, Valle del cauca (63%).

A pesar que la vía exacta de transmisión se desconoce, el contacto persona a persona juega un papel muy importante, especialmente en el contacto entre niños entre los dos y los nueve años; en esta población el número de hermanos dentro del rango de edad que cohabitan está directamente relacionado con la frecuencia de test positivo para *Helicobacter pylori*. La infección se adquiere en los primeros años de vida, por lo cual la prevalencia se incrementó desde 53% en niños de dos años hasta 87% en niños de nueve años, en un estudio realizado en Aldana, Nariño por el Departamento de Epidemiología de la Escuela de salud pública de la Universidad de California.

En nuestro país no se han encontrado asociaciones entre estatus sociocultural o condiciones sanitarias, como determinantes de la infección por *Helicobacter pylori*. Un estudio realizado en población médica de la ciudad de Medellín, Antioquia encontró que el 77.2% de los médicos eran positivos para la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13. El único determinante de la prevalencia de la infección fue el sexo, siendo mayor la prevalencia en hombres (78.4%) que en mujeres (72.6%)

Colombia no sólo es un país con alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, sino también con alta frecuencia de cáncer gástrico, siendo esta patología la primera causa de muerte oncológica en el país y aportando casi 4500 muertes por año, es decir que en promedio cada dos horas muere un paciente colombiano por cáncer gástrico.

3.3 FACTORES INTRÍNSECOS Y EXTRÍNSECOS DEL *HELICOBACTER PYLORI*.

De particular importancia es el hecho de que *H. pylori* se protege del ácido al estar inmerso en la capa de moco, la cual actúa como una barrera que difunde la exposición de la bacteria a los antibióticos (13), además, cuando estos llegan al estómago, se desplazan hacia el intestino, conforme aquel se desocupa de manera permanente, perdiéndose el efecto tópico de los mismos determinando que su acción sea fundamentalmente sistémica (14), y varios de los antibióticos utilizados disminuyen su actividad por el ácido del estómago. La eficacia de otros antibióticos como las sales de bismuto, la tetraciclina y el metronidazol no es influida por el ácido. La claritromicina es particularmente sensible al ácido, el cual favorece su degradación, con una vida media de una hora a un pH de 2 (17). Otros dos factores importantes son el efecto del inóculo y el efecto del biofilm. El primero hace referencia a que *H. pylori*, de manera similar a otras bacterias, en poblaciones en donde existen altas concentraciones del microorganismo, hay individuos dentro de la población, que no se replican (durmientes) y, por lo tanto, pueden sobrevivir durante la antibioticoterapia sin que necesariamente sean resistentes al antibiótico. El biofilm es una población de microorganismos, que

crecen unidos entre sí, adheridos a superficies o interfaces y envueltos por una matriz de exopolisacáridos que los protege de la acción de los antibióticos (19). Recientemente, se demostró que *H. pylori* puede formar biofilm in vivo, el cual puede ser un importante mecanismo de persistencia de la infección y protección contra los antimicrobianos. *H. pylori* no se replica a pH menor de 6, por lo cual en este microambiente grandes poblaciones del mismo, se mantienen sin replicación y como mencionamos, al aumentar el pH, se recupera la proliferación bacteriana y con ella el efecto de los antibióticos

Al elevar el pH con inhibidores de bomba de protones (IBP), la población de *H. pylori* que hasta entonces no se replicaba, comenzará a hacerlo, permitiendo que se produzcan los efectos bactericidas (amoxicilina) o bacteriostáticos (claritromicina) y si el pH continúa elevándose hasta llegar a la neutralidad, el mismo IBP eliminará a muchos de estos microorganismos ya que estos medicamentos inhiben el sistema enzimático de ureasa, por ello, las pruebas de ureasa rápida pueden dar resultados falsamente negativos en presencia de IBP

3.4. INDICACIONES DE ERRADICACIÓN

De acuerdo al reciente cuarto consenso de Maastricht 2012(2), esta bacteria debería ser erradicada en las siguientes patologías: úlcera péptica, linfoma MALT y dispepsia no investigada, en la cual se decide no realizar un estudio endoscópico y se elige la estrategia “test and treat” en pacientes jóvenes, sin signos o síntomas de alarma y en poblaciones donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* es mayor al 20%. Sin embargo, se recomienda un estudio endoscópico temprano en pacientes con mayor riesgo de cáncer gástrico, como lo es en adultos mayores de 45 años y/o en presencia de signos o síntomas de alarma subsecuentes a enfermedad orgánica. Adicionalmente, existe evidencia del beneficio de erradicar la bacteria en la dispepsia funcional, en donde el estudio endoscópico no presenta hallazgos patológicos. Del mismo modo, en enfermedades extragástricas (anemia ferropénica, déficit vitamina B12 y púrpura trombocitopénica idiopática), en pacientes que inician tratamiento a largo plazo con inhibidor de bomba de protones (IBP), a los pacientes sometidos a terapias con AINES y aspirina a dosis bajas, en pacientes post resección gástrica por cáncer, y finalmente, en familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico.

3.5. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Una erradicación excelente (>95%) no se ha podido lograr a pesar del inmenso número de estrategias terapéuticas que se han probado hasta la fecha (1). Entre las diversas causas atribuibles a esta dificultad en la erradicación del *H. pylori* están el incumplimiento del paciente, la resistencia antibiótica principalmente a

Clarithromicina y Metronidazol, la variabilidad genética y polimorfismo de del CYP 2C19 (1-3). De igual forma se han atribuido a factores principales como lo son la alta carga bacteriana que promueve un efecto inoculum, su ubicación intracelular, la formación de un biofilm bacteriano y las células persisten o inactivas sumamente tolerantes a antibióticos por adaptación al entorno microambiental (10). De manera adicional la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos no implica lograr la erradicación completa de la bacteria y en muchos de los casos como ha sido descrito claramente por Gisbert (1) las menores tasas de erradicación se han obtenidos en pacientes con cepas de *H. pylori* susceptibles a todos los antibióticos, lo anterior indica que la resistencia bacteriana es multifactorial y la sensibilidad antibiótica no es el único factor relacionado a las fallas de erradicación (1). Es por esta razón, que se ha sugerido como estrategia terapéutica combinar agentes antimicrobianos y antibiofilm (ej.: enzimas o sustancias de degradación como N-acetil cisteína, inhibidores de la detección de quórum o de la comunicación intercelular bacteriana), las cuales sinérgicamente interferirán más eficazmente en los diversos mecanismos que utiliza el *H. pylori* para infectar crónicamente.

Un estudio realizado en el hospital de San Ignacio en Bogotá, Colombia, encontró resistencia a metronidazol en el 97.6% de las cepas de *Helicobacter pylori*, resistencia a tetraciclina en el 85.7%, resistencia a claritromicina en el 63.1% y resistencia a amoxicilina en el 9.5% de los casos. Lo cual evidencia una apremiante necesidad de contar con alternativas antimicrobianas más eficaces en nuestro medio.

3.6. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

La calificación de los tratamientos con base a la tasa de curación de la infección por intención de tratar (ITT) va desde el grado A ó excelente con una tasa $\geq 95\%$, grado B o bueno (90-94%), grado C o aceptable (85-89%), grado D o pobre (81-84%), hasta grado F o inaceptable, con tasa de curación $\leq 80\%$ (1).

Entre las diferentes terapias para el tratamiento del *Helicobacter pylori* están la terapia triple estándar, constituida por IBP y dos de tres antibióticos (amoxicilina o claritromicina o metronidazol/tinidazol), la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), la triple con levofloxacino (IBP, levofloxacino y amoxicilina), la terapia secuencial (IBP más amoxicilina seguido de IBP, claritromicina y metronidazol o tinidazol) y la terapia concomitante o cuádruple sin bismuto constituida por IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol (4,7). En la actualidad, la terapia triple estándar alcanza niveles inaceptables de erradicación del *H. pylori* menores del 80% por intención de tratar (ITT) debido, principalmente, al aumento de la resistencia a claritromicina y metronidazol (12,13).

Según el consenso de Maastricht IV⁽⁸⁾, como tratamiento de primera línea en regiones con resistencia a la claritromicina menor del 15 a 20%, se ha recomendado la terapia triple estándar, o la terapia cuádruple con bismuto como una alternativa, y de segunda línea las terapias cuádruple con bismuto o triple con levofloxacino. Por otro lado, en regiones con resistencia a la claritromicina mayor del 15 a 20%, los esquemas terapéuticos indicados de primera línea incluyen la terapia cuádruple con bismuto, la terapia secuencial y la terapia concomitante o cuádruple sin bismuto, mientras que la triple terapia con levofloxacino se utiliza como segunda línea (1,32). La terapia cuádruple ha demostrado ser efectiva en el orden aproximado del 90%, las terapias secuencial y concomitante con tasas de erradicación similares respectivamente 93,4% y 91,7% IC 95% en análisis por ITT (1,8) (Ver tabla 2)

Tabla 1. Terapias de primera línea recomendadas para a infección por *H. pylori*.

Tratamiento	Régimen	Indicado en áreas con alta resistencia a claritromicina	Indicado en áreas con baja resistencia a claritromicina	Efectividad (%)
Terapia triple estándar	IBP (dosis estándar, c/12h), claritromicina (500 mg c/12h) y amoxicilina (1 gr c/12h) x 7 – 14 días		X	53 – 73 (7 días) 67 - 79 (10 días)
Terapia cuádruple con bismuto	IBP (dosis estándar, c/12h), bismuto (dosis estándar, c/8h), tetraciclina (500 mg, c/8h) y metronidazol (500 mg, c/8h) x 7 - 10 días.	X	X	74 (7 a 10 días)
Terapia secuencial	Los primeros 5 días con IBP(dosis estándar, c/12h) y amoxicilina (1 gr c/12h), seguido por 5 días con IBP (dosis estándar, c/12h), claritromicina (500 mg c/12h), metronidazol (500 mg, c/12h)	X	X	80-93
Terapia concomitante (terapia cuádruple sin bismuto)	IBP (dosis estándar, c/12h), claritromicina (500 mg c/12h) y amoxicilina (1 gr c/12h)	X	X	91.7

bismuto)	y metronidazol (500 mg, c/12h) x 7-10 días.			
Terapia triple con Levofloxacin	IBP (dosis estándar, c/12h), levofloxacin (500 mg c/12h) y amoxicilina (1 gr c/12h) x 10 días.	X	-	84 -96
Terapia híbrida	Los primeros 7 días con IBP(dosis estándar, c/12h) y amoxicilina (1 gr c/12h) seguido por 7 días con IBP (dosis estándar, c/12h), amoxicilina (1 gr c/12h), claritromicina (500 mg c/12h) y metronidazol (500 mg, c/12h)	X	X	94. 5-100
Terapia miscelánea	Los primeros 5 días con IBP IBP(dosis estándar, c/12h), amoxicilina (1 gr c/12h) y metronidazol (500 mg, c/8h), seguido del día 6 a 10 con IBP (dosis estándar, c/6h) y metronidazol (500 mg, c/8h), seguido del día 11 a 15 con IBP (dosis estándar, c/12h), claritromicina (500 mg c/12h) y metronidazol (500 mg, c/8h).	X	X	90–98.3

3.6.1 ESOMEPRAZOL, MOXIFLOXACINA Y AMOXICILINA EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

En el año 2005 se publicó un trabajo realizado por los departamentos de medicina interna y patología médica de la Universidad católica en Roma Italia. Los investigadores reconocían que la principal causa de la falla terapéutica en los regímenes de erradicación del *Helicobacter pylori* es la resistencia a claritromicina, por lo cual se hacía pertinente desarrollar nuevos esquemas de tratamiento.

Un antibiótico que ha emergido en reemplazo de la claritromicina, es la moxifloxacin, en triple terapia, asociada a amoxicilina en las dosis usuales y un IBP dos veces al día. Moxifloxacin es una quinolona, isómero de ofloxacin con un amplio espectro de actividad contra algunas bacterias Gram positivas y Gram negativas (94,95). Su actividad antibacteriana se basa en la inhibición de la topoisomerasa II. Administrada oralmente es rápida y casi completamente absorbida con biodisponibilidad de 100%, tiene vida media de 9 a 16 horas, con excreción predominantemente renal, con pocos efectos colaterales (98, 99).

Los esquemas con este antibiótico han demostrado eficacia superior al 85% en esquema de primera línea de siete a diez días (98) e incluso con tratamientos de cuatro días con tasas de erradicación superiores al 90%

Teniendo en cuenta que la moxifloxacin se caracteriza por una rápida absorción después de su administración oral, que su biodisponibilidad es del 89% y que tiene muy buena penetración a tejidos y fluidos, consideraron que sería el fármaco idóneo para la erradicación del *Helicobacter pylori* como tratamiento de primera línea ya que además presentaba mejor perfil de seguridad y menor probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana que otras quinolonas.

El estudio tenía por objeto comparar la eficacia y tolerabilidad de dos esquemas basados en moxifloxacin versus los esquemas basados en claritromicina.

En el estudio participaron 320 pacientes con test positivo para *Helicobacter pylori*, los cuales fueron asignados aleatoriamente a recibir uno de los cuatro esquemas terapéuticos posibles durante siete días: Esquema 1: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Tinidazol 500 mg dos veces al día, Moxifloxacin 400 mg una vez al día.

Esquema 2: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día, Moxifloxacin 400 mg una vez al día.

Esquema 3: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Tinidazol 500 mg dos veces al día, Claritromicina 500 mg dos veces al día.

Esquema 4: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día, Claritromicina 500 mg dos veces al día.

Los investigadores demostraron que los esquemas basados en moxifloxacina eran superiores a los esquemas basados en claritromicina, siendo las tasas de erradicación del 90% y 87.5% respectivamente para los esquemas 1 y 2 y de 75% y 72.5% para los esquemas 3 y 4, correspondientes a claritromicina.

Este trabajo abrió una nueva ventana en el tratamiento del *Helicobacter pylori* y permitió que se beneficiaran muchos pacientes en el mundo con este tratamiento de primera línea. Sin embargo, si bien estaba claro que la moxifloxacina es un antibiótico superior en la erradicación del *Helicobacter pylori*, el régimen terapéutico ideal aún no había sido establecido.

En 2010 Investigadores de la universidad G.d'Annunzio en Chieti-Pescara, Italia publicaron un trabajo en el cual compararon cuatro esquemas diferentes basados en moxifloxacina con el fin de determinar el tratamiento ideal en la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo.

En el estudio los pacientes recibieron cuatro regímenes diferentes: Esquema 1 Duración 10 días: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día, Moxifloxacina 400 mg dos veces al día. Esquema 2: Duración 7 días: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día, Moxifloxacina 400 mg dos veces al día. Esquema 3: Duración 5 días: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día, Moxifloxacina 400 mg dos veces al día. Esquema 4: Duración 10 días: Esomeprazol 20 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día, Moxifloxacina 400 mg una vez al día.

El esquema más eficaz fue el esquema número 1 (Esomeprazol 20 mg dos veces al día, amoxicilina miligramos dos veces al día, moxifloxacina 400 mg dos veces al día por 10 días) logrando una erradicación del 94.4% en el análisis por protocolo. Es decir que si un paciente completa los días 10 de tratamiento, con una adherencia al tratamiento superior al 80%, la tasa de erradicación se acerca al 95%.

En los pacientes de esquemas diferentes, en quienes no sólo la erradicación del *Helicobacter pylori* con el primer tratamiento, se propuso repetir el tratamiento con el esquema número 1, logrando una tasa de erradicación en segunda intención de 92.9%.

En el esquema número 1 el 12.2% de los pacientes presentaron algún evento adverso, ninguno de los eventos de sus fue serio; se presentaron dos casos de distensión abdominal, un caso de dolor abdominal, cuatro casos de náusea, dos casos de deposición blanda, y los casos de diarrea. No se presentó ningún evento adverso serio en ninguno de los grupos. (Ver tabla 1)

3.6.2 ESQUEMAS SECUENCIALES

Frente a la creciente resistencia antimicrobiana, una alternativa que ha demostrado ser altamente eficaz es la utilización de esquemas secuenciales, en los cuales la terapia cambia de un esquema inicial a un esquema diferente, cada uno de ellos por 5 días. Esta estrategia pretende solucionar el problema de la resistencia bacteriana emergente durante el tratamiento y sus resultados han sido muy alentadores.

Un reporte publicado en 2011 por un grupo de investigadores de la unidad de Gastroenterología del hospital de Hasharon en Tel-Aviv, Israel. Encontró que el uso del esquema secuencial aumentaba significativamente la tasa de erradicación, por encima del 90%, resultado similar al obtenido por el servivio de Gastroenterología de ASL BAT en Andria, Italia.

La principal experiencia con esta terapia secuencial proviene de Italia, aunque recientemente, Sánchez Delgado y col de España, encontraron que el éxito de esta terapia en su población fue de 84% por intención de tratar y 90% por protocolo. En Corea la terapia secuencia fue eficaz en 80,8%. Estos resultados con la terapia secuencial por fuera de Italia, así como su pobre eficacia en casos de resistencia dual, implican que sería necesario que en cada país se estudie su desempeño, antes de utilizarla empíricamente.

Racional: Con la información disponible hasta el año 2010 era posible concluir entonces que un esquema basado en moxifloxacina para la erradicación del *Helicobacter pylori* se constituya en una alternativa muy eficaz para la erradicación de la bacteria cuando la sensibilidad frente a otros antibióticos ya había disminuido sustancialmente; adicionalmente por la baja frecuencia interacciones y la ausencia de eventos adversos serios los esquemas basados en moxifloxacina se constituyeron en una alternativa de primera elección. El empleo de un esquema secuencial debe aumentar la efectividad del esquema basado en Moxifloxacina. Siendo Colombia un país con alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, y que las cepas colombianas presentan resistencia a claritromicina superior al 60%, es de vital importancia determinar la efectividad clínica de un esquema basado en moxifloxacina en la erradicación del *Helicobacter pylori*, bajo condiciones de práctica real.

3.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se dividen en invasivos o no invasivos. Los métodos invasivos se basan en la demostración directa del microorganismo mediante biopsias gástricas obtenidas por endoscopia. Los métodos no invasivos tienen en cuenta la detección de ciertas características de la bacteria, como la respuesta del sistema inmunitario a través de la medición de

anticuerpos específicos, o de la hidrólisis de la urea en la prueba del aliento con urea marcada con carbono isotópico. (Ver tabla 1)

La recomendación actual para determinar la erradicación, como Gold Standar según el consenso de Maastricht IV/2012 (Malfertheiner P, 2012), es la utilización de pruebas no invasivas como la prueba de antígenos en heces, que alcanzan una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 91%, 93%, 92% y 87%, respectivamente. (Sierra, 1994).

Tabla 2. Métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori*

Métodos	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Ventajas	Requisitos/ desventajas	Utilidad
Directos					
-Ureasa rápida	95-100	85-95	Económico, rápido, disponible.	Proporciona información de la existencia de la bacteria, sin aportar datos sobre el estado de la mucosa. Menor sensibilidad si se utiliza para confirmar la desaparición de <i>H. pylori</i> tras haber administrado tratamiento erradicador.	Diagnóstico en pacientes sintomáticos, sometidos a endoscopia.
-Histología	95-100	85-95	Demuestra la presencia del microorganismo, e informa sobre los cambios morfológicos de la mucosa gástrica	Costo elevado, requiere endoscopia.	Visualización de la bacteria, sobre todo si se aplica tinción de Giemsa modificada.
-Cultivo	90-100	75-90	Alta especificidad. Permite tipificar el organismo y determinar su sensibilidad frente a los agentes antibacterianos	Escasa sensibilidad. Procedimiento relativamente complejo y de elevado costo y tiempo. Su empleo rutinario no	Casos en los que se necesita identificar patrón de resistencia frente a distintos regímenes terapéuticos

				resulta necesario si se considera la elevada eficacia del tratamiento empírico.	
Indirectos					
-Pruebas serológicas	80-95	85-95	Idóneos para los estudios epidemiológicos.	Rentabilidad reducida en personas ancianas con atrofia gástrica. Los títulos descienden a partir del 6° mes post tratamiento, por lo que no se recomienda para valorar erradicación. No discriminan entre personas con infección activa o individuos sanos con exposición previa a la infección.	Estudios epidemiológicos, población pediátrica.
-Prueba de aliento con urea C ₁₃ o C ₁₄	>95	90-100	Reproducible cómoda realización, tolerabilidad, detecta infección activa incluso ante densidades bajas de <i>Hp</i> . Alta sensibilidad y especificidad.	Pueden producirse falsos negativos si coexiste la toma de antibióticos o IBP que deben hacerse suspendido al menos 15 días previos.	Prueba óptima para seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento erradicador. Puede utilizarse tantas veces como sea necesario, incluso en niños y mujeres embarazadas
-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 el diagnóstico de la infección en pacientes no tratados, y como prueba confirmadora de la erradicación

3.8.1.MOXIFLOXACINA

Mecanismo de acción: Esta quinolona tiene una actividad dada principalmente por la inhibición de la ADN-girasa (topoisomerasa II) y de la topoisomerasa IV. Estas enzimas son esenciales en el proceso de replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano. La ADN-girasa está formada por 2 subunidades (girA y gir B) , la topoisomerasa IV está formada por parC y parE.

Indicaciones: Es un antibacteriano de amplio espectro, útil en el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles a la moxifloxacin, exacerbación de bronquitis bacteriana, sinusitis aguda bacteriana, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de la piel y tejidos blandos.

Efectos secundarios: La moxifloxacin es un medicamento muy bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos son leves y no requieren la suspensión del medicamento. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son: Náuseas (7%), diarrea (6%), mareo (3%). Algunos eventos adversos reportados con menor frecuencia son: Cefalea, dolor abdominal, reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, vómitos, anorexia, artralgias, mialgias, nerviosismo, agitación, insomnio, ansiedad, y visión borrosa. La moxifloxacin es la única quinolona que no desencadena fotosensibilidad.

Interacciones: Antiarrítmicos clase I (Quinidina – procainamida) y clase III (amiodarona-sotalol) pueden inducir torsades de pointes. Los antiácidos, hierro y laxantes pueden disminuir la absorción (debe tomarse 4 horas antes o después). Como todas las quinolonas, los AINE pueden incrementar el riesgo de estimulación del SNC y desencadenar convulsiones. Dado que la moxifloxacin no utiliza la vía metabólica del citocromo P-450, no se presentan interacciones medicamentosas con digoxina, itraconazol, teofilina, warfarina, morfina, atenolol, anticonceptivos y gliburida.

3.8.2. ESOMEPRAZOL

Mecanismo de acción: El esomeprazol es un isómero S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico por un mecanismo de acción selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de ácido de la célula parietal, donde dada la alta acidez del medio, se transforma en su forma activa el derivado sulfenamido. Su acción es inhibir la bomba de protones (H^{+}/K^{+} - ATPasa), con lo cual impide la formación de HCl.

Indicaciones terapéuticas: Reflujo Gastroesofágico (ERGE), tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada, tratamiento sintomático del Reflujo Gastroesofágico, En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar el

Helicobacter pylori y para cicatrización de úlcera duodenal asociado con H. pylori; prevención de recaídas de úlcera péptica en los pacientes con úlceras relacionadas por H. pylori.

Efectos secundarios: Reacciones frecuentes (incidencia $> 1/100$, $< 1/10$): cefalea, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas / vómito, estreñimiento. Reacciones infrecuentes (incidencia $> 1/10.000$, $< 1/1.000$): Reacciones de hipersensibilidad como, edema angioneurótico, reacción anafiláctica, elevación de las enzimas hepáticas, síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme, mialgias.

3.8.3 AMOXICILINA

Indicaciones terapéuticas: Infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores, ocasionadas por bacterias susceptibles como Streptococcus pneumoniae resistente o no a la penicilina, Streptococcus beta hemolítico del grupo A, Haemophilus influenzae y otras infecciones genitourinarias, infecciones entéricas, fiebre tifoidea, meningitis, infecciones de la piel y tejidos blandos, gonorrea. Recientemente se ha comprobado su eficacia para erradicar Helicobacter pylori en asociación con antisecretores: omeprazol, lansoprazol; o bien, ranitidina, metronidazol más sales de bismuto para las úlceras gástricas o duodenales y gastritis crónica, ocasionada por esta bacteria.

Interacciones medicamentosas: La cimetidina, no así la ranitidina, puede incrementar la absorción de la amoxicilina. El probenecid aumenta la concentración plasmática de amoxicilina.

Efectos secundarios: La amoxicilina es un medicamento muy bien tolerado; sin embargo, puede ocasionar reacciones alérgicas y erupciones cutáneas de diverso grado de severidad, eosinofilia, fiebre, angioedema, choque anafiláctico, náuseas, vómito, diarrea y muy raramente colitis pseudomembranosa.

3.8.4 TINIDAZOL

Mecanismo de acción: Antiprotozoario derivado del nitroimidazol, cuyos efectos se manifiestan principalmente en un ambiente anaeróbico, una vez que el tinidazol entra en las células de los microorganismos, el fármaco se reduce en las proteínas intracelulares de transporte de electrones. Debido a esta alteración de la molécula se mantiene un gradiente de la concentración del medicamento, lo que favorece al transporte intracelular del medicamento. Presumiblemente los nitroimidazoles forman radicales libres al interior de las células, que a su vez reaccionan con los componentes celulares resultan en la muerte del microorganismo.



Efectos secundarios: Rubor, anorexia, diarrea, dolor abdominal, estomatitis, glositis, lengua saburral, náuseas, sabor metálico, vómito, ataxia, convulsiones (raras), cefalea, hiperestesias, neuropatía periférica, parestesias, trastornos sensoriales, vértigo, leucopenia, rash, reacciones de hipersensibilidad, prurito, urticaria, edema angioneurótico, coluria, fiebre y fatiga.

Interacciones medicamentosas: El alcohol al ser administrado concomitantemente con tinidazol produce una reacción tipo disulfiram debido a la vida media de eliminación de la sustancia se recomienda abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas hasta que haya pasado una semana desde la toma del medicamento. El tinidazol puede interferir en el metabolismo de la warfarina y puede producir aumento en el tiempo de protrombina, y aumentar el riesgo de sangrado. El litio se asocia con aumento de la toxicidad potencial.



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Fundación
Santa Fe de Bogotá

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)
Nista EC, et al. (14)	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
Bago J, et al. (15)	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 <i>P</i> = 0.3075	1) 57/68 (84) 0.73 - 0.91 2) 63/70 (90) 0.81 - 0.95 <i>P</i> = 0.4099	4

Tabla 3. Ensayos clínicos que evalúan regímenes con Moxifloxacina de primera línea para el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

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)
Ciccaglione AF et al. (16)	2012	ECA	Adultos con <i>H. pylori</i> positivo	1) 57 2) 50	PAU – C13	Terapia triple con moxifloxacina: 1) Mo 400 mg/12h + P 20 mg/12h + A 1 g/12h + x 10 Terapia cuádruple con moxifloxacina: 2) Mo 400 mg/ 12h + P 20 mg/12h + A 1 g/12h + + B 240 mg/12h x 10	PAU – C13, 8 semanas	1) 44/57 (77.1) 2) 46/50 (92) P < 0.03	1) 44/56 (78.5) 2) 46/49 (93.8) P < 0.02	4
Kiliç ZM, et al. (17)	2008	ECA	<i>H. pylori</i> positivo y adultos con DNU	120 1) 30 2) 30 3) 30 4) 30	Histología ó PRU	Terapia triple estándar : 1) RCB 400 mg/12 h + A 1 g/12h + C 500 mg/ 24 h x 14. Terapia triple con moxifloxacina: 2) E 40 mg/12 h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/ 24 h x 14. Terapia triple con moxifloxacina: 3) RCB 400 mg/12 h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/ 24 h x 14. Terapia triple estándar : 4) E 20 mg/12 h + A 1 g/12h + C 500 mg/ 12 h x 14.	PAU - 8 semanas	1) 23/30 (76,7) 61–92 2) 16/30 (53,31) 34–71 3) 20/30 (56,7) 49–84 4) 19/30 (63,3) 54–72 P = 0.3	1) 23/30 (76,7) 61–92 2) 16/30 (53,31) 34–71 3) 20/30 (56,7) 49–84 4) 19/30 (63,3) 54–72 P = 0.3	2

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. (22)	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 $P < 0.05$ 90.4 vs. 80.3 $P < 0.01$ 90.4 vs. 71.4 $P < 0.05$ 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 $P < 0.05$ 1vs.2 $P < 0.01$ 1 vs.3 $P < 0.04$ 1 vs.4	3
Taş A, et al. (23)	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
Bago P, et al. (26)	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) $P < 0.05$ 1 y 2 vs.3 $P < 0.05$ 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) $P < 0.05$ 1 y 2 vs.3 $P < 0.05$ 1 y 2 vs.4	5



Abreviaciones: A, amoxicilina; Az, Azitromicina; B, bismuto; C, claritromicina; c/12h, dos veces al día; c/6h, cuatro veces al día; c/8h, tres veces al día, c/24h, una vez al día; DNU, dispepsia no ulcerosa; EUP, enfermedad ulcero péptica; ECA, Ensayo clínico aleatorizado; ENA, Ensayo clínico no aleatorizado; E, esomeprazol; Fa, famotidina; F, furazolidona; IBP, Inhibidor bomba de protones; ITT, intención de tratar; La, lansoprazol; L, Levofloxacin; Me, metronidazol ; Mo, moxifloxacina; NR, no reportado; O, omeprazol; Of, Ofloxacino; P, pantoprazol; PP, por protocolo; PAU: Prueba en aliento con Urea; PRU, Prueba Rápida Ureasa; RCB, Ranitidina Citrato Bismuto; Ti, tinidazol.



4. PROPÓSITO

La investigación propuesta tiene como fin obtener información que permita proponer un esquema terapéutico de primera línea diferente para el manejo del *H. pylori*, logrando una tasa excelente de erradicación de al menos el 95%, adherencia de al menos el 90%, y mínimos efectos secundarios en pacientes que asisten al Servicio de Gastroenterología de la Fundación Santa Fe de Bogotá del 1° de Junio de 2013 al 30 de febrero de 2014. Tratando así de mejorar la efectividad del tratamiento con los esquemas convencionales, brindando un mayor perfil de tolerabilidad y mejores tasas de adherencia en los pacientes.

5.1. OBJETIVO GENERAL

Cuantificar la efectividad, tolerabilidad y adherencia terapéutica de un esquema secuencial de primera línea para *Helicobacter pylori* usando Moxifloxacina, Esomeprazol, Tinidazol y Amoxicilina, en adultos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá - Sección de Gastroenterología.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

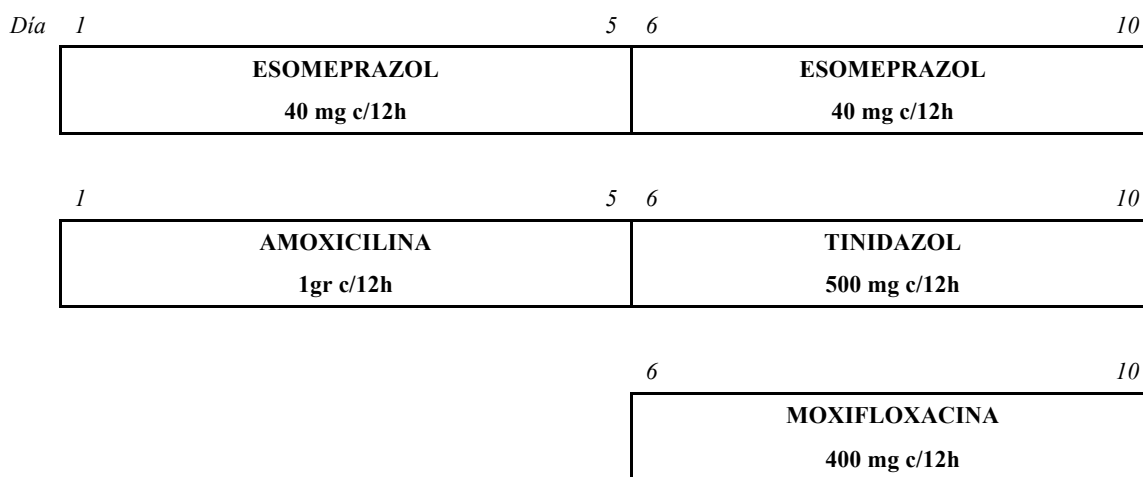
- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibirán el esquema secuencial con moxifloxacina para erradicación individual de *H. pylori*.
- Calcular la efectividad por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP), de un esquema secuencial de erradicación del *Helicobacter pylori* con Moxifloxacina, Esomeprazol, Tinidazol y Amoxicilina, a los dos meses de finalizar el tratamiento.
- Calcular la frecuencia con la cual se presentan efectos secundarios en los pacientes quienes recibirán el esquema terapéutico.
- Calcular la tasa de adherencia al tratamiento de erradicación de *H. pylori*, con el esquema propuesto.

6. METODOLOGIA

6.1. Diseño del estudio:

Estudio de intervención prospectivo no controlado, abierto y único centro. Conducido desde el 1º de junio de 2013 a 30 de abril del 2014, en la sección de Gastroenterología de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Partiendo de un grupo de pacientes adultos con infección por *H. pylori* confirmada por prueba microbiológica y síntomas dispépticos, a quienes se les administrará un esquema secuencial de primera línea diseñado con Esomeprazol, Moxifloxacina, Tinidazol y Amoxicilina de diez días de duración (Ver Figura 1). Se cuantificó efectividad, adherencia terapéutica y perfil de seguridad de este esquema terapéutico en condiciones de la práctica clínica.

Figura 1. Esquema terapéutico secuencial modificado de 10 días de duración.



Se realizó el seguimiento a los pacientes durante el tratamiento de 10 días de duración, y posteriormente durante dos meses a partir de la finalización del tratamiento (Ver Figura 2 y Tabla 2). Se dio como período de tolerancia 1 semana antes, o 2 semanas después del punto determinado para la visita final, a fin que esta pueda realizarse, y esto garantizó la flexibilidad normal de la práctica clínica.

Figura 2. Flujograma del tamizaje, reclutamiento y ejecución del estudio.

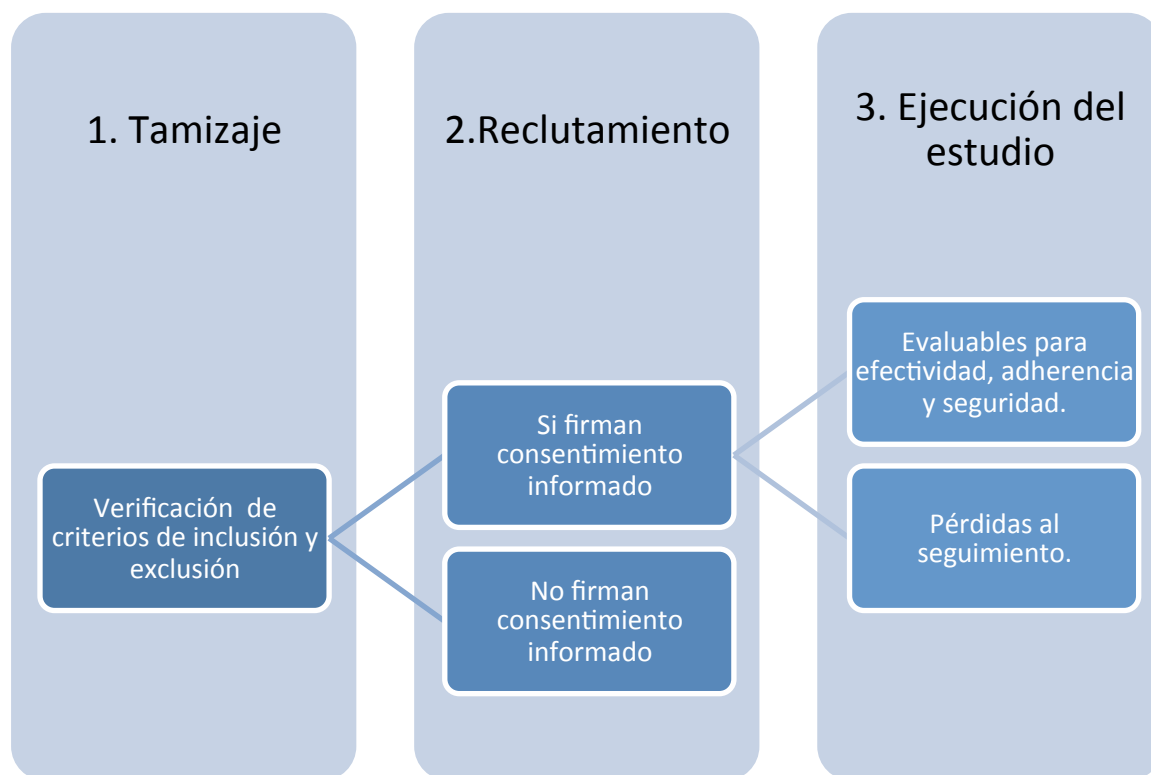


Tabla 4. Protocolo propuesto del estudio.

	Tamizaje	Vinculación	Visita 1 (Día 0)	Visita 2 (Semana 1)	Visita 3 (Semana 2)	Visita 4 (Semana 10)
1°. Verificación de criterios de inclusión y exclusión	X	X				
2°. Firma del Consentimiento informado			X			
3°. Recolección de características demográficas			X			
4°. Anamnesis y			X			X

Examen físico inicial y seguimiento						
5°. Verificación adherencia terapéutica				X	X	X
6°. Verificación de Eventos Adversos				X	X	X
7°. Verificación de efectividad terapéutica						X

6.1.1. Medicamentos de investigación

Los medicamentos empleados en el esquema terapéutico, están actualmente comercializadas y poseen registro sanitario INVIMA vigente.

Moxifloxacina

Marca: Bacterol ® 400 mg

Titular: Novamed S.A.

Registro Sanitario: INVIMA 2012M-0012877

Forma Farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR

Esomeprazol

Marca: Esomed ® 40 mg

Titular: Novamed S.A.

Registro Sanitario: INVIMA 2011M-0012599

Forma Farmacéutica: CD - CAPSULA DURA

Amoxicilina

Marca: Servamox ® 1000 mg



Titular: Sandoz
Registro Sanitario: INVIMA M-011672
Forma Farmacéutica: CD - CAPSULA DURA

Tinidazol

Marca: Tinidazol MK® 500 mg
Titular: Tecnoquimicas
Registro Sanitario: INVIMA 2009M-000953 R3
Forma Farmacéutica: TN – Tableta recubierta

6.1.2. Dosificación

Duración 10 días. Secuencia 1 (5 días): Esomeprazol 40 mg dos veces al día, Amoxicilina 1000 mg dos veces al día. Secuencia 2 (5 días): Esomeprazol 40 mg dos veces al día, Tinidazol 500 mg dos veces al día, Moxifloxacina 400 mg dos veces al día.

6.1.3. Efectividad

La erradicación fue confirmada por medio de una prueba negativa de antígeno en materia fecal *para H. pylori*, realizada mínimo cuatro semanas después de la toma de la ultima medicación. Esta prueba será realizada en todos los pacientes y de manera sistematizada en el Laboratorio Clínico Idime.

Se reporta efectividad de erradicación terapéutica e análisis por intención de tratar (ITT) y análisis por protocolo (PP), reportando tanto el número de pacientes tratados y curados. El éxito es definido, como una tasa de erradicación superior al 95%.

6.1.4. Adherencia terapéutica y efectos secundarios

La adecuada adherencia fue definida como una ingesta de la medicación mayor al 90%. Se solicitará al paciente que retorne al investigador el medicamento no utilizado, de modo que se calcularon el número de dosis omitidas. Los pacientes fueron informados de la importancia del estricto cumplimiento del horario del esquema terapéutico, y se explicaron los posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento. Adicionalmente, se tuvo un seguimiento cercano a través de llamadas telefónicas, con el fin de animar a los pacientes evitándose abandono de la terapia.

Un cuestionario incluido en el Cuaderno de Recolección de datos (CRF), fue diligenciado para registrar el consumo de medicamentos y la presencia de efectos secundarios. Estos parámetros fueron evaluados por medio de un interrogatorio realizado al paciente en visitas de las semanas 1, 2 y 10.

6.1.5. Medicamentos concomitantes

Una de las diferencias importantes entre un ensayo clínico controlado y un estudio en un escenario de la práctica clínica real, radica en los medicamentos concomitantes ya que algunas interacciones medicamentosas podrían alterar tanto el perfil de seguridad, como el resultado terapéutico esperado. Los estudios de efectividad asumen que en condiciones reales los pacientes se expondrán a medicamentos distintos al medicamento de estudio, y que en consecuencia el comportamiento en la práctica real puede diferir del observado en estudios clínicos. En virtud de lo anterior todo tipo de medicamentos concomitantes, suplementos dietarios o preparaciones botánicas fueron permitidos ya que ello representa las condiciones reales de práctica clínica.

6.2. Hipótesis

Hipótesis nula: La tasa de curación del tratamiento para la erradicación individual de *H. pylori* es <95 . **Hipótesis alterna:** La tasa de curación del tratamiento para la erradicación individual de *H. pylori* es ≥ 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

6.3. Población y Muestra

La población de estudio fue conformada por pacientes adultos de 18 a 70 años de edad, quienes cumplieron los criterios de inclusión y que asisten a la sección de Gastroenterología, Endoscopia digestiva o consulta externa institucional del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Colombia), entre el 1º de Junio del 2013 y 30 de abril de 2014.

6.3.1 Unidad de análisis

Pacientes adultos con infección por *H. Pylori* confirmada por prueba microbiológica y síntomas de enfermedad ácido-péptica, sin tratamiento previo de la infección.

6.3.2. Diseño muestral

Fueron elegibles los pacientes que asisten a la sección de Gastroenterología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, que cumplan con los criterios de selección del

estudio de manera consecutiva y hasta alcanzar una muestra de 42 pacientes. Se completo el reclutamiento en el período comprendido entre el 1º de junio al 30 de febrero de 2014.

6.3.4. Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se tuvo en cuenta que en la revisión de literatura internacional, la efectividad terapéutica fue del 95 % con un esquema terapéutico similar. Se definió como aceptable un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 88 – 100%. Empleando una prueba Z a dos colas, el tamaño muestral calculado fue de 38 pacientes, más un 10% adicional como previsión a pérdidas al seguimiento se obtiene un tamaño muestral total de 42 pacientes. Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones de Graham et al., (1) para estudios piloto que evalué la eficacia de un esquema terapéutico, se requiere una muestra aproximada entre 30 a 40 pacientes, el cual permite obtener una estimación confiable de los resultados, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

6.4.1. Criterios de Inclusión

Se incluyeron pacientes con las siguientes características:

- Adultos de 18 a 70 años de edad.
- Síntomas de enfermedad ácido péptica.
- Presencia de infección por *H. pylori* por prueba microbiológica positiva (no mayor a seis meses de realizada, que incluye (histología, test rápido de detección, urea C13, o antígenos de *H. pylori* en materia fecal). Sin embargo, no es criterio de inclusión una prueba serológica si ésta no es confirmada por prueba microbiológica.
- Deseo de participar en el estudio y firma de consentimiento informado.

6.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con signos o síntomas constitucionales dados por pérdida de peso no explicada en los últimos 3 meses, sangrado digestivo (hematemesis o melenas) o vómito persistente.
- Historia de alergia a cualquier medicamento empleado
- Previa falla terapéutica en la erradicación para *H. pylori*.
- Embarazo (por fecha de última regla) o lactancia o enfermedad sistémica grave.
- Antecedentes de miastenia gravis, síndromes convulsivos, alteraciones psicóticas, alteración función hepática, prolongación intervalo QT.
- Condiciones mentales o psicológicas que les impidan comprender la naturaleza del estudio o alteren su capacidad de decisión.

6.4.3. Criterios de eliminación o retirada

- Retiro voluntario del consentimiento informado:

Los pacientes tuvieron derecho de retirar su consentimiento para participar en el estudio en cualquier tiempo y por cualquier razón. El retiro del consentimiento informado no modificaba la relación médico-paciente, ni el tratamiento estándar de la enfermedad.

- **Retiro por decisión del investigador:**

El investigador tuvo la facultad de retirar a los pacientes cuando los intereses del paciente se vean afectados por su participación, tales como la presentación de eventos adversos serios, embarazo.

- **Por violaciones del protocolo:**

Los tiempos de recolección de datos fijados en el cronograma son de obligatorio cumplimiento; si un paciente no concurrió al menos al 50% de las visitas, incluyendo dentro de ellas a la visita final, se declaró como pérdida al seguimiento y será evaluado por intención de tratar según los datos disponibles, pero será excluido del análisis por protocolo.

6.5. Instrumentos y trabajo de campo

El grupo de investigación elaboró un Formulario de Reporte de Caso (CRF), en el cual un investigador capacitado diligenció por medio de entrevistas en cada una de las visitas propuesta, un cuestionario de preguntas cerradas para recolectar los datos correspondientes a tamizaje, reclutamiento, vinculación, y desenlaces clínicos del esquema terapéutico. **(Ver anexo 2)**

6.5.1 Tamizaje

El objetivo de esta fase fue identificar pacientes que potencialmente puedan participar en el estudio, por tanto se verifican criterios de inclusión y exclusión. En caso de requerirse paraclínicos o imágenes adicionales a las que previamente tiene el paciente, el tratante podrá solicitar en ese momento.

6.5.2. Vinculación

En esta fase se solicitó el consentimiento informado al paciente, y se documentó su información demográfica y el estado clínico del mismo. Adicionalmente, se dieron indicaciones sobre la administración del esquema terapéutico.

6.5.3. Visita 1 (Día 0)

En esta visita correspondió al día del inicio de la terapia, en esta se entregó físicamente el medicamento al paciente.

6.5.4. Visita 2 (Semana 1)

En esta visita se recolectó información sobre eventos adversos de los medicamentos, que pudieron presentarse de manera temprana. Se hizo especial énfasis en la importancia de la adherencia al tratamiento.

6.5.5. Visita 3 (Semana 2)

En esta visita se hizo seguimiento al paciente, verificando el desenlace respecto a eventos adversos y adherencia al tratamiento. Adicionalmente se proporcionó la orden de la prueba de antígeno en materia fecal para *H. pylori*, resultado necesario para la visita 4 (Visita Final)

6.5.6. Visita 4 (Semana 10)

En esta visita se recolectó la información sobre desenlaces finales por anamnesis y prueba de laboratorio.

6.5.7. Pruebas de laboratorio.

En todos los pacientes la prueba empleada para la detección de *H. pylori* a los dos meses de finalizar el tratamiento, la determinación de antígenos para *H. pylori* en fue en materia fecal. Esta prueba se realizará en el laboratorio clínico IDIME S.A, cuyo patrocinio económico fue suministradas por el laboratorio farmacéutico Novamed S.A.

6.5.8. Horarios y duración esperada del estudio

El reclutamiento de pacientes se completó por parte de los investigadores, en un período de seis meses en horario de lunes a viernes de 7 am a 5 pm, en el servicio de endoscopia digestiva de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

6.6. Variables

Tabla 5. Manual de codificación de variables*

Dimensión	Variable	Indicador	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de medición	Tipo variable Orientación descriptiva
Aspectos Demográficos y clínicos	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	Cualitativa Nominal	Independiente

			2. Afro descendiente 3. Oriental 4. Hispano 5. Otro		
Desenlaces clínicos	Efectividad	El paciente presenta una 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	El paciente consume más del 90% del total de la medicación.	1. Si 0. No	Cualitativa Nominal	Dependiente, de desenlace o de respuesta
	Efectos secundarios	El paciente presenta algún evento adverso	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

*Los medicamentos concomitantes y comorbilidades fueron consignados en el CRF por cuestiones de auditoría. Sin embargo, no serán variables de medición del presente estudio.

6.7. Calidad del dato. Control de sesgos y Errores

Tabla 6. Calidad del dato. Control de sesgos y Errores

Sesgo	Estrategia de control
Sesgo de selección	Establecimiento de claros criterios de inclusión y exclusión. La muestra seleccionada estuvo conformado por pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y no los exclusión.

Sesgo de información	El Formulario de Reporte de Caso (CRF) será diseñado y revisado por el grupo de investigación. La información consignada en el instrumento de recolección de datos, fue diligenciado por un investigador capacitado para tal fin. La información incluida en el CRF fue supervisada y auditada de manera aleatoria y periódica, por un investigador diferente a quien realizo el diligenciamiento, con el fin de garantizar la fiabilidad del mismo. Crítica de la calidad del dato por parte del investigador en la fase de recolección, y posteriormente al digitarlos e incluirlos en la base de datos electrónica. 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.
-----------------------------	--

6.8. Plan de análisis

Se creó una base de datos en el programa Excel, en la que se introdujo la información recolectada de cada paciente con una codificación de identidad. El procesamiento primario consistió en transformar los datos del CRF en físico, a la base de datos electrónica. Posteriormente, se empleó el programa SPSS versión 20.0 (Universidad del Rosario, Bogotá-Colombia), para realizar el plan de análisis con componente descriptivo y analítico.

Los resultados se describieron por medio de frecuencias absolutas, relativas, proporciones, y medidas de tendencia central. Se realizó la descripción de las variables independientes, entre ellas sexo, edad y características demográficas. Respecto a las variables desenlace se determinó la proporción de pacientes con adherencia terapéutica, al igual que para los desenlaces de seguridad y efectividad. El análisis estadístico de la erradicación individual de *H. pylori*, se llevó a cabo Por Protocolo (PP), en el cual se excluyen los pacientes con inadecuado cumplimiento del tratamiento y los pacientes incluidos en perdidas al seguimiento, y Por intención de tratar (ITT) en el cual se incluyeron a todos los pacientes que fueron seleccionados, aunque no finalizarán el estudio. Para la determinación de intervalos de confianza del 95% se empleó una prueba Z a dos colas. La incidencia de efectos adversos se consideró una variable nominal dicotómica (presente o ausente).

Tabla 7. Plan de análisis estadístico

Objetivos específicos	Plan de análisis estadístico			
Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibirán el esquema secuencial con moxifloxacina para erradicación de <i>H. pylori</i> .	Estadística	descriptiva,	frecuencia	de
	ocurrencia,	proporciones,	medidas	de
	tendencia central.			
Calcular la efectividad por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP), de un esquema secuencial de erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> con Moxifloxacina, Esomeprazol, Tinidazol y Amoxicilina, al menos a dos meses de finalizar el tratamiento.	Estadística	descriptiva,	frecuencia	de
	ocurrencia,	proporciones,	medidas	de
	tendencia central, IC 95%.			
Calcular la frecuencia con la cual se presentan eventos adversos en los pacientes quienes recibirán el esquema terapéutico.	Estadística	descriptiva,	frecuencia	de
	ocurrencia,	proporciones,	medidas	de
	tendencia central.			
Calcular la tasa de adherencia al tratamiento de erradicación de <i>H. pylori</i> , con el esquema propuesto.	Estadística	descriptiva,	frecuencia	de
	ocurrencia,	proporciones,	medidas	de
	tendencia central.			

6.9. Aspectos éticos

El comité corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá, aprobo el consentimiento informado del estudio HERRADIX 1, el cual cumple con los parámetros establecidos por la Resolución 8430 de 1993 y 2378 de 2008 y será aplicado a los participantes del estudio que se desarrollada en esta institución, para su ingreso al estudio de manera voluntaria. **(Ver Anexo 3 y Anexo 4).**

El protocolo se clasifica con riesgo mayor al mínimo según la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, al ser un estudio de intervención. Adicionalmente, se contó con pólizas de responsabilidad civil por daños derivados de la investigación. Los investigadores declararon no tener conflictos de interés, ni vínculos laborales con el laboratorio Novamed S.A.

El Comité considero que el estudio presenta las siguientes observaciones:

- Este estudio cumple con los principios Éticos de Respeto por las personas, Beneficencia y Justicia de acuerdo con el informe de Belmont.
- Los miembros del Comité al igual que los investigadores declaran no tener conflictos de interés.
- Presenta validez científica y social.
- El diseño se ajusta a las normas de investigación en seres humanos.
- La razón de beneficio fue estimada aceptable.
- Los antecedentes curriculares de los investigadores garantizan la ejecución del estudio dentro de los marcos éticamente aceptables.

El grupo investigador se comprometió a:

- Mantener la privacidad y confidencialidad de los participantes
- Enviar un informe de las conclusiones del estudio.
- Informar los resultados del estudio y comunicar los mismos a la comunidad en general, en especial a los sujetos de investigación.

Igualmente este comité se adhiere al Reglamento Interno Versión 05 de 23 de enero de 2012, a la Resolución 8430 de 1993, Resolución 2370 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. El estudio contó con pólizas de responsabilidad civil por daños derivados de la investigación

7. RESULTADOS

El diagrama de flujo resume el estudio en general (Figura 3). Cuarenta y dos pacientes (21 hombres, el promedio de edad fue $45,65 \pm 10$ años) fueron incluidos en el estudio. El 98% de los pacientes fueron de origen hispano, entre hallazgos clínicos el diagnóstico de infección fue por análisis histológico (48 %), y por prueba rápida de ureasa (52%). La descripción demográfica y clínica basal se describe en la **Tabla 8**.

Figura 3. Diagrama de flujo pacientes incluidos en el estudio.

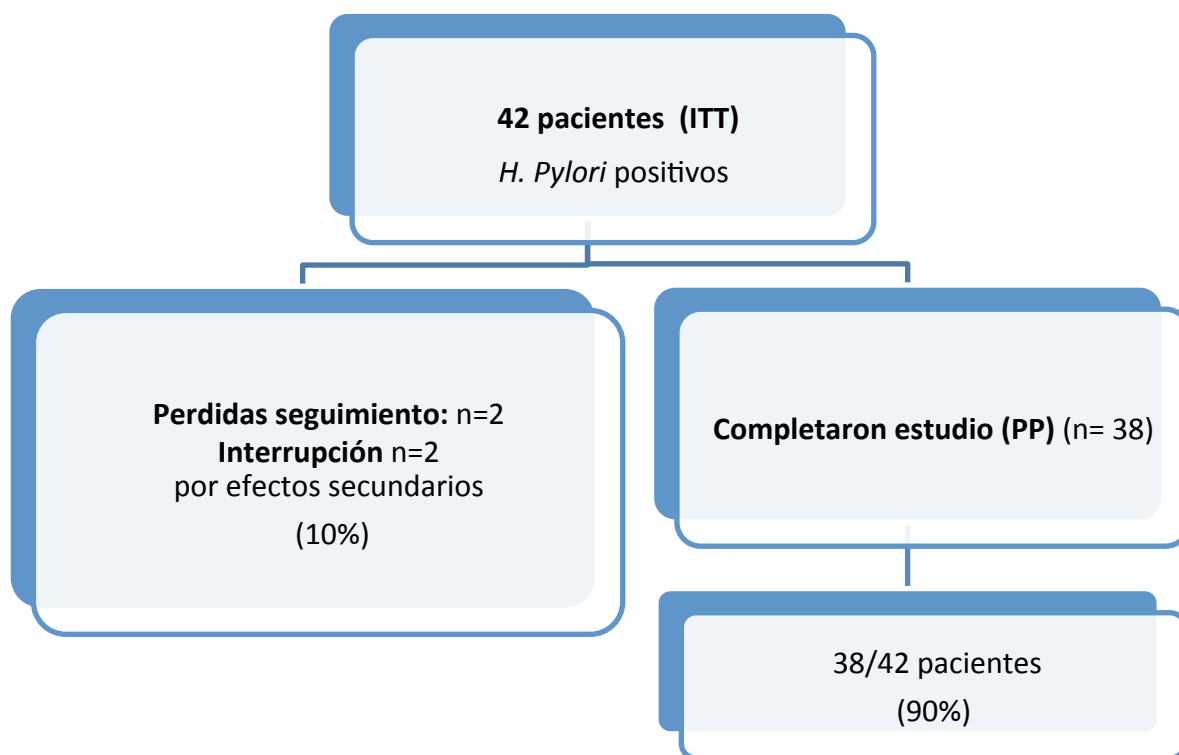


Tabla 8. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con infección por *H. Pylori*.

CARACTERÍSTICAS		Media $\pm$	
		DS	Rango
Edad (años)		45,65 $\pm$ 10	18-89
Tiempo desde diagnóstico (meses)		1,39 $\pm$ 1	0-12
		n	%
Sexo	Hombres	21	50
	Mujeres	21	50
Origen	Hispano	41	98
	Caucásico	1	2
	Negro/ Afro descendiente	0	0
	Oriental	0	0
		n	Porcentaje (%)
Prueba diagnóstica	Análisis histológico	20	48
	Prueba rapida ureasa	22	52

7.1. Efectividad

La tasa de erradicación de *H. Pylori* fue del 87% (IC) 95% (75,5 – 98,5%) en análisis por protocolo (PP), y del 80% (IC) 95% (65 – 93%) en análisis por intención de tratar (ITT).

Tabla 9. Principales resultados de la terapia secuencial con moxifloxacina.

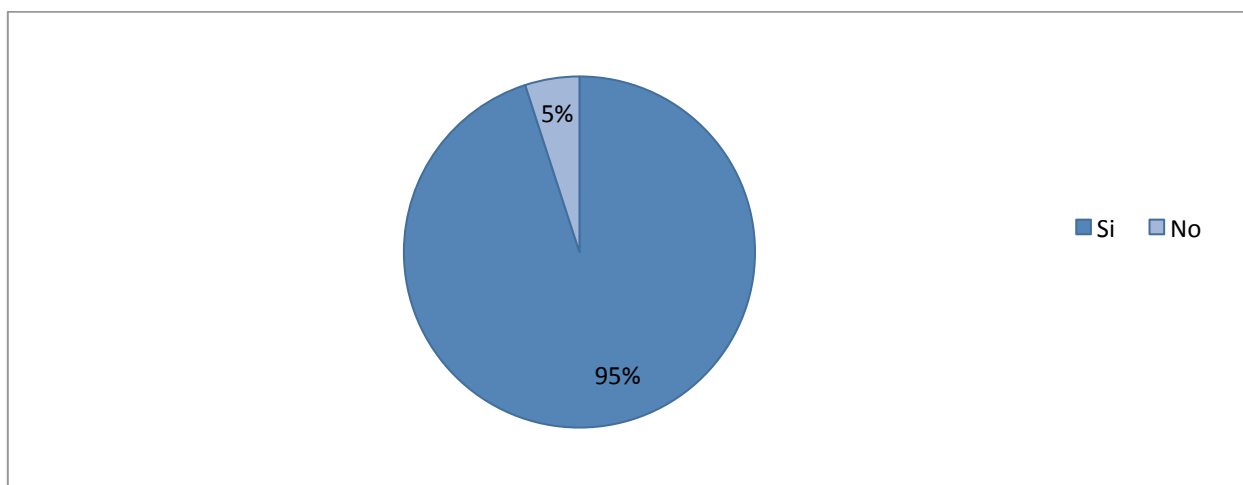
RESULTADOS	% (IC 95%)
Porcentaje erradicación Por Protocolo	87 % (33/38) (75,5–98,5%)*
Porcentaje erradicación Intención de Tratar	80 % (33/42) (65–93%)*
Adherencia	95 % (40/42) ^a (88,2–100%)
Efectos secundarios	48% (20/42) (32,5– 63,5%)

* La erradicación se define como resultado negativo de la prueba de antígeno en materia fecal. Intervalo de confianza del 95%. IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

7.2. Adherencia terapéutica

La adherencia fue excelente, 40 de 42 pacientes cumplieron con una ingesta de la medicación, definido como el consumo del total de las dosis del esquema terapéutico mayor del 90%. **(Ver figura 4).**

Figura 4. Adherencia terapéutica a esquema secuencial con Moxifloxacina.



7.3. Perfil de efectos secundarios

El 48 % (20/42) de los pacientes presentaron al menos un efecto secundario, de intensidad leve y transitorios que aparecieron durante los 2-5 días iniciales de la segunda fase de la terapia. Dos pacientes de los 42 se retiraron del protocolo como consecuencia de la no tolerancia al tratamiento por diarrea. (Ver tabla 9 y Figura 4).

La diarrea fue el síntoma más prevalente, seguido náusea, emesis y alteración del gusto. Otros efectos secundarios reportados fueron dolor abdominal, cefalea, dispepsia, erupción cutánea. Las frecuencias de los efectos secundarios se describen en la tabla 9.

Tabla 10. Incidencia de efectos secundarios durante la terapia secuencial con Moxifloxacin.

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

* Los datos se presentan como porcentaje en análisis por ITT.

8. DISCUSION

El presente estudio demostró que la terapia secuencial basada en moxifloxacin en asociación con esomeprazol, tinidazol y amoxicilina de diez días de duración es eficaz como primera línea de tratamiento para la erradicación del *H. pylori*, alcanzando excelentes tasas de erradicación en análisis por protocolo de hasta el 98,5% y por intención de tratar del 93%. Por otra parte fue muy bien tolerada, con una excelente adherencia terapéutica.

Entre los regímenes terapéuticos de primera línea, está la triple terapia de 7 días de duración que consiste en la administración de inhibidor de bomba de protones, y dos antibióticos diferentes entre claritromicina, amoxicilina y nitroimidazol. El éxito de erradicación del *H. pylori* de terapias convencionales ha disminuido en general a niveles inaceptables ($\leq 80\%$)^{3,17-19}. La falla en la erradicación del *H. pylori* se ha atribuido a varios factores que influyen en este problema actual, que incluye la resistencia a los antibióticos (principalmente claritromicina y metronidazol), el cumplimiento del paciente, la variabilidad genética y los diferentes genotipos del CYP 2C19.^{2,12,27,1}

Para superar la resistencia a los antibióticos es razonable buscar nuevos antibióticos con una alta sensibilidad para el *H. pylori*. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la necesidad de estudiar y vigilar la resistencia a los antibióticos de manera local, encontrando nuevos antibióticos con una resistencia inferior a la claritromicina y metronidazol, al mismo tiempo que se logró encontrar la dosis del esquema antibiótico que ofrezca un resultado terapéutico más cercano al 100% de efectividad¹.

La resistencia primaria de cepas *H. pylori* de pacientes que nunca han sido tratados en el previa para la infección por *H. pylori* a las fluoroquinolonas ha sido reportada menor que a claritromicina en varias zonas geográficas. Aunque los estudios sobre resistencia de la fluoroquinolonas son escasos, se ha detectado un 4,7% en Holanda, en Francia y otros países europeos se observó una tasa del 3-4%^{16,23}.

Por esta razón, regímenes alternativos que superen la resistencia bacteriana a los antibióticos estándar y que reduzcan la incidencia de efectos secundarios se han evaluado. En particular, nuevos esquemas terapéuticos con fluoroquinolonas (levofloxacin o moxifloxacin más un antibiótico y un inhibidor de la bomba de protones).

Con la información disponible, es posible sugerir que un esquema basado en moxifloxacina para la erradicación del *Helicobacter pylori* constituye una alternativa exitosa de primera línea, especialmente cuando la sensibilidad frente a otros antibióticos como claritromicina y metronidazol ha disminuido sustancialmente ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Antos y colaboradores ³⁸, sugirieron la terapia triple levofloxacino como una opción alternativa a cepas con importante resistencia a metronidazol y claritromicina. En general, la literatura actual indica que las terapias triples basadas en Moxifloxacina son eficaces y pueden ser considerados como una alternativa a las terapias triples estándar como primera línea de tratamiento para *H. Pylori* ²³.

Nista y colaboradores ¹⁴, en el año 2005 compararon una terapia triple con moxifloxacina 400 mg /día, asociada a amoxicilina 1 gramo cada 12 horas o tinidazol 500 mg cada 12 horas y esomeprazol 20 mg cada 12 horas, con la triple terapia clásica que incluyó claritromicina asociada con esomeprazol y amoxicilina o tinidazol. Las terapias se prescribieron durante 7 días. Obteniendo una tasa de erradicación excelente, en análisis por ITT del 87,5 a 90% y PP del 88,6% a 92,3%. Estos autores indican que la terapia triple con moxifloxacina puede ser una terapia alternativa prometedora de primera línea. Así mismo, observaron baja incidencia de efectos secundarios, en particular menor incidencia de diarrea al compararlo con la triple terapia estándar con claritromicina, con una buena adherencia terapéutica con comparación con la triple terapia estándar. Al igual que en nuestro estudio los pacientes presentaron mínimos efectos secundarios, en particular alteración del gusto y diarrea.

Los tiempos más prolongados y con dosis más altas han reportado ser las más eficaces, es así que Sacco y colaboradores ²², indican que una triple terapia con 800 mg día de moxifloxacina por 10 días es más eficaz que el mismo tratamiento durante 5 o 7 días, o un tratamiento con 400 mg /día de moxifloxacina durante 10 días, como esquema de primera línea para la erradicación de la infección por *H. pylori*. Los efectos adversos se presentaron en 9-12% de todos los pacientes, del mismo modo que en nuestro estudio todos estos síntomas se clasifican como leves, y apareció durante los primeros 2-3 días de terapia con una tendencia hacia una reducción progresiva y desaparición a los pocos días después de la finalización del tratamiento. Los efectos secundarios fueron los más frecuentes al igual que en nuestro estudio, principalmente por náuseas, distensión abdominal, malestar abdominal, alteración del gusto y dolor epigástrico.

Bago y colaboradores²⁶, en el año 2007 publicaron un estudio en que realizaron un estudio de la triple terapia con moxifloxacino 400mg una vez al día, metronidazol o amoxicilina y lansoprazol, comparado con un tratamiento estándar con claritromicina, metronidazol o amoxicilina y lansoprazol. Sus resultados mostraron una mayor y significativa tasa de erradicación en los grupos tratados con moxifloxacino que la obtenida con la terapia estándar. El porcentaje de erradicación fue 93-95% en el grupo de moxifloxacina y 75-78% en los grupos de claritromicina. Estos autores indican que 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 y Colaboradores en el año 2010¹⁵, llevaron a cabo este estudio con una terapia triple con moxifloxacina 400 mg / día, asociado a lansoprazol 30 mg cada 12 horas y amoxicilina 1 gramo cada 12 horas durante 7 y 10 días de duración, para determinar un impacto de la resistencia Moxifloxacina y la duración de la terapia sobre la eficacia de un tratamiento para la erradicación de la infección por H. Pylori. Por lo tanto, se compararon las tasas de erradicación de H. pylori, los efectos adversos y el cumplimiento de los pacientes. Las tasas de erradicación de 10 días de tratamiento fueron mayores que los de 7 días de tratamiento tanto por ITT y PP, 84%-76% y 84-90%, respectivamente. Al igual que en nuestro estudio, los efectos secundarios reportados por estos autores fueron de intensidad leve a moderada, en la terapia de 7 días dos pacientes descontinuaron la terapia por diarrea, y en la terapia de 10 días un paciente descontinuo la terapia por epigastralgia y dos por diarrea. Los efectos adversos y la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fueron más frecuentes con el período más prolongado de tratamiento, aunque la diferencia no fue significativamente estadísticas.

Contrario a los resultados favorables en cuanto a eficacia de la triple terapia con moxifloxacina Tas y colaboradores²³, en Turquía evaluaron la eficacia y tolerabilidad de Moxifloxacina, lansoprazol y Amoxicilina como esquema de primera línea, sin embargo el régimen no alcanzo tasas de erradicación recomendadas, mostrando 55,4% en análisis por ITT y 57,4% en análisis PP. El régimen fallo en alcanzar las tasas de erradicación recomendadas y tenía efectos adversos más frecuentes dados principalmente por náuseas, emesis y epigastralgia. Los autores sugieren la alta tasa de resistencia a fluoroquinolonas en Turquía, debido al consumo frecuente de las fluoroquinolonas de primera generación en la práctica ambulatoria y la resistencia cruzada entre las fluoroquinolonas de primera y segunda generación.

Entre los puntos fuertes del presente estudio esta la procedencia geográfica homogénea (la totalidad de Colombia), la distribución de género y edad de los pacientes incluidos. Una fortaleza adicional del presente estudio se da en la determinación de la variable desenlace de erradicación, la cual fue efectuada la prueba de antígeno en materia fecal. Según el consenso de Maastricht IV³⁵, la recomendación actual como pruebas no invasivas para la determinación exitosa de la erradicación son: el test del aliento y el estudio de antígenos en heces. Pruebas con sensibilidad del 88 a 95% y especificidad del 95% a 100% y sensibilidad del 94% especificidad del 92%, de manera respectiva para cada prueba.^{36,37}. Así mismo, en la búsqueda realizada en las bases de datos electrónicas (PUMED, EMBASE, LILACS) no se encontraron estudios previos de un esquema secuencial con moxifloxacina.

De manera adicional la terapia secuencial con moxifloxacina, tiene igual duración prolongada y número de tabletas administradas por día, al igual que la terapia secuencial con claritromicina, las cuales brindan una adecuada adherencia terapéutica, pero asociado a un mayor resultado de eficacia terapéutica.

Entre las limitaciones la ausencia de un grupo control. Consideramos que la validez clínica de este estudio no se ve afectada por la ausencia de una prueba preliminar de susceptibilidad a los antibióticos empleados, por el hecho de que no se realiza rutinariamente en las unidades de gastroenterología, así mismo no es indicación necesaria para tratamientos de primera línea. Al respecto, en un estudio previo realizado se evidenció que una triple terapia que incluye fluoroquinolonas de primera línea para *H. Pylori*, fue igualmente eficaz independientemente de los resultados de una prueba previa de susceptibilidad²³.

Nuestro estudio indica que la adición de Moxifloxacina a la terapia secuencial, en sustitución de claritromicina, asociado a esomeprazol, moxicilina y tinidazol, incrementa las tasas de erradicación con excelentes resultados hasta de un 98,5% en análisis por protocolo y 93% en análisis por intención de tratar, versus 95 % en análisis por protocolo y 90% en análisis por intención de tratar con la terapia secuencial con claritromicina, IBP, amoxicilina y tinidazol o metronidazol².

Nuestra hipótesis de éxito esta relacionado a la existencia en Colombia de una baja prevalencia de cepas *H. Pylori* resistentes a fluoroquinolonas. Sin embargo, es esencial investigar la prevalencia local de la resistencia de *H. pylori*, y detectar en un futuro un posible aumento de la resistencia a la moxifloxacina después de cierto período de uso de estos medicamentos en la práctica clínica. El presente trabajo es un estudio novedoso, que describe una terapia secuencial con

moxifloxacina, con excelentes resultados de erradicación per protocolo de hasta el 98,5%. Nosotros empleamos la moxifloxacina ya que tienen acción bactericida, reduce la carga bacteriana, y además tiene un efecto sinérgico con los demás antibióticos, en particular con la familia de los imidazoles. Así mismo, usamos el metronidazol a dosis altas lo que generalmente mejora los resultados al superar la resistencia a los imidazoles ya ampliamente conocido en nuestro país y de manera similar en otros países en vía de desarrollo.^{1,33}

En los diferentes estudios con moxifloxacina se ha demostrado que no hay efectos secundarios graves y que para el tratamiento de *H. pylori* es un esquema seguro y bien tolerado. En nuestro estudio, no se registraron efectos secundarios graves, y se correlacionan con los previamente reportados principalmente de tipo gastrointestinal. La diarrea fue el efecto secundario más frecuente, probablemente debido al efecto de los antibióticos (moxifloxacina potenciado con el tinidazol) en la microflora intestinal normal, para lo cual proponemos para futuros estudios la coadministración de probióticos ¹⁴. Con los hallazgos se demostró que es una terapia segura con efectos secundarios mínimos y transitorios descritos en la literatura. El porcentaje de éxito de la terapia secuencial con moxifloxacina también fue alta en el cálculo de ITT, lo que indica un buen cumplimiento y tolerancia a este régimen.

Es de suma importancia la realización de un mayor número de estudios comparativos aleatorizados y doble ciego, utilizando los tratamientos estándar actuales como comparadores de nuevas terapias y que permitan así definir las estrategias terapéuticas que alcancen una tasa de éxitos lo más cercana posible al 100% ¹. Además de la resistencia a los antibióticos, los efectos secundarios y la adherencia terapéutica con un desafío actual. Creemos que el orden de elección de los diferentes esquemas terapéuticos para el *H. pylori* dependerán de estudios locales para así poder impartir un tratamiento inicial apropiado, descartando las terapias menos eficaces de acuerdo a las experiencias de cada país (Otero W, 2009).

Finalmente, nuestro estudio confirma que la infección por *H. pylori* se puede tratar con éxito con una terapia triple, que incluye la moxifloxacina. A dosis de 800 mg por día durante 10 días, la tasa de erradicación fue similar a los de los estudios anteriormente citados. Sin embargo, con el uso de un régimen secuencial con moxifloxacina de diez días de duración, las tasas de erradicación son superiores a las terapias secuenciales con claritromicina, así mismo parece ser superior a los esquemas triples con moxifloxacina de 7 días de duración. Con relación a los



estudios previos, no parece ser una desventaja en cuanto a efectos secundarios ni adherencia terapéutica la administración de este esquema de 10 días de duración. La adición de moxifloxacina a la terapia secuencial, puede ser considerado como una importante alternativa en esas áreas donde el *H. pylori* muestra una alta resistencia a claritromicina y metronidazol, al ser un régimen alternativo que permite superar la resistencia bacteriana de las terapias estándar.

En conclusión la terapia secuencial basada en moxifloxacina es altamente efectiva, bien tolerada y con una excelente adherencia terapéutica, por lo tanto es una terapia que podría ser sugerida en la práctica clínica como primera línea de tratamiento para la infección por *H. Pylori*.

9. 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 risks. *Cancer*. 1990; 66 :2569-74.
7. Sierra F, Forero JD, Rey M, Botero ML, Cárdenas A. 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, Forero JD, Rey M, Botero ML, Cárdenas A. 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
14. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Cremonini F, Ojetto V, et al. Moxifloxacin-based strategies for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1241-7.
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*

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;66:2569-74.
26. Bago P, Vcev A, Tomic M, Rozankovic M, Marusić M, Bago J. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:372-8.
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;144:290-9.
28. Campuzano-Maya G, et al. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in physicians in Medellín, Colombia]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007 Jun;37:99-103.
29. Chey W, et al. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102:1808-25.
30. Kim JM. [Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients]. *Korean J Gastroenterol*. 2006 May;47:337-49.
31. Miehke S, et al. Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011;16.; 420-6
32. Graham DY, Deboer WA, Tytgat GNJ. Choosing the best *anti-Helicobacter pylori* therapy — effect of antimicrobial resistance. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1072–6.
33. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004 ;9:347-68
34. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 743-9.
35. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kutiyama S, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutics regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 521-8.
36. Oasim A, O'Morain O, O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* eradication: role of individual therapy constituents and therapy. *Fun Clin Pharmacol* 2008; 43-52.
37. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors—emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 27-36.
38. Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, Meier E, Trump F, Stolte M, Lehn N, Bayerdörffer E: 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter* 2006; 11:30-45

ANEXO 1. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Tabla 11. 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
Busqueda estado del arte y diseño protocolo de investigación																
Elaboración Instrumento de Recolección Datos																
Aprobación financiación Novamed S.A																
Presentación y aprobación protocolo al Comité de Etica en Investigación FSFB																
Capacitación investigadores y personal																
Tamización, vinculación y ejecución de estudio																
Verificación desenlaces clínicos																
Preparación de las Bases Datos electrónica.																
Crítica y Procesamiento de Datos																
Análisis Etapa Descriptiva y Analítica																
Preparación de Informe Final y divulgación de los Resultados.																

Tabla 12. Presupuesto global de la propuesta

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 Instrumentos de recolección de datos	Financiado por Novamed S.A.	

(42) Pruebas de antígeno en materia fecal Materiales administrativos		\$ 10.000.000
SOFTWARE SPSS	Licencia de la Universidad del Rosario. Uso en calidad de estudiante.	\$ 1.000.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO Acceso a bases de datos	Bases de datos de la Universidad del Rosario. Uso en calidad de estudiante.	\$ 1.000.000
PUBLICACIONES Publicación de los resultados	Será presentado para publicación en el repositorio, Universidad del Rosario	\$ 0
TRANSPORTE	Aporte por cada investigador.	\$ 500.000
TOTAL		\$ 17.000.000

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

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			Cod Investigador			Cod 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)

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
TAMIZAJE									CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los siguientes criterios DEBEN ser respondidos como SI para que el paciente sea elegible.		Si	No
1.	¿El paciente cursa con dispepsia? (más de 2 episodios por semana)	☐	☐
2.	¿El paciente tiene prueba microbiológica positiva confirmatoria de Helicobacter pylori?	☐	☐
3.	¿El paciente es mayor de edad? (tiene 18 años o más)	☐	☐
4.	¿El paciente es competente para otorgar su consentimiento informado?	☐	☐
SI ALGUNA RESPUESTA FUE NO, EL PARTICIPANTE NO ES ELEGIBLE			

TAMIZAJE	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
----------	------------------------

Los siguientes criterios DEBEN ser respondidos como NO para que el paciente sea elegible.		Si	No
1.	¿La paciente se encuentra en embarazo o lactancia (Aplica sólo para mujeres)?	☐	☐
2.	¿Existe la probabilidad de embarazo dado que siendo mujer no se ha documentado un método efectivo de planificación familiar?	☐	☐
3.	¿El paciente tiene antecedente de hipersensibilidad a Moxifloxacina, Esomeprazol, Amoxicilina o Tinidazol, o a los excipientes de alguno de los medicamentos?	☐	☐
4.	¿El paciente ha perdido peso de modo no intencional en los últimos 3 meses?	☐	☐
5.	¿El paciente ha presentado sangrado digestivo o vómito persistente?	☐	☐
6.	¿El paciente tiene antecedente de miastenia gravis, convulsiones o alteraciones psicóticas?	☐	☐
7.	El paciente ha recibido algún tratamiento para la erradicación del Helicobacter pylori en los últimos 6 meses?		
SI ALGUNA RESPUESTA FUE SI, EL PARTICIPANTE NO ES ELEGIBLE En caso que una mujer en edad fértil no se encuentre recibiendo un método de planificación adecuado, este podrá ser iniciado por su médico tratante previo a la vinculación al estudio, con el fin de evitar el riesgo de fetotoxicidad.			

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
VINCULACIÓN						INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA			

Verificación del Consentimiento Informado:	
Fecha de firma del Consentimiento ____/____/_____ (DD / MMM / AAAA) Informado:	Fecha del primer procedimiento relacionado ____/____/_____ (DD / MMM / AAAA) con el estudio:

Información Demográfica:	
Fecha de Nacimiento: ____/____/_____ (DD / MMM / AAAA)	Edad _____ años
Fecha de Diagnóstico: ____/____/_____ (DD / MMM / AAAA)	Tiempo desde el Diagnóstico _____ meses
Origen: ☐ Caucásico ☐ Negro, Afrodescendiente ☐ Oriental ☐ Hispano ☐ Otro, especifique: _____	
Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino	
ECOG: ☐ 0. Totalmente activo, sin limitación por la enfermedad ☐ 1. Puede desarrollar actividades laborales o domésticas ligeras ☐ 2. Ambulatorio y con capacidad para autocuidado	

☐ 3. Dependiente en autocuidado, en cama o silla más del 50% del día

☐ 4. No colabora en autocuidado, confinado totalmente a cama o silla

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
VINCULACIÓN									DIAGNÓSTICO DE H PYLORI

Dispepsia

El paciente cursa con más de 2 episodios de dispepsia por semana?

☐ No ☐ Si

¿Se cuenta con diagnóstico microbiológico positivo para H pylori?		☐ No	☐ Si, Complete a continuación
Fecha de la Muestra:		____ / ____ / ____ (DD / MMM / AAAA)	
Institución que procesó la muestra:		Nombre / Dirección: _____	
Resultado: ☐ Negativo ☐ Positivo			

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
VINCULACIÓN									HISTORIA CLÍNICA

¿Tiene el paciente antecedentes relevantes?		☐ No ☐ Si, Complete a continuación	
Condición / Enfermedad /Intervención Qx.	Fecha de inicio (DD/MMM/AAAA)	Fecha de terminación (DD/MMM/YYYY)	O marque con X si el evento está en curso?
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐
	__/__/__	__/__/__	☐

Número del centro	Cod Investigador	Cod. Paciente	Identificación del protocolo: NVM 001/12
-------------------	------------------	---------------	--

VINCULACIÓN									EXAMEN FÍSICO

¿Se realizó examen físico?				☐ No	☐ Si, Complete abajo
Sistema	*Anormal	Normal	No realizado	*En caso de alteraciones describa a continuación.	
Aspecto general	☐	☐	☐		
Piel	☐	☐	☐		
Otorrinolaringológico	☐	☐	☐		
Cabeza y cuello	☐	☐	☐		
Auscultación Cardiopulmonar	☐	☐	☐		
Tórax (incluyendo senos)	☐	☐	☐		
Abdomen	☐	☐	☐		
Extremidades	☐	☐	☐		
Genitales	☐	☐	☐		
Sistema Linfático	☐	☐	☐		
Sistema musculoesquelético	☐	☐	☐		
Neurológico	☐	☐	☐		
TA: ____/____ FC:____ FR:____ Peso:____ Kg Estatura:____ Perímetro Abdominal: ____					

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
VINCULACIÓN									LABORATORIO / HEMATOLOGÍA

¿Se cuenta con cuadro hemático previo?		☐ No	☐ Si, Complete a continuación
Fecha de la Muestra:		____ / ____ / ____ (DD / MMM / AAAA)	
Nombre del laboratorio		☐ No	☐ Si, Complete
		Nombre / Dirección: _____	

HEMATOLOGIA Parámetro	Valor	Unidades	¿El parámetro está dentro del rango de normalidad?
RECuento DE G-BLANCOS			☐ No ☐ Si
RECuento DE G-ROJOS			☐ No ☐ Si
HB			☐ No ☐ Si
HCT			☐ No ☐ Si
NEUTROFILOS			☐ No ☐ Si
LINFOCITOS			☐ No ☐ Si
MONOCITOS			☐ No ☐ Si
EOSINÓFILOS			☐ No ☐ Si
BASÓFILOS			☐ No ☐ Si
PLT			☐ No ☐ Si

RETICULOCITOS			☐ No ☐ Si
ERITROSEDIMENTACIÓN		mm	☐ No ☐ Si

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
VINCULACIÓN						LABORATORIO / BIOQUÍMICA			

¿Se cuenta con pruebas bioquímicas previas?		☐ No	☐ Si, Complete a continuación
Fecha de la muestra:		____ / ____ / ____ (DD / MMM / AAAA)	
Nombre del laboratorio		☐ No	☐ Si, Complete
		Nombre / Dirección: _____	

PRUEBAS BIOQUÍMICAS Parámetro	Valor	Unidades	El parámetro está dentro del rango de normalidad?
SODIO			☐ No ☐ Si
POTASSIO			☐ No ☐ Si
CLORO			☐ No ☐ Si
BICARBONATO			☐ No ☐ Si
CALCIO			☐ No ☐ Si
BUN			☐ No ☐ Si
CREATININA			☐ No ☐ Si
PROTEINAS TOTALES			☐ No ☐ Si
BILIRUBINA TOTAL.			☐ No ☐ Si
ALBUMINA			☐ No ☐ Si
FOSFATASA ALC			☐ No ☐ Si
ALT			☐ No ☐ Si

AST			☐ No ☐ Si
-----	--	--	---

REGISTRO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (PÁGINA ____ DE ____)

El paciente usa medicación concomitante? ☐ No ☐ Si, Complete a continuación

Rx No.	Nombre del medicamento (MARCA - DCI)	Inicio (DD/MMM/AAAA)	Terminación (DD/MMM/AAAA)	O marque X si continúa?	Razón de uso (Indicación del medicamento)	Dosis (Incluya unidades)	Vía	Frecuencia
1.		__/__/__	__/__/__	☐				
2.		__/__/__	__/__/__	☐				
3.		__/__/__	__/__/__	☐				
4.		__/__/__	__/__/__	☐				
5.		__/__/__	__/__/__	☐				
6.		__/__/__	__/__/__	☐				
7.		__/__/__	__/__/__	☐				
8.		__/__/__	__/__/__	☐				
☐ Marque esta casilla si esta es la última hoja de medicamentos concomitantes								

ANEXOS

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del protocolo: NVM 001/12
VINCULACIÓN						REVISIÓN DE ELEGIBILIDAD			

Lista de chequeo del Tamizaje:			
		Si	No
1.	¿El paciente cumple con los criterios de inclusión y exclusión?	☐	☐
2.	¿Se completaron todos los procedimientos de tamizaje?	☐	☐
3.	¿Se completaron los formatos de Historia clínica y medicación concomitante?	☐	☐
4.	¿Se revisaron los resultados de laboratorio previos del paciente? (Documentados en el formato de laboratorios previos)	☐	☐
4.	¿El paciente aceptó participar en el estudio?	☐	☐

Firma del investigador de elegibilidad del participante:		
El paciente es elegible para participar?		☐ Si
Firma del Investigador: _____ Fecha : __/ __/ ____ (DD / MMM / AAAA)		☐ No, Si no es elegible indique las razones
Nombre del Investigador: _____		
Razón de exclusión del paciente:		
1.		
2.		
3.		

VISITA 1

Día 0

En esta visita se da inicio al tratamiento, haciéndole entrega física del mismo al paciente. Previo a la entrega del medicamento se debe garantizar que el procedimiento de inclusión haya sido adecuado y que todos los formatos de reclutamiento, especialmente el consentimiento informado se encuentren debidamente diligenciados y firmados.

Estudio HERRADIX 1

NVM 001/13

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: NVM 001/12
VISITA 1 (Semana 4)								ESTADO DEL PARTICIPANTE	

Fecha de Visita: __/__/____ (DD / MMM / AAAA)

Lista de Chequeo de Visita:			
		Si	No
1.	¿Se verificó la elegibilidad del paciente?	☐	☐
2.	¿Todos los formatos del CRF de vinculación están diligenciados y firmados?	☐	☐
3.	¿Se entregó físicamente el medicamento al paciente?	☐	☐

VISITA 2

Semana 1

En esta visita se recolecta información sobre eventos adversos del tratamiento y se hace un énfasis especial en la adherencia al tratamiento.

Estudio HERRADIX 1

NVM 001/12

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: NVM 001/12
VISITA 2 (Semana 1)									ESTADO DEL PARTICIPANTE

Fecha de Visita: __/__/____ (DD / MMM / AAAA)
--

Lista de Chequeo de Visita:			
		Si	No
1.	¿El paciente ha presentado algún evento adverso? (En caso afirmativo diligencie el registro de eventos adversos)	☐	☐
2.	¿Hubo cambios en los medicamentos concomitantes? (En caso afirmativo diligencie el formato de medicamentos concomitantes)	☐	☐
3.	¿Se verificó el formato de Tolerabilidad?	☐	☐

Fecha de la Prescripción	Fecha de la Dispensación	¿Dispensación completa?	% de dosis usadas en el período
__/__/____ (DD / MMM / AAAA)	__/__/____ (DD / MMM / AAAA)	☐ No ☐ Si	☐ <50% ☐ 50 – 80% ☐ >80%
Observaciones ☐ Se necesitó más de una vez para recibir la totalidad del medicamento ☐ No fue posible recibir la totalidad del medicamento			

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: LEM 001/11
VISITA 2 (Semana 1)								TOLERABILIDAD DEL MEDICAMENTO	

TA: ____/____	FC: ____	FR: ____	Peso: ____ Kg	Estatura: ____	Perímetro Abdominal: ____
---------------	----------	----------	---------------	----------------	---------------------------

Lista de Chequeo de Tolerabilidad y Adherencia:			
		Si	No
1.	¿El paciente presentó dolor general?	☐	☐
2.	¿El paciente presentó edema cefalea?	☐	☐
3.	¿El paciente presentó náusea?	☐	☐
4.	¿El paciente presentó erupción cutánea?	☐	☐
5.	¿El paciente presentó rinitis?	☐	☐
6.	¿El paciente presentó diarrea?	☐	☐
7.	¿El paciente presentó astenia?	☐	☐
8.	¿El paciente presentó sangrado en el sitio de inyección?	☐	☐
9.	¿El paciente presentó dispepsia?	☐	☐
10.	¿El paciente presentó dolor abdominal?	☐	☐
11.	¿El paciente presentó dolor lumbar?	☐	☐
12.	¿El paciente presentó lesión accidental?	☐	☐

13.	A juicio del paciente, la respuesta global al medicamento desde la última visita fue: ☐ Deficiente ☐ Regular ☐ Buena ☐ Muy Buena
------------	--

VISITA 2 (SEMANA 1) REGISTRO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (PÁGINA ____ DE ____)

Registre en este formato ÚNICAMENTE los cambios en la medicación concomitante (Inicios, Suspensiones o Modificación de dosis)

¿El paciente usa medicación concomitante? ☐ No ☐ Si, Complete a continuación								
Rx No.	Nombre del medicamento (MARCA - DCI)	Inicio (DD/MMM/AAAA)	Terminación (DD/MMM/AAAA)	O marque X si continúa?	Razón de uso (Indicación del medicamento)	Dosis (Incluya unidades)	Vía	Frecuencia
1.		__/__/__	__/__/__	☐				
2.		__/__/__	__/__/__	☐				
3.		__/__/__	__/__/__	☐				
4.		__/__/__	__/__/__	☐				
5.		__/__/__	__/__/__	☐				
6.		__/__/__	__/__/__	☐				
7.		__/__/__	__/__/__	☐				
8.		__/__/__	__/__/__	☐				
☐ Marque esta casilla si esta es la última hoja de medicamentos concomitantes								

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: EAR/001/11 Estudio REAL
VISITA 2 (SENANA 1) REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS (PAG ____ DE ____)									

¿El paciente reporta algún evento adverso? ☐ No ☐ Si, En caso afirmativo complete las casillas inferiores										
EA No	Nombre del evento (Diagnóstico)	Estado del Evento 1-Nuevo 2- En curso sin cambios** 3- En curso con cambios	Fecha de inicio (DD/MMM/AAAA)	Fecha de terminación (DD/MMM/AAAA)	Serio? Para los EA serios se debe llenar el formato CIOMS	Hubo medicación concomitante?	Intensidad ECOG 0,1,2,3,4,5	Acción con el tratamiento. 0 - Ninguna 1 – Interrupción temporal 2 – Suspensión definitiva	Desenlace 0 - Resolvió 1- Resolvió con secuelas 2 – No resolvió	Relación con El tratamiento 0 - Improbable 1 – Posible 2 – Probable 3 - Definitivo
—			__/__/__	__/__/__	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/__/__	__/__/__	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				

—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
☐ Marque esta casilla si esta es la última página										

VISITA 3

Semana 2

En esta visita se recolecta la información sobre tolerabilidad y concepto sobre el tratamiento, adicionalmente se entregan las órdenes médicas al paciente para la toma del antígeno en materia fecal de *H. pylori* que permitan determinar si la erradicación fue efectiva o no.

Estudio HERRADIX 1

NVM 001/12

Número del centro	Cod. Investigador	Cod. Paciente	Identificación del Protocolo: NVM 001/12
VISITA 3 (Semana 2)			ESTADO DEL PARTICIPANTE

Fecha de Visita: __/__/____ (DD / MMM / AAAA)
--

Lista de Chequeo de Visita:			
		Si	No
1.	¿El paciente ha presentado algún evento adverso? (En caso afirmativo diligencie el registro de eventos adversos)	☐	☐
2.	¿Hubo cambios en los medicamentos concomitantes? (En caso afirmativo diligencie el formato de medicamentos concomitantes)	☐	☐
3.	¿Se verificó el formato de Tolerabilidad?	☐	☐
4.	¿Se entregaron las órdenes médicas para la detección de H pylori? (incluyendo instrucciones de muestra)	☐	☐

Fecha de la Prescripción	Fecha de la Dispensación	¿Dispensación completa?	% de dosis usadas en el período
__/__/____ (DD / MMM / AAAA)	__/__/____ (DD / MMM / AAAA)	☐ No ☐ Si	☐ <50% ☐ 50 – 80% ☐ >80%
Observaciones ☐ Se necesitó más de una vez para recibir la totalidad del medicamento ☐ No fue posible recibir la totalidad del medicamento			

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: LEM 001/11
VISITA 3 (Semana 2)								TOLERABILIDAD DEL MEDICAMENTO	

TA: ____/____	FC: ____	FR: ____	Peso: ____ Kg	Estatura: ____	Perímetro Abdominal: ____
---------------	----------	----------	---------------	----------------	---------------------------

Lista de Chequeo de Tolerabilidad y Adherencia:			
		Si	No
1.	¿El paciente presentó cefalea?	☐	☐
2.	¿El paciente presentó edema?	☐	☐
3.	¿El paciente presentó náusea?	☐	☐
4.	¿El paciente presentó erupción cutánea?	☐	☐
5.	¿El paciente presentó rinitis?	☐	☐
6.	¿El paciente presentó diarrea?	☐	☐
7.	¿El paciente presentó astenia?	☐	☐
9.	¿El paciente presentó dispepsia?	☐	☐
10.	¿El paciente presentó dolor abdominal?	☐	☐
11.	¿El paciente presentó dolor lumbar?	☐	☐
13.	A juicio del paciente, la respuesta global al medicamento desde la última visita fue: ☐ Deficiente ☐ Regular ☐ Buena ☐ Muy Buena		

VISITA 3 (SEMANA 2) REGISTRO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (PÁGINA ____ DE ____)

Registre en este formato ÚNICAMENTE los cambios en la medicación concomitante (Inicios, Suspensiones o Modificación de dosis)

¿El paciente usa medicación concomitante? ☐ No ☐ Si, Complete a continuación								
Rx No.	Nombre del medicamento (MARCA - DCI)	Inicio (DD/MMM/AAAA)	Terminación (DD/MMM/AAAA)	O marque X si continúa?	Razón de uso (Indicación del medicamento)	Dosis (Incluya unidades)	Vía	Frecuencia
1.		__/__/__	__/__/__	☐				
2.		__/__/__	__/__/__	☐				
3.		__/__/__	__/__/__	☐				
4.		__/__/__	__/__/__	☐				
5.		__/__/__	__/__/__	☐				
6.		__/__/__	__/__/__	☐				
7.		__/__/__	__/__/__	☐				
8.		__/__/__	__/__/__	☐				
☐ Marque esta casilla si esta es la última hoja de medicamentos concomitantes								

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: EAR/001/11 Estudio REAL

VISITA 3 (SENANA 2) REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS (PAG ____ DE ____)

¿El paciente reporta algún evento adverso? ☐ No ☐ Si, En caso afirmativo complete las casillas inferiores

EA No	Nombre del evento (Diagnóstico)	Estado del Evento 1-Nuevo 2- En curso sin cambios** 3- En curso con cambios	Fecha de inicio (DD/MMM/AAAA)	Fecha de terminación (DD/MMM/AAAA)	Serio? Para los EA serios se debe llenar el formato CIOMS	Hubo medicación concomitante?	Intensidad ECOG 0,1,2,3,4,5	Acción con El tratamiento. 0 - Ninguna 1 - Interrupción temporal 2 - Suspensión definitiva	Desenlace 0 - Resolvió 1- Resolvió con secuelas 2 - No resolvió	Relación con El tratamiento 0 - Improbable 1 - Posible 2 - Probable 3 - Definitivo
—			__/__/__	__/__/__	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/__/__	__/__/__	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				

—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
☐ Marque esta casilla si esta es la última página										

VISITA 4

Semana 10

En esta visita se recolecta la información sobre desenlaces finales por anmnesis y prueba de laboratorio.

(Visita final)

Estudio HERRADIX 1

NVM 001/12

Número del centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: NVM 001/12
VISITA 4 (Semana 10)									ESTADO DEL PARTICIPANTE

Fecha de Visita: __ / __ / __ (DD / MMM / AAAA)

Lista de Chequeo de Visita:			
		Si	No
1.	¿El paciente ha presentado algún evento adverso? (En caso afirmativo diligencie el registro de eventos adversos)	☐	☐
2.	¿Hubo cambios en los medicamentos concomitantes? (En caso afirmativo diligencie el formato de medicamentos concomitantes)	☐	☐
3.	¿Se cuenta con el reporte de la prueba de detección de H pylori?	☐	☐

Dispepsia

El paciente cursa con más de 2 episodios de dispepsia por semana?

☐ No ☐ Si

¿Se cuenta con diagnóstico microbiológico positivo para H pylori?	☐ No ☐ Si, Complete a continuación
Fecha de la Muestra:	__ / __ / __ (DD / MMM / AAAA)

Institución que procesó la muestra:

Nombre / Dirección:

Resultado:

☐ **Negativo**

☐ **Positivo**

VISITA 4 (SEMANA 10) REGISTRO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (PÁGINA ____ DE ____)

Registre en este formato ÚNICAMENTE los cambios en la medicación concomitante (Inicios, Suspensiones o Modificación de dosis)

¿El paciente usa medicación concomitante? ☐ No ☐ Si, Complete a continuación

Rx No.	Nombre del medicamento (MARCA - DCI)	Inicio (DD/MMM/AAAA)	Terminación (DD/MMM/AAAA)	O marque X si continúa?	Razón de uso (Indicación del medicamento)	Dosis (Incluya unidades)	Vía	Frecuencia
1.		__/__/__	__/__/__	☐				
2.		__/__/__	__/__/__	☐				
3.		__/__/__	__/__/__	☐				
4.		__/__/__	__/__/__	☐				
5.		__/__/__	__/__/__	☐				
6.		__/__/__	__/__/__	☐				
7.		__/__/__	__/__/__	☐				
8.		__/__/__	__/__/__	☐				

☐ Marque esta casilla si esta es la última hoja de medicamentos concomitantes

Número del Centro			Cod. Investigador			Cod. Paciente			Identificación del Protocolo: EAR/001/11 Estudio REAL
VISITA 4 (SENANA 10) REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS (PAG ____ DE ____)									

¿El paciente reporta algún evento adverso? ☐ No ☐ Si, En caso afirmativo complete las casillas inferiores										
EA No	Nombre del evento (Diagnóstico)	Estado del Evento 1-Nuevo 2- En curso sin cambios** 3- En curso con cambios	Fecha de inicio (DD/MMM/AAAA)	Fecha de terminación (DD/MMM/AAAA)	Serio? Para los EA serios se debe llenar el formato CIOMS	Hubo medicación concomitante?	Intensidad ECOG 0,1,2,3,4,5	Acción con El tratamiento. 0 - Ninguna 1 – Interrupción temporal 2 – Suspensión definitiva	Desenlace 0 - Resolvió 1- Resolvió con secuelas 2 – No resolvió	Relación con El tratamiento 0 - Improbable 1 – Posible 2 – Probable 3 - Definitivo
—			__/__/__	__/__/__	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				

—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
—			__/_/_	__/_/_	☐ No ☐ Si	☐ No ☐ Si				
☐ Marque esta casilla si esta es la última página										

ANEXO 3. Aprobaciones institucionales del Comité de Ética Fundación Santa Fe de Bogotá



Fundación
Santa Fe de Bogotá

CCEI-189-2013
Bogotá, 7 de febrero de 2013

Doctor
FERNANDO SIERRA ARANGO
Investigador Principal
Presente.

Ref. "Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes recién diagnosticados, con Moxifloxacin (Bacterol®), Esomeprazol (Esomed®), Tinidazol y Amoxicilina como esquema secuencial de primera línea: Estudio de cohorte no controlado".

Cordial saludo,

El Comité Corporativo de Ética en Investigación integrado por 14 miembros permanentes en reunión del 4 de febrero de 2013, según consta en el Acta 2 y con un quórum del 93% conformado por Dr. Klaus Mieth Ortopedista-Epidemiólogo – Presidente (E) Dr. Javier Romero, Radiólogo – Epidemiólogo, Dr. Gustavo Triana, Radiólogo – Epidemiólogo, Dra. Constanza Moreno, Ortopedista, Dra. Diana Quijano Otorrinolaringóloga- Epidemióloga, Dr. Ricardo Martín, Ginecólogo – Epidemiólogo, Licenciada Margarita González – Enfermera-Bioeticista, Dra. Paula Prieto, Médico – Bioeticista, Dra. Helena Groot de Restrepo, Microbióloga, Dra. Mariangela Jiménez, Abogado, Dr. Eliecer Cohen, Emergenciólogo – Bioeticista, Sra. María Eugenia Camacho, Representante de la Comunidad y Dra. Angela Caro, Química Farmacéutica – Epidemióloga, recibe y aprueba el siguiente documento:

- Consentimiento Informado estudio HERRADIX 1, el cual cumple con los parámetros establecidos por la Resolución 8430 de 1993 y 2378 de 2008 y será aplicado a los participantes del estudio que se desarrolla en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Atentamente,

KLAUS MIETH ALVIAR
Presidente (E)
Comité Corporativo de Ética en Investigación
Telefax: 6030303 Ext.5402

Consuelo C.



Fundación
Santa Fe de Bogotá

CCEI-2144-2012
Bogotá, 13 de diciembre de 2012

Doctor
FERNANDO SIERRA ARANGO
Investigador Principal
Presente.

Ref. "Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes recién diagnosticados, con Moxifloxacin (Bacterol®), Esomeprazol (Esomed®), Tinidazol y Amoxicilina como esquema secuencial de primera línea: Estudio de cohorte no controlado".

Cordial saludo,

El Comité Corporativo de Ética en Investigación integrado por 14 miembros permanentes en reunión del 10 de diciembre de 2012, según consta en el Acta 22 y con un quórum del 86% conformado por Dr. Javier Romero, Radiólogo – Epidemiólogo, Presidente (E), Dr. Fernando Sierra Arango, Gastroenterólogo – Epidemiólogo; Dr. Gustavo Triana, Radiólogo – Epidemiólogo, Dra. Constanza Moreno, Ortopedista, Dra. Diana Quijano Otorrinolaringóloga- Epidemióloga, Dr. Ricardo Martín, Ginecólogo – Epidemiólogo, Licenciada Margarita González – Enfermera-Bioeticista, Dra. Paula Prieto, Médico – Bioeticista, Dr. Klaus Mieth Ortopedista-Epidemiólogo, Dra. Mariangela Jiménez – Abogado, Dra. Helena Groot de Restrepo, Microbióloga, Sra. María Eugenia Camacho-Representante de la Comunidad, revisan y aprueban los siguientes documentos con observaciones en el Informe de Consentimiento.

- "Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes recién diagnosticados, con Moxifloxacin (Bacterol®), Esomeprazol (Esomed®), Tinidazol y Amoxicilina como esquema secuencial de primera línea: Estudio de cohorte no controlado".
- Hoja de vida del Investigador Principal doctor Fernando Sierra Arango, Especialista en Gastroenterología, quien siendo Presidente de este Comité, no participó en la evaluación del presente protocolo.
- Hoja de vida de los doctores Jennifer Deina Forero Pedraza y Carlos Emilio Arbeláez como Investigadores secundarios del estudio de la referencia.

En cuanto al Consentimiento Informado incluir:

- Nombre de la Institución participante
- En la página 3 de 4 incluir el nombre del doctor Javier Romero Enciso como miembro del Comité de Ética.
- Especificar si el Investigador recibirá compensación económica por la Investigación.



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

Fundación
Santa Fe de Bogotá

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.

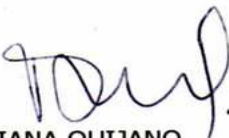
Doctor Sierra, al ser aprobado este Proyecto de Investigación usted se compromete a:

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
Telefax: 6030303 Ext.5402


DIANA QUIJANO
Miembro Revisor
Comité Corporativo de Ética en Investigación

ANEXO 4. Consentimiento informado

Número del centro	Cod. Investigador	Cod. paciente	Identificación del Protocolo: NVM 001/12
Estudio HERRADIX 1			CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes recién diagnosticados, con Moxifloxacina (Bacterol®), Esomeprazol (Esomed®), Tinidazol y Amoxicilina como esquema secuencial de primera línea: Estudio de cohorte no controlado

Investigador Principal: Fernando Sierra, MD, MSc, FACP

Co-investigador: Jennifer Forero, MD

Co-investigador: Carlos Arbeláez, MD

Coordinador: Fernando Sierra, MD, MSc, FACP

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*.

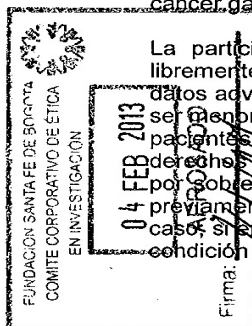
Este documento de consentimiento informado le proporcionará la información necesaria para ayudarlo a decidir sobre su participación en el estudio. Por favor lea atentamente la información. Si cualquier parte de éste documento no le resulta claro o si tiene alguna pregunta o desea solicitar información 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.



ESTUDIO HERRADIX 1

Para ser seleccionado como participante, usted debe cumplir cada uno de los siguientes criterios: tener síntomas de dispepsia (dolor o molestia en la parte superior del abdomen, náuseas, distensión abdominal, plenitud o saciedad precoz con la ingesta de alimentos) en más de dos oportunidades por semana, presencia de infección por *Helicobacter pylori*, ser mayor a 18 años y ser competente para otorgar un consentimiento informado y comprender la naturaleza del estudio. El paciente no será elegible si presenta alguno de los siguientes criterios: condición de embarazo o lactancia (aplica sólo para mujeres), probabilidad de embarazo (dado que siendo mujer no se ha documentado un método efectivo de planificación familiar), antecedente de alergia a (Moxifloxacina, Esomeprazol, Amoxicilina o Tinidazol, o a los excipientes de alguno de los medicamentos), pérdida de peso de modo no intencional en los últimos 3 meses, sangrado digestivo o vómito persistente; antecedente de miastenia gravis, convulsiones o alteraciones psicóticas o haber recibido algún tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori* en los últimos 6 meses.

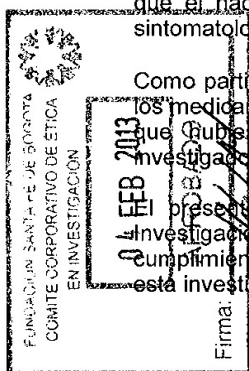
Como paciente usted sencillamente debe asistir a sus controles de modo rutinario, en las fechas establecidas por su médico y seguir las instrucciones de toma de medicamentos, que le serán proporcionados dentro de su tratamiento para la infección del *Helicobacter pylori*.

Es posible que durante el tratamiento se presenten algunas reacciones adversas a los medicamentos, que en general son infrecuentes y bien toleradas como: dolor o malestar centrado en el abdomen superior, diarrea, alteración en el gusto, dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, vomito, flatulencia, falta de apetito. Es importante que le comunique a su médico si presenta cualquier síntoma molesto no esperado. Las mujeres en edad fértil (con capacidad de concebir) que participan en el estudio deben estar usando un método anticonceptivo eficaz, pues el tratamiento, podría ser tóxico para el embrión o el feto, esta condición no es única del estudio, pues toda paciente que reciba tratamiento con un esquema para la erradicación del *Helicobacter pylori* con los medicamentos seleccionados, debe seguir un método eficaz de planificación familiar aun cuando no participe en un estudio de investigación. En caso que una mujer en edad fértil no se encuentre recibiendo un método de planificación adecuado, este podrá ser iniciado por su médico tratante previo a la vinculación al estudio, con el fin de evitar el riesgo de fetotoxicidad.

Al participar, usted permite que se recolecte información sobre su enfermedad y sobre el resultado de la terapia administrada en su caso. Esta información es muy valiosa ya que los estudios con los cuales se aprobó el uso del esquema terapéutico que usted va a recibir, se realizaron en sujetos diferentes a la población colombiana. En este estudio no se pretende evaluar el comportamiento del medicamento como tal, pues cada uno de los productos empleados ya cuenta con un registro sanitario aprobado por el INVIMA en Colombia, sino observar el comportamiento particular de la población colombiana frente a una terapia ya aprobadas internacionalmente. Su participación en el estudio HERRADIX 1 no implica la realización de procedimientos en fase de investigación, ni experimentales, como tampoco la modificación del tratamiento decidido por su médico, sencillamente la recolección de datos a partir de su evolución clínica. Del mismo modo, creemos que el hacer parte del presente ensayo terapéutico le ayudará a mejorar la gravedad de su sintomatología más significativa y/o prevenir posibles complicaciones de enfermedades gástricas.

Como participante del estudio de investigación del HERRADIX 1, se le suministrará gratuitamente los medicamentos para la totalidad de su tratamiento y usted no incurrirá en gastos diferentes a los que hubiese incurrido si no participara del mismo, de igual modo usted ni el grupo de investigadores recibirán ninguna remuneración económica por participar en este estudio.

El presente estudio fue sometido a revisión por parte del Comité Corporativo de Ética en Investigación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, este comité evaluó el cumplimiento de los requisitos éticos, metodológicos y científicos necesarios para la realización de esta investigación, protegiendo sus derechos como paciente.



ESTUDIO HERRADIX 1

2

3.

Usted recibirá una copia de este formato de Consentimiento Informado, consérvela en un lugar seguro y utilícela como información y referencia durante todo el desarrollo del estudio. Esta investigación se llevará a cabo de acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud.

Adicionalmente, usted puede no ser seleccionado para participar en el estudio, al no cumplir todos los criterios de inclusión y/o cumplir los de exclusión, es decir que usted tenga características que impidan ser seleccionados como participante de la investigación. Sin embargo, si usted es seleccionado para el estudio y decide voluntariamente no participar o modificar su decisión para retirarse del estudio, no modificará el resto de la atención médica que usted recibe como paciente.

El personal de monitoria del estudio conformado por el equipo de investigación ha firmado un compromiso de estricta confidencialidad de información para proteger la privacidad de su historia clínica y de su información personal. Adicionalmente, con el fin de enriquecer el conocimiento médico general, los resultados de este estudio se publicarán en una revista indexada internacional, y en ese caso no se hará referencia específica a su caso, sino que se hará mención de la información de todos los pacientes en términos de porcentajes, proporciones o promedios, sin que ningún dato permita la identificación de ninguno de los pacientes participantes, incluido usted.

Como control de calidad de los estudios y como medida de protección a los pacientes, las normas locales e internacionales autorizan a los entes gubernamentales a solicitar información sobre los protocolos de investigación, por lo que es posible que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, solicite información sobre los participantes del estudio o sobre los desenlaces en la salud de los mismos, en dicho caso su información sería entregada únicamente al INVIMA, de modo confidencial y anónima, es decir que no se remitirá ningún dato de información personal que lo haga a usted identificable de modo particular, sino que se enviará un código propio del estudio asociado a la información solicitada.

Para cualquier aclaración sobre sus derechos como participante en este estudio o crea que los mismos son violados, puede comunicarse con el Comité Corporativo de Ética en investigación, Dr. Javier Romero Enciso - miembro del comité al teléfono 6030303 extensión 5402.

FIRMAS

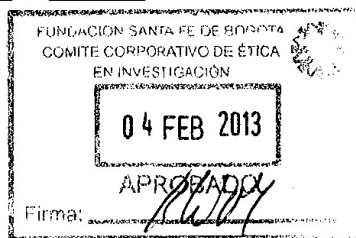
En constancia de lo anterior expreso libremente mi conformidad de participar en el estudio y firmo a los _____ días del mes de _____ de _____.

Paciente
C.C.

En constancia de lo anterior expreso libremente mi conformidad de NO participar en el estudio y firmo a los _____ días del mes de _____ de _____.

Paciente
C.C.

Estudio HERRADIX 1



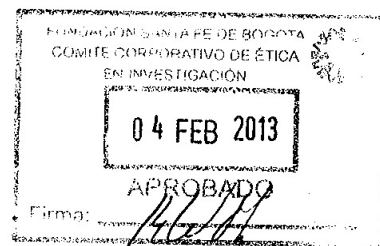
Testigo 1
C. C.
Dirección:
Relación con el participante:

Testigo 2
C. C.
Dirección:
Relación con el participante:

Fernando Sierra Arango. MD, MSc, FACP
Investigador principal
Fecha:

Jennifer Forero Pedraza, MD.
Co-investigador
Fecha:

Carlos E Arbelaez, MD.
Co-investigador
Fecha:



ANEXO 5. Glosario de términos

Evento adverso	Cualquier suceso médico desfavorable que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento.
Evaluación	Procedimiento usado para generar los datos requeridos por el estudio.
Cohorte	Grupo de pacientes reclutados para observación y seguimiento durante un período definido de tiempo
Reclutamiento	Momento en el cual el paciente entra al estudio. Se define por el punto en el cual se firma el consentimiento informado (antes de realizar cualquier procedimiento descrito en el protocolo)
Número de paciente	Es un número asignado a cada paciente vinculado al estudio. Al combinarse con el número del centro, se crea un identificador único para cada paciente dentro del estudio.
Período	Es una subdivisión en el tiempo de ejecución del estudio. Divide las fases del estudio en segmentos funcionales (ej. tamizaje, asignación, etc.)
Retiro prematuro	Salida del estudio de un paciente en un tiempo anterior al planeado para que se completen todas las fases de administración de medicamentos y evaluaciones definidas en el protocolo. Cuando esto sucede la administración de medicamentos del estudio se discontinúa y no se realizan evaluaciones adicionales.
Fase	Es una subdivisión mayor en el tiempo de ejecución del estudio. Inicia y termina con hitos mayores dentro del estudio (ej. reclutamiento, aleatorización, finalización del tratamiento, etc.)
Fin de la participación	Momento en el tiempo en el cual se realiza la última visita de evaluación o cuando el medicamento del estudio se suspende, el fin de la participación corresponde al suceso que ocurra más tarde.
Medicamento a estudio	Cualquier medicamento administrado a un paciente dentro de los procedimientos de un estudio, incluye el medicamento de investigación y cualquier tipo de medicamento empleado como control
Descontinuación	Momento del tiempo en el cual el paciente deja de tomar el medicamento a estudio por cualquier razón. Puede ser o no el momento del retiro prematuro del paciente.
Variable	Información usada en el análisis de datos deriva directa o indirectamente de los datos recolectados empleando evaluaciones específicas en momentos específicos.