

UNIVERSIDAD WESTHILL
FACULTAD DE MEDICINA



Estudio Clínico fase III aleatorizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad en la erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* con los esquemas triples de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino vs. Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina vía oral por 10 días

TRABAJO DE TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO
P R E S E N T A :

KURI JIMÉNEZ JAIME ROBERTO

TUTOR: DRA. ALMA LAURA LADRÓN DE GUEVARA CETINA

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	19
HIPOTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	21
OBJETIVO:	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	23
SELECCIÓN DE PACIENTES	23
CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	25
INCLUSIÓN:.....	25
EXCLUSIÓN:.....	26
ELIMINACIÓN:.....	27
INTERVENCIÓN	29
<i>DESCRIPCION DETALLADA DEL ESTUDIO</i>	29
VISITA INICIAL	31
VISITA DE INICIO DE TRATAMIENTO.....	33
VISITA DE FIN DE TRATAMIENTO.....	34
VISITA FINAL	35
CONTABILIDAD Y ADHERENCIA	36
SEGURIDAD.....	36
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	38
ASPECTOS ETICOS.....	40

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* es altamente prevalente en nuestro país, se calcula que 70% de la población está infectada. Las principales enfermedades asociadas a esta infección, la úlcera péptica y el cáncer gástrico, son causas importante de muerte, por ejemplo el cáncer gástrico aún se encuentra dentro de las primeras 20 causas de muerte general en México. Los tratamientos de erradicación han disminuido su eficacia, con una tasa de éxito de aproximadamente el 71%. Se cree que es resultado de resistencias antibióticas a metronidazol, claritromicina y amoxicilina, medicamentos utilizados en México para tratar a este patógeno. Otro factor es la falta de difusión sobre la resistencia antibiótica, situación que promueve el uso de antibióticos resistentes. Estas circunstancias hacen necesario investigar nuevas propuestas en esquemas de erradicación.

En este proyecto el objetivo es comparar la eficacia, definida como el porcentaje de éxito, en la erradicación de *Helicobacter pylori* tanto en intención de tratamiento como por protocolo con el esquema triple de erradicación vía oral compuesto por pantoprazol 40 mg cada 24 horas, levofloxacino 500 mg cada 24 horas, y azitromicina 500 mg cada 24 horas por 10 días (PLA) comparado con el esquema estándar de oro: Pantoprazol 20 mg cada 12 horas, amoxicilina 1 gramo cada 12 h y claritromicina 500 mg cada 12 horas (PAC), en sujetos con indicación de erradicación de *H. pylori*.

Se estudiarán 226 sujetos con infección por *Helicobacter pylori* diagnosticada con biopsia gástrica, vírgenes a tratamiento y criterios de erradicación de acuerdo a los Lineamientos de Maastricht (2007) divididos en dos grupos de 113 sujetos para asignarles aleatoriamente un esquema triple de erradicación vía oral. Un grupo recibirá el esquema PLA por 10 días y el otro grupo recibirá el esquema PAC por 10 días. En las biopsias se identificarán mutaciones de resistencia de *Helicobacter pylori* por técnica de fluorescencia de hibridación in situ. Se verificará la erradicación por prueba de aliento, la frecuencia de efectos adversos y el porcentaje de suspensión de tratamiento por efectos adversos. Se analizará la información para establecer la eficacia general tanto por “intención de tratamiento” como “por protocolo” y se correlacionará la presencia de mutaciones de resistencia antibiótica con falla a tratamiento. Con este proyecto se espera probar que el esquema PLA es eficaz y seguro en la erradicación de *Helicobacter. pylori* por lo que puede ser un tratamiento de primera elección en México.

INTRODUCCION

1. Epidemiología de *Helicobacter pylori* y su asociación a enfermedades.

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial y se ha asociado al desarrollo de úlcera péptica y cáncer gástrico, esta neoplasia ocupa el segundo lugar como causa de muerte por tumor maligno en el mundo. Además está asociada a otras patologías fuera del tubo digestivo como la anemia por deficiencia de hierro o vitamina B12, la púrpura trombocitopénica y la rosácea. Se ha encontrado evidencia de esta infección en humanos desde hace 58,000 años (Nature. 2007 Feb 22; 445(7130):915-8), y aunque las principales manifestaciones de enfermedad se observan en la edad adulta, la infección comienza en la niñez, perdurando décadas. Cabe señalar que aproximadamente el 20% de las personas infectadas manifestaran datos clínicos de la infección.

El descubrimiento de esta bacteria fue realizado por los doctores Barry Marshall y Robin Warren de Perth, Australia en 1982, que aislaron la bacteria de pacientes con gastritis y úlcera duodenal (Lancet 1984, (8390):1311-5) sin embargo las investigaciones del Dr. Warren iniciaron cinco años antes cuando observó bacilos en biopsias gástricas. En 1981, Barry Marshall se unió a esta investigación consiguiendo muestras endoscópicas donde aislaron y cultivaron la bacteria. Finalmente hicieron experimentos siguiendo los postulados de Koch que demostraron la capacidad de producir infección de la bacteria y curación con tratamiento (Rev Esp Enf Dig 2006, 98 (10): 770-85). Es importante

mencionar que en 2005, Marshall y Warren recibieron el Premio Nobel por su descubrimiento. Referencias previas al trabajo de Warren y Marshall se han encontrado como la del italiano Giulio Bizzorero que en 1893 describió bacterias similares en el estómago de perros y la del profesor Walery Jaworsky de la Universidad Jagiellonian de Cracovia Polonia que reportó haber obtenido bacterias espirales de lavados gástricos que llamó *Vibrio Rugula*. Jaworsky consideró que podrían ser causantes de enfermedad y publicó su trabajo en un libro en polaco que no tuvo difusión (IJABPT 2010: 1(3) 1337-51)

La prevalencia de infección difiere en zonas geográficas así como las manifestaciones clínicas. En países industrializados la frecuencia reportada de infección es de 20% a 50% mientras que la prevalencia de países subdesarrollados es aproximadamente del 90%. La seroprevalencia en adultos reportada en México es del 70% (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev August 2005 14; 1874). Es imprescindible resaltar que tanto la frecuencia de cáncer gástrico como de la infección por *Helicobacter pylori* han incrementado en México, situación que va en contra la tendencia mundial, en que la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y la frecuencia de cáncer gástrico ha disminuido. Específicamente se ha visto un incremento en cáncer gástrico en hombres, en que la tasa de mortalidad reportada en 1980 era de 4.0 por 100,000 y de 6.5 por 100,000 habitantes en 1998. Estudios han reportado un incremento en la seropositividad por año de 6% en niños menores de 5 años, y 0.5% en individuos de 30 a 69 años, solamente en personas mayores de 70 años hubo un cambio negativo en la seropositividad. La situación particular de *Helicobacter pylori* en México puede estar relacionada a la falla de tratamiento y la emergencia de cepas resistentes, ya que estos factores se han documentado en otros países en vías de desarrollo (Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005; 4: 1.).

Esta infección produce gastritis crónica debida tanto a factores de virulencia de la bacteria y por otro lado, a factores genéticos del hospedero. Una proporción de las personas infectadas desarrollan enfermedades más severas como úlcera péptica (10 a 15%), cáncer gástrico (1%) o linfoma de tejido linfoide de mucosas conocido como Maltoma (0.5%).(N Engl J Med 2002; 347:1175–1186) Aunque la mayoría de los infectados permanecen asintomáticos, la evidencia demuestra que la erradicación de *Helicobacter pylori* reduce la recurrencia de úlcera péptica y beneficia sustancialmente a los pacientes con Dispepsia no Ulcerosa. Por otra parte, aunque es controversial, los ensayos clínicos poblacionales han demostrado que la erradicación es costo-efectiva como prevención primaria de cáncer gástrico ya que la infección por *Helicobacter pylori* persiste si no se le da un tratamiento de erradicación (Therap Adv Gastroenterol. 2008 ; 1(2): 111–120)

2. Diagnóstico

Existe dos formas de hacer el diagnostico de *Helicobacter pylori*: invasiva y no invasiva. Se considera invasivo a procedimientos en que se toma una biopsia, generalmente por endoscopia e incluyen la prueba rápida de ureasa y la histopatología. Estas pruebas son relativamente caras pero con una alta sensibilidad y especificidad, además de que permiten diagnosticar patología específica como úlcera péptica, cáncer, gastritis antral, etc. La histopatología puede ser con tinciones desde Hematoxilina y Eosina hasta tinciones especiales con plata como la de Warthin-Starry con reportes de sensibilidad y especificidad de hasta 90%. La única desventaja de este método diagnóstico es que las lesiones no tienen una distribución homogénea en la mucosa gástrica y esto puede ser un factor que disminuya la sensibilidad de esta prueba, por ejemplo, al tomar una biopsia de

una zona sin bacterias ya sea por el sitio o el tamaño de la muestra en cuestión. (Aliment Pharmacol Ther 2000;14 (S3): 13-22) . Las pruebas rápidas de ureasa o CLO-test se basan en la capacidad de *Helicobacter pylori* de cambiar el pH de su periferia, por la actividad de la enzima ureasa, que es específica de esta bacteria. Aunque se considera una prueba rápida, puede tomar hasta 24 horas para ser interpretada y aunque su especificidad es alta (90%) la sensibilidad es moderada (60%) por lo los mismos factores atribuidos a la biopsia (sitio y tamaño de la muestra) además de la densidad de población bacteriana. Estas dificultades se han mejorado con el desarrollo de técnicas que reportan la detección hasta en un minuto de exposición como el uso de quimioluminiscencia o biosensores. (World J Gastroenterol. 2011 Jan 21;17(3):349-53). El cultivo de *Helicobacter pylori* es considerado una prueba de alta especificidad (100%) pero baja sensibilidad (60%) por la dificultad técnica del cultivo que requiere condiciones de microanaerobiosis y agitación, por lo que se reserva para la necesidad de realización de pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Se consideran pruebas no invasivas a todas aquellas que no requieren de un procedimiento endoscópico como son la serología, las pruebas de aliento y la detección de antígeno fecal. Estas pruebas se han utilizado para estudios epidemiológicos con buenos resultados y, en particular, la prueba de aliento y la detección de antígeno fecal se consideran de elección para comprobar la erradicación. La prueba de aliento se basa en la capacidad de hidrólisis del sustrato (urea) que está marcado con C^{13} o C^{14} . Al estar expuesto a la acción de la ureasa de *Helicobacter pylori*, la urea se descompone en CO_2 y NH_3 , el CO_2 se absorbe y es exhalado en una muestra de la respiración. La prueba que utiliza C^{14} se analiza por un contador de centelleo. La sensibilidad de esta prueba es de 97% y la especificidad de 95%. Esto puede disminuir si la persona ha sido medicada previamente con inhibidores de bomba de protones (por ejemplo, omeprazol) o antibióticos. La ventaja de usar pruebas de C^{13} es que no produce radiación pero

requieren de un espectrómetro de masa. Otra ventaja es que esta prueba puede utilizarse en mujeres embarazadas y niños, se reporta una sensibilidad de 98% y especificidad de 97%, sólo requiere 4 horas de ayuno. La prueba de aliento se considera adecuada como diagnóstico en casos de Dispepsia no Ulcerosa, recomendando su uso en menores de 50 años sin síntomas de alarma (sangrados o pérdida de peso) y se ha considerado como la estrategia “test and treat” (prueba-tratamiento) pues disminuye el costo de la endoscopia en 70% de los casos (Rev Esp Enferm Dig 2005; 97(5): 348-374, 2005).

Las pruebas serológicas se basan en la detección de anticuerpos por la técnica de ELISA. La sensibilidad de estas pruebas es alta (100%) pero la especificidad es moderada (76% a 96%), con zonas “grises” hasta en el 12% de los resultados. La prueba de antígeno fecal ha sido válida pre y pos-tratamiento, tanto en adultos como en población pediátrica y se reporta sensibilidad y especificidad de 93% y 94% pre-tratamiento y 92% y 92% posttratamiento respectivamente por lo que se considera una opción en casos en que la prueba de aliento no pueda realizarse, sin embargo es importante puntualizar que esta prueba tiene menor eficacia cuando la muestra se procesa más de 24 horas de haberse recolectado y falsos positivos cuando hay sangre en las heces. . (Aliment Pharmacol Ther 2000;14 (S3): 13-22, World J Gastroenterol. 2011;17(3):349-53; Rev Esp Enferm Dig 2005; 97(5): 348-374, 2005).

Las recomendaciones actuales para el uso de las pruebas diagnósticas se basan tanto en el aspecto clínico como demográfico y disponibilidad.

3. Tratamientos de erradicación clásicos

Aunque esta infección produce una respuesta inmunológica, esta respuesta no depura la infección, que perdura por décadas. *Helicobacter pylori* tiene diversos factores de colonización como la enzima ureasa que le permite resistir el medio ácido, la presencia de flagelos que le confiere motilidad y permite entrar a la espesa capa de moco gástrico. Existen proteínas de la membrana como BabA, SabA, AlpA, AlpB, y HopZ, que permiten adherirse a las células epiteliales. El lipopolisacárido bacteriano produce una baja reacción inflamatoria y poco reclutamiento de polimorfonucleares, 500 veces menor comparado con *Escherichia coli*. Algunas especies de *Helicobacter pylori* tienen una isla de patogenicidad que producen CagA, esta proteína se interioriza a las células epiteliales y es responsable de las alteraciones de la señalización celular. La respuesta inmunológica es de tipo Th2 y no es efectiva para depurar la infección primaria (Clinical Microbiol Rev, Oct. 2006, p. 597–613)

El antibiótico elegido inicialmente para el tratamiento de esta infección fue la tetraciclina, por la efectividad contra el *Campylobacter*, que fue una elección anecdótica y sin bases científicas (Rev Esp Enf Dig 2006, 98 (10): 770-85). Posteriormente, Marshall realizó un estudio clínico tratando un grupo de 15 pacientes con úlcera péptica con citrato de bismuto, compuesto conocido para el tratamiento de úlcera péptica, comparando este grupo con 15 pacientes tratados con cimetidina. Al analizar los resultados, los pacientes tratados con bismuto tenían mejoría histológica a diferencia con los tratados con cimetidina. El siguiente antibiótico probado fue el metronidazol, que demostró también mejoría sintomática e histológica. Investigaciones sobre la farmacodinamia y farmacocinética de los antibióticos demostraron la necesidad de disminuir la secreción ácida para mejorar la secreción y concentración de antibióticos en la mucosa gástrica, iniciando la utilización de esquemas de erradicación.

Desde 1987 se han realizado reuniones internacionales para determinar cuáles condiciones asociadas a la infección por *H pylori* necesitan tratamiento de erradicación. La última de estas reuniones se realizó en Maastrich en 2007 (Gut 2007; 56:772–781) y sus conclusiones consideran las siguientes patologías:

- Linfoma gástrico de bajo grado (MALTOMA)
- Dispepsia no ulcerosa: con resultado histológico de biopsia gástrica, prueba de aliento o antígeno fecal, positivo a infección *Helicobacter pylori*,
- Úlcera duodenal
- Úlcera gástrica con resultado histológico de biopsia positivo a infección *Helicobacter pylori*
- Ingesta crónica de AINES con resultado histológico de biopsia gástrica, prueba de aliento o antígeno fecal, positivo a infección *Helicobacter pylori*, con o sin antecedente de sangrado de tubo digestivo.
- Anemia por deficiencia de hierro con resultado histológico de biopsia gástrica, prueba de aliento o antígeno fecal, positivo a infección *Helicobacter pylori*
- Púrpura trombocitopénica idiopática resultado histológico de biopsia gástrica, prueba de aliento o antígeno fecal, positivo a infección *Helicobacter pylori*

El uso de **esquema doble** (un antisecretores más un antibiótico) inició en los años 80 para mejorar la penetración del antibiótico a la mucosa gástrica como ya se mencionó previamente y en la actualidad es considerada obsoleta ya que las cifras de erradicación son bajas (menor del 50%). El **esquema triple** (dos antibióticos + un inhibidor de bomba) ha probado tener mejores tasas de erradicación y por lo tanto es considerado el estándar de tratamiento. En la **terapia cuádruple** se utilizan 3 antibióticos y un inhibidor de la secreción gástrica, estas combinaciones resultan en esquemas complejos y han caído en

el desuso por la falta de adherencia. El uso de inhibidores de bomba previo al tratamiento de erradicación no disminuye la eficacia. (Rev Esp Enferm Dig 2005; 97(5): 348-374, 2005).

En cuanto a la duración del tratamiento se recomienda lo siguiente: en caso de úlcera péptica, la terapia triple alcanza porcentajes de erradicación de 75% con 7 días vs. 10 días de tratamiento mientras que en dispepsia no ulcerosa cuando se utiliza una sola semana de tratamiento el porcentaje de erradicación es significativamente menor. Los análisis de costo beneficio han demostrado superioridad de los esquemas de 10 días por lo que esta es la duración mas recomendada, particularmente en Dispepsia no Ulcerosa (DNU). (Rev Esp Enferm Dig 2005; 97(5): 348-374, 2005). La terapia de mantenimiento con inhibidores de la secreción posterior al tratamiento de erradicación no han demostrado beneficio en prevenir la recurrencia de hemorragia comparado con sólo el tratamiento de erradicación, reportando frecuencias de resangrado en 0.78% anual. (Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 617-29)

Existen varios inhibidores de bomba de protones (IBP) en el mercado y todos se han utilizado en esquemas de erradicación con resultados equivalentes del tratamiento en triple esquema por lo que la elección del inhibidor de secreción depende más de factores relacionados a interacciones y disponibilidad (Rev Esp Enferm Dig 2005; 97(5): 348-374, 2005). Todos los IBP se unen a la H-K ATPasa por unión covalente por lo que su efecto es mayor que el de su nivel sérico. Sin embargo, los IBP no pueden inhibir toda la secreción pues no todas las bombas están activas durante la vida media promedio (90 minutos) y aproximadamente el 70% se inhiben. Toma aproximadamente 2 a 3 días para alcanzar un

estado estable de inhibición ácida, considerando que la vida media de la bomba de protones es de 54 horas. Es importante mencionar que estas bombas tienen mayor actividad en la mañana por lo que es necesario administrar el IBP de 30 a 60 minutos antes del desayuno. Con esta dosificación se alcanza a inhibir un 66% de las bombas. El incremento de dosis resulta en un 80% de inhibición (Curr Gastroenterol Rep. 2008; 10(6): 528–534.). A excepción del tenatoprazol, todos los IBP son metabolizados por los citocromos P450 en el hígado, principalmente CYP2C19 y 3 A4.

Por otra parte, la elección de los antibióticos si ha constituido un reto por diferentes motivos, desde la complejidad de la multi-dosificación hasta el desarrollo de resistencias a los antibióticos. En el Consenso de Maastrich 3 se han establecieron las siguientes recomendaciones, principalmente relacionadas a las resistencias: en sitios donde la resistencia a metronidazol es mayor de 40% no debe utilizarse ya que no confiere ninguna ventaja en la erradicación. En estas zonas de alta resistencia a metronidazol la combinación más efectiva es la de IBP + amoxicilina (AMO) + claritromicina (CLA). En zonas de baja resistencia la combinación será de IBP + AMO + metronidazol (MET). Con estos esquemas se reportan tasas de erradicación del 50% al 70%. En zonas geográficas donde hay resistencias a CLA mayores del 15% y a MET mayores del 40% es necesario tener esquemas alternos con medicamentos de segunda línea (Gut 2007;56:772–781) Una recomendación adicional es que no deben utilizarse el metronidazol y la claritromicina en un esquema inicial, ya que deja menos opciones para tratamientos de erradicación subsecuentes en caso de falla al tratamiento inicial.

4. Opciones en caso de alergia a Betalactámicos

La alergia a penicilinas es una condición de frecuencia baja, reportada alrededor del 1.5% en mujeres adultas y 1.1% en hombres (Am J Med. 2009; 122(8):778.e1-7), probablemente esto sea la causa de que se hayan realizado poca investigación en personas con esta característica. Gisbert y colaboradores en 2005, realizaron un estudio con un esquema alterno de erradicación de *Helicobacter pylori* en un grupo de 12 pacientes alérgicos a penicilina, que es una contraindicación para el uso de AMO, con la combinación MET 500 mg cada 12 horas, CLA 500 mg cada 12h y omeprazol 20 mg cada 12 horas, la tasa de erradicación de este grupo de pacientes fue baja, con 58% en el análisis de intención de tratamiento y 64% en el análisis por protocolo. En este estudio se utilizaron 3 esquemas adicionales, el segundo esquema para 9 pacientes utilizó ranitidina-citrato de bismuto + tetraciclina + MET con tasa de erradicación de 47% en el análisis de intención de tratamiento y 53% en el análisis por protocolo, para tercer grupo de 9 pacientes se prescribió omeprazol + CLA+ rifabutina que reportó una tasa de erradicación de 11% en el análisis de intención de tratamiento y 17% en el análisis por protocolo, y finalmente el cuarto grupo se uso omeprazol + levofloxacino (LEV) + CLA que reportó 100% de erradicación por protocolo y por intención de tratamiento, hay que aclarar que este último grupo estaba compuesto de sólo dos pacientes. La conclusión de este estudio es que hay poco que se puede ofrecer en cuanto a un esquema, pero que existen medicamentos que pueden utilizarse, aunque no sean de primera línea. (Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1041–1046.)

5. Terapias de segunda línea y tratamientos de rescate, el surgimiento de resistencias a antibióticos en el tratamiento de *Helicobacter pylori*.

Ante el fracaso del tratamiento inicial se han diseñado estrategias para la erradicación que reciben los nombres de “terapia de segunda línea” cuando es el segundo tratamiento o bien, el “tratamiento de rescate” cuando dos tratamientos han fallado previamente. Los concesos de tratamiento de *Helicobacter pylori* recomiendan que el tratamiento inicial sea elegido entre los que han demostrado tasa de erradicación igual o mayor del 80%, pero la experiencia clínica reportada es que los mejores tratamientos tienen una falla del 20% y es común que la tasa de erradicación sea del 75%, esto en condiciones de “protocolo” en que se conoce que los sujetos de investigación tienen un cumplimiento más alto que el tratamiento de la práctica médica diaria (World J Gastroenterol 2008 ; 14(35): 5385-5402). Es importante señalar que en una investigación reciente, realizada en 6 países de Latinoamérica, incluyendo a México, se encontró una tasa de erradicación global en pacientes vírgenes a tratamiento del 82.5%. Al analizar el porcentaje de erradicación en México se observa que varía del 66.2% al 77.5% (Lancet 2011, Aug 6; 378(9790): 507-14.) lo que sugiere la presencia de resistencias a antibióticos o bajo apego a tratamiento.

Por otra parte, los grupos de retratamiento tienen características difíciles ya que se componen de personas con impedimentos para cumplir las indicaciones, además de los que tienen resistencia a antibióticos y aquellos que tienen una condición “constitucional” que condiciona la falla. Es un conjunto de pacientes heterogéneos, que han tomado diversos tratamientos por lo que analizarlos como un grupo resulta difícil. Algunas recomendaciones es que se envíen muestras a cultivo, estrategia poco práctica pues no hay sitios que habitualmente lleven a cabo el cultivo de forma rutinaria y “montar” las condiciones de forma estandarizada implica tiempo, por otra parte, sea demostrado que uno de los factores de falla de tratamiento es precisamente la resistencia pre-tratamiento

(*Ther Adv Gastroenterol* 2009; 2(6) 331-356). W. Ziemniak reporta que la resistencia primaria a CLA en Polonia es del 48.6% mientras que a MET es de 58.5% (*J Physiol Pharmacol* 2006, 57(S 3) 123-141) En Japón la resistencia reportada a CLA es de 21.2% y a MET es de 33.1% (*J Antimicrob Chemother* 2011 Advance Access publication 1 November 2010). En Irán la resistencia primaria a MET se reporta de 44% y 20% a amoxicilina mientras sólo de 6% a CLA (*World J Gastroenterol* 2010; 16(45): 5746-5751) Otra conducta ha sido diseñar esquemas empíricos pero es necesario conocer las combinaciones anteriores para evitar posibles resistencias. El uso de terapias cuádruples, donde se incorpora el citrato de bismuto, también presentan 30% de falla de tratamiento. Un antibiótico que recientemente ha sido probado es el levofloxacino. Los lineamientos italianos han propuesto que se considere levofloxacino como un medicamento de segunda línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*. El estudio de Zullo y colaboradores reportan una tasa de erradicación de 76% como retratamiento (segunda línea) (*J Gastrointestin Liver* 2010 ;19(2): 131-134) . Un metanálisis reciente reporta que existen 121 estudios clínicos de erradicación con levofloxacino, sin embargo la metodología como terapia de rescate es comparable solamente en 14, el promedio de la tasa de erradicación fue de 80% (IC 95%: 77% a 82%) con las cifras más altas para los regímenes de 10 días. El segundo antibiótico de estos estudios fue diferente, principalmente AMO, tinidazol, azitromicina o rifabutina. La frecuencia de efectos adversos se reportó en 18%, y específicamente las combinaciones de levofloxacino + AMO demostraron una frecuencia de 3% de efectos adversos graves. Cabe señalar que la frecuencia de efectos adversos para la terapia cuádruple (recomendada para tratamiento de rescate) es de 44%. (*Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23, 35–44)

El grupo de investigación de Gisbert ha propuesto utilizar levofloxacino como terapia de primera línea, con este motivo en mente, se realizó un estudio en pacientes vírgenes a tratamiento, el segundo antibiótico fue AMO y se uso ranitidina-citrato de bismuto para inhibir la secreción gástrica, por una semana. La tasa de erradicación fue de 88%, la

frecuencia de efectos adversos de 9.5% (ninguno severo) y el apego al tratamiento se reportó de 97%. (Aliment Pharmacol Ther 2007; 26, 495–500) Schrauwen y colaboradores realizaron un estudio de dos esquemas con levofloxacino por una semana, el primer grupo de pacientes recibió como segundo antibiótico AMO y el segundo grupo recibió CLA. El 75% de los pacientes recibieron el tratamiento como primera opción para erradicación y el 25% como retratamiento. La tasa de erradicación para el primer grupo fue de 96% y del segundo grupo de 92%, la frecuencia de eventos adversos fue mayor para el grupo de CLA (41%) que para AMO (29%) pero la suspensión de tratamiento solo fue del 3% (Neth J Int Med 2009 , 67 (3): 96-101) . Otro antibiótico que tiene un potencial importante es la azitromicina. Es un macrólido que no tiene metabolismo por vía de citocromo P450 y causa pocas interacciones, además de baja frecuencia de efectos adversos. Azitromicina se ha utilizado en varios ensayos clínicos para erradicación de *Helicobacter pylori* con una tasa de erradicación promedio de 72%. En combinación con Levofloxacino, con administración dos veces al día, la tasa de erradicación por protocolo se reporta en 90% con una frecuencia de efectos adversos de 11%(*World J Gastroenterol* 2009; 15(48): 6102-6110). Estos datos sugieren que el uso de esquemas con levofloxacino ha alcanzado una alta tasa de erradicación y que en países como México pueden ser efectivos.

JUSTIFICACION

La Infección por *Helicobacter pylori* es una infección crónica que tiene un tratamiento sub-óptimo. Las tasas de erradicación están por debajo de lo aceptable para otras enfermedades infecciosas, ya sean agudas o crónicas (*Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 ; 5(6): 321–331, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 7(2): 145–148) . Por ejemplo, en tuberculosis el éxito del tratamiento es del 98% y las resistencias son rápidamente identificadas para ofrecer tratamientos de segunda línea con una alta eficacia de erradicación. Las cepas resistentes se aíslan y se identifica a que antibióticos son susceptibles para ofrecer un tratamiento de segunda línea que sea efectivo (*Pharmacotherapy.* 2009; 29(12): 1468–1481.). Aislar las cepas de *Helicobacter pylori* ha sido difícil pues idealmente se usan biopsias endoscópicas pero pueden contaminarse fácilmente además de ser un proceso largo ya que se requiere el cultivo y además establecer la susceptibilidad por métodos como el de dilución de Agar, lo cual tarda tres días adicionales. Se han diseñado otras metodologías como técnicas de reacción de cadena de polimerasa (PCR) o hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH) para identificar mutaciones puntuales en cepas resistentes que pueden ser realizadas en las biopsias endoscópicas preservadas en parafina, (*Clin Microbiol Rev,* 2007;20 (2):. 280–322). Sin embargo la identificación de resistencias también es un tema de educación médica porque no se ha difundido información acerca de este problema en los diferentes foros clínicos y por lo mismo los médicos tratantes no están sensibilizados a la probable falla de tratamiento (*Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 ; 5(6): 321–331, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 7(2): 145–148).

En México, se han identificado resistencias de *Helicobacter pylori* a antibióticos, como el grupo de Chihu que reporta un 58% de resistencia a metronidazol y 4% a claritromicina y metronidazol (J Chemother. 2005 ;17(3):270-6). Otra investigación realizada en el norte de México reporta resistencia a metronidazol del 37.1%, a claritromicina de 8.1% sin encontrar resistencias a amoxicilina ni tetraciclina (J Chemother. 2002;14 (4):342-5) sin embargo otro trabajo realizado en el centro del país reporta 80% de resistencia a metronidazol, 24% a claritromicina y 18% a amoxicilina . (J Clin Microbiol. 2001;39 (7):2677-80) Esto traduce que aunque existen diferencias regionales, la resistencia a metronidazol es muy alta y la resistencia a amoxicilina y claritromicina tiende a incrementar en la zona central del país, por lo que es necesario tratamientos de primera línea con antibióticos que no tengan resistencia. Cabe señalar que en México no existen estudios que identifiquen las mutaciones a antibióticos que presenta *Helicobacter pylori* ya que los estudios se han enfocado a reportar pruebas de sensibilidad a antibióticos por métodos de dilución en agar o E-test.

Por otra parte, se han efectuado investigaciones sobre la resistencia de enteropatógenos a diferentes antibióticos, incluyendo levofloxacinó y azitromicina, principalmente para la “diarrea del viajero”, este padecimiento es producido principalmente por infecciones agudas de bacterias Gram negativas. No se reporta resistencia ni a azitromicina ni levofloxacinó, aunque si hay resistencia a ciprofloxacino (Clin Infect Dis. (2003) 37 (9): 1165-1171, Antimicrob Agents Chemother. 2011 ;55(2):874-8.) . Estos resultados sugieren que estos dos antibióticos, que tienen baja a nula resistencia en enteropatógenos y una actividad importante contra *Helicobacter Pylori*, pueden ser una opción en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en México.

HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION

El tratamiento con el esquema triple a base de pantoprazol 40 mg cada 24 horas vía oral, levofloxacino 500 mg cada 24 horas vía oral, y azitromicina 500 mg cada 24 horas por 10 días vía oral (PLA) es eficaz y seguro comparado con la terapia triple estándar con pantoprazol 20 mg cada 12 horas vía oral, amoxicilina 1 gramo cada 12 horas vía oral y claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral (PAC) por 10 días en sujetos con criterios de erradicación de *Helicobacter pylori* vírgenes a tratamiento.

OBJETIVO:

Establecer la eficacia, definida como el porcentaje de éxito, y la seguridad, definida como la frecuencia de efectos adversos, en la erradicación de *Helicobacter pylori*, tanto en intención de tratamiento como por protocolo, con el esquema triple de pantoprazol 40 mg cada 24 horas vía oral, levofloxacino 500 mg cada 24 horas vía oral, y azitromicina 500 mg cada 24 horas por 10 días vía oral (PLA) comparada con la eficacia con la terapia triple tradicional con pantoprazol 20 mg cada 12 horas vía oral, amoxicilina 1 gramo cada 12 horas vía oral y claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral (PAC) en sujetos con indicación de erradicación de *Helicobacter pylori* vírgenes a tratamiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Determinar y comparar el porcentaje de suspensión de tratamiento por efectos adversos de PLA vs. PAC

Determinar la presencia mutaciones generadoras de resistencias de *Helicobacter pylori* en pacientes vírgenes a tratamiento en México.

Correlacionar la presencia de mutaciones de resistencia a antibióticos de *Helicobacter pylori* con el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori*.

MATERIAL Y METODOS

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Estudio clínico aleatorizado y abierto, fase IIIb, multicéntrico, para establecer la eficacia definida como el porcentaje de éxito en la erradicación de *Helicobacter pylori* y la seguridad definida como la frecuencia de efectos adversos con el tratamiento en combinación de pantoprazol 40 mg cada 24 h vía oral, levofloxacino 500 mg cada 24 h vía oral, y azitromicina 500 mg cada 24 h por 10 días vía oral (PLA) comparada con la eficacia con la terapia triple tradicional con pantoprazol 20 mg cada 12 horas vía oral, amoxicilina 1 gramo cada 12 horas vía oral y claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral (PAC) por 10 días en sujetos con indicación de erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* vírgenes a tratamiento.

SELECCIÓN DE PACIENTES

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con la fórmula para comparar proporciones de dos muestras independientes

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Para este estudio se determinaron los siguientes valores:

- a) Valor de α , la probabilidad de error de tipo 1: 0.05, de una sola cola.

- b) Valor de β , probabilidad de error de tipo II: 0.2
- c) Valor de $p1$: : **0.71** promedio de éxito del tratamiento de erradicación de PAC
- d) Valor de $p2$: **0.86** respuesta esperada del tratamiento de erradicación de PLA

Donde:

- α : Probabilidad de error de tipo 1 (significancia) que es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es cierta.
- β : Probabilidad de error de tipo II (1 – poder de la prueba) es la probabilidad de no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa .

El número de muestra es de **107** sujetos por brazo, se calculó incrementar en 5% el tamaño de la muestra para evitar un número insuficiente por pérdidas de seguimiento o suspensión por efectos adversos, lo que corresponde a **6** sujetos adicionales por grupo de estudio, lo que redondeando resulta en **113** sujetos de investigación por grupo de tratamiento, un total de **226** sujetos totales. Este número permitirá detectar diferencias en resultados con un 80% de posibilidades y 5% de significancia del grupo control vs. El grupo experimental.

Pocock SJ. Clinical Trials: A Practical Approach. Wiley; 1983

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACION

INCLUSIÓN:

Sujetos adultos hombres o mujeres que deseen participar y firmen consentimiento informado

Con edades comprendidas entre 18 y 65 años

Con infección por *Helicobacter pylori* diagnosticada por resultado histopatológico de Biopsia endoscópica.

Con los siguientes criterios de tratamiento de erradicación de acuerdo a Criterios de Maastrich 3:

- Dispepsia no ulcerosa: con resultado histológico de biopsia gástrica, positivo a infección *Helicobacter pylori*,
- Úlcera duodenal no complicada (sangrado activo, perforación o estenosis) con resultado histológico de biopsia positivo a infección *Helicobacter pylori*
- Úlcera gástrica benigna no complicada (sangrado activo, perforación o estenosis) con resultado histológico de biopsia positivo a infección *Helicobacter pylori*
- Ingesta crónica de AINES con resultado histológico de biopsia gástrica, positivo a infección *Helicobacter pylori*, sin sangrado activo de tubo digestivo.

EXCLUSIÓN:

Sujetos con embarazo o en lactancia

Sujetos que hayan recibido el tratamiento PLA o PAC previamente.

Sujetos que por endoscopia se diagnostiquen con sangrado de tubo digestivo alto activo secundario a úlcera péptica (gástrica o duodenal) con lesiones en Clasificación de Forrest I-a (hemorragia en chorro), I-b (hemorragia en capa), II-a (Vaso visible) o II-b (coágulo adherente).

Sujetos que por endoscopia se diagnostiquen con sangrado de tubo digestivo alto activo secundario a Gastritis Erosiva por AINES con biopsia positiva a infección por *Helicobacter pylori*, que por sus condiciones clínicas requieran hospitalización y/o transfusión sanguínea.

Sujetos con padecimientos psiquiátricos incluyendo desordenes de alimentación

Sujetos con enfermedades crónico-degenerativas descontroladas incluyendo enfermedades hepáticas, renales, endócrinas (excepto diabetes controlada con hipoglicemiantes orales o hipotiroidismo sustituido y controlado), de malabsorción o diarrea crónica, historia de crisis convulsivas o epilepsia, cirugía gástrica o con padecimientos oncológicos.

Sujetos con reacciones alérgicas previas a alguno de los componentes de los tratamientos:
pantoprazol, amoxicilina, claritromicina, azitromicina o levofloxacin.

Sujetos que tengan antecedentes de fotosensibilidad o tendinitis por quinolonas.

Sujetos que estén consumiendo alguno de los siguientes medicamentos:

- AINES: Fenbufen
- Ergotaminicos
- Anticoagulantes orales
- Ciclosporina
- Digoxina

ELIMINACIÓN:

Intolerancia al medicamento

Efectos adversos mayores de segundo grado

Sujetos que presenten descontrol de la tensión arterial y/o glucosa.

Sujetos a los que se les diagnostique enfermedad oncológica o psiquiátrica durante el tratamiento

Sujetos que manifiesten su deseo de no continuar participando en el estudio

Sujetos que fallezcan durante el periodo de tratamiento

Sujetos que requieran el inicio de uso algún de los medicamentos a continuación:

- Antipsicóticos: Clorpromazina, Tioridazina, Trifluoperazina, Promazina, Perfenacina, Haloperido, Loxapina.
- Antidepresivos: Amitriptilina, Imipramina, Amoxapina, Desipramina, Trazodona, Litio.
- Broncodilatadores: Teofilina
- AINES: Fenbufen
- Ergotaminicos
- Anticoagulantes orales
- Ciclosporina
- Digoxina

Uso de drogas ilícitas durante el desarrollo del estudio o encarcelamiento.

INTERVENCION

DESCRIPCION DETALLADA DEL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en 6 centros de investigación que seleccionaran 38 sujetos de investigación candidatos a terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* vírgenes a tratamiento.

Los dos tratamientos recibirán un proceso de acondicionamiento y aleatorización que permita distribuir a cada uno de los centros 38 tratamientos aleatorizados y con una proporcionalidad por centro.

Se consideraran sujetos candidatos a tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* aquellos que tengan los siguientes diagnósticos de acuerdo a Criterios de Maastrich 3 (Gut 2007;56:772–781.):

- Dispepsia no ulcerosa: con resultado histológico de biopsia gástrica, positivo a infección por *Helicobacter pylori*,
- Úlcera duodenal no complicada (sangrado, perforación o estenosis) con resultado histológico de biopsia gástrica por endoscopia, positivo a infección por *Helicobacter pylori*
- Úlcera gástrica benigna no complicada (sangrado, perforación o estenosis) con resultado histológico de biopsia positivo a infección por *Helicobacter pylori*

- Ingesta crónica de AINES con resultado histológico de biopsia gástrica positivo a infección por *Helicobacter pylori*, sin sangrado activo ni necesidad de hospitalización o transfusión.
- Familiares de primer grado con adenocarcinoma gástrico con resultado histológico de biopsia gástrica por endoscopia positiva a infección *Helicobacter pylori*.

Los centros de investigación estarán constituidos por un investigador principal (médico gastroenterólogo, cirujano general o médico internista) y un ayudante administrativo (secretaria o enfermera). El investigador principal será el responsable de seleccionar al sujeto de investigación de acuerdo a criterios de selección y exclusión, de la prescripción adecuada y de cada visita de investigación. El investigador principal y/o el ayudante administrativo llevarán a cabo el adecuado llenado de los formatos de recolección de datos de cada visita del estudio de investigación, la entrega y contabilización del medicamento del estudio, la programación de visitas y pruebas de erradicación.

Cada sujeto de investigación realizará **cuatro** visitas al centro de investigación, una endoscopia para toma de biopsia y dos recolecciones de estudios de seguridad (química sanguínea y biometría hemática):

- I. VISITA INICIAL
- II. VISITA DE INICIO DE TRATAMIENTO
- III. VISITA DE FIN DE TRATAMIENTO
- IV. VISITA FINAL

VISITA INICIAL

Descriptores: firma de Consentimiento Informado, Historia Clínica y Pruebas de seguridad

En esta visita se verificará que el sujeto cumple con criterios de tratamiento de erradicación de acuerdo a criterios de selección y se firmará consentimiento informado previo a la inclusión al tratamiento. Se explicará detalladamente y de forma individual en qué consiste el tratamiento y el beneficio de recibirlo, la posibilidad de efectos adversos, así como las visitas programadas y realización de los siguientes estudios bioquímicos de sangre para seguridad y la prueba de erradicación necesaria para confirmar la erradicación de *Helicobacter pylori* cuatro semanas posterior a finalizar el tratamiento médico.

Una vez que el sujeto de investigación haya firmado y aceptado la participación en el estudio se hará una historia clínica y exploración física.

A cada sujeto de investigación se le asignará un código de identificación alfanumérico para asegurar la confidencialidad de la información.

Se realizará la primera recolección de pruebas de seguridad y se recibirá el bloque de parafina de la biopsia gástrica con que se obtuvo el diagnóstico histopatológico para ser enviada a detección de mutaciones.

Se programará la siguiente visita.

VISITA DE INICIO DE TRATAMIENTO

Descriptores: revisión de Pruebas de Seguridad y Entrega de Tratamiento.

Posterior a interrogatorio y exploración física, se revisaran los resultados de pruebas de seguridad inicial. El investigador le entregará al sujeto el tratamiento con el número de identificación correspondiente y el formato para anotar efectos adversos, e identificará el tratamiento con el código alfanumérico del sujeto de investigación. El investigador informará a la empresa de Investigación tanto el código del sujeto y el número de tratamiento correspondiente.

El tratamiento se recibirá en un sobre cerrado que corresponde a un tratamiento estándar previamente aleatorizado y estará empacado en carteras tipo blíster. El grupo PAC consistirá en una tableta de pantoprazol de 20 mg, una tableta de claritromicina de 500 mg y dos cápsulas de 500 mg de amoxicilina en blisters de columnas, una con las leyendas DIA y otra NOCHE. En cada columna se encontraran 4 “blisters” con los medicamentos del estudio. El paciente tomará una columna de medicamento en la mañana y otra en la noche. En el grupo PLA el empaque de blíster sólo corresponderá a la columna DIA que consistirá en una tableta de de pantoprazol 40 mg, una tableta de azitromicina de 500 mg y una tableta de levofloxacino 500 mg. También se les proporcionará un diario para que anotar cualquier síntoma o signo que ocurran durante la duración del tratamiento.

Se programará la siguiente cita en 10 (+ 2 días)

VISITA DE FIN DE TRATAMIENTO

Descriptores: Efectos adversos, Cumplimiento Adherencia a tratamiento, Programación de Prueba de Aliento para Verificación de Erradicación y Pruebas de seguridad.

Después de interrogatorio y exploración física, se revisará el formato de efectos adversos y se interrogará intencionalmente sobre los mismos.

Se revisará los empaques tipo blíster para contabilizar la toma del medicamento para verificar la adherencia al tratamiento.,

Se tomaran muestras de pruebas de seguridad del sujeto de investigación.

Se programará la realización de la prueba de aliento para confirmar la erradicación. La prueba de aliento se realizará con C^{13} cuatro semanas después de terminar el tratamiento, el resultado de la prueba de aliento será enviados a Infinite Research y al investigador.

Se contactará vía telefónica a los sujetos de investigación un día previo a la fecha de programación para asegurar su asistencia a la realización del estudio.

VISITA FINAL

Descriptores: efectos adversos, resultado de prueba de erradicación.

Después de interrogatorio y exploración física, se revisará nuevamente el cuestionario sobre efectos adversos.

Se entregará el resultado de la prueba de aliento al sujeto de investigación.

Se dará por terminado el estudio.

CONTABILIDAD Y ADHERENCIA

Con el fin de mantener la contabilidad del medicamento entregado y recibido y determinar la adherencia se llevará un control de contabilidad manual de los empaques tipo “blíster” en la **VISITA DE FIN DE TRATAMIENTO**.

SEGURIDAD

- Se realizarán pruebas de laboratorio que incluyen biometría hemática, función renal, función hepática y metabolismo de lípidos para detectar anomalías previas al tratamiento.
- En la visita de fin de tratamiento se llevarán a cabo los mismos análisis para detectar alteraciones bioquímicas de la función renal, hepática o metabolismo de lípidos. Se compararán a los estudios iniciales para determinar si existe algún cambio significativo posterior al tratamiento.
- Eventos adversos
 - En cada visita se recolectará la información sobre eventos adversos serios y no serios
 - En caso de efectos adversos de grado 2 o mayores se tomarán pruebas de seguridad para detectar anomalías de la función renal, hepática o del metabolismo de lípidos. Se suspenderá el tratamiento y se proporcionará la atención médica necesaria para restablecer al sujeto de investigación.

Estudio Clínico fase III aleatorizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad en la erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* con los esquemas triples de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacinó vs. Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina vía oral por 10 días

En caso de eventos adversos grado 3 se suspenderá el tratamiento, se hospitalizará al sujeto de investigación para su atención médica de urgencia. y se proporcionará la atención médica necesaria para restablecer al sujeto de investigación.

Cabe señalar que de acuerdo a los estudios realizados con la combinación Levofloxacinó y Azitromicina se espera que la frecuencia de efectos adversos mayores de grado 2 ocurra en menos del 2% de los sujetos tratados con esta combinación lo que se calcula puedan presentarse en 2 sujetos de investigación mientras que los estudios de la combinación amoxicilina y claritromicina se reporta una frecuencia de efectos adversos severos que varia del 0 al 3.3% .

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.

Para detectar si existe alguna diferencia previa y posterior al tratamiento se analizarán las variables demográficas, bioquímicas y de evaluación utilizando medidas de tendencia central (promedios o porcentajes) y de dispersión (rangos, desviación estándar, intervalos de confianza al 95%). Se utilizarán las pruebas T de Student (para variables continuas) o chi cuadrada (para variables categóricas o dicotómicas) considerando una $p < 0.05$ como significativa.

1. Para efectos de Seguridad y Efectos adversos se evaluará a todos los participantes que hayan tomado al menos una dosis de PLA o PAC. Se enlistarán todos los efectos adversos presentados y se calculará el porcentaje de efectos adversos totales. Se compararan los grupos de estudio (PLA vs PAC) con prueba chi cuadrada.
2. Se analizará el cumplimiento y adherencia a tratamiento para posteriormente llevar a cabo el análisis de eficacia, el cual se realizará con la información “observada” y con la información de la última visita llevada a cabo, comparando el cumplimiento entre los grupos. (PLA vs. PAC) con prueba chi cuadrada.
3. El análisis de eficacia se realizará bajo el método de “intención de tratamiento” (ITT por sus siglas en inglés “intention to treat) e incluirá a todos los participantes que hayan tomado una dosis de PLA o PAC y que hayan tenido al menos una evaluación subsecuente. Para el análisis “per protocol” se comparará con prueba chi cuadrada el porcentaje de sujetos que terminen cada tratamiento y se verifique la erradicación de *Helicobacter pylori* por prueba de aliento, de forma global y por grupo de tratamiento (PAC o PLA)

4. Se realizará una correlación con prueba de Spearman para determinar si existe un efecto de las mutaciones de resistencia de antibióticos de *Helicobacter pylori* en la erradicación con PAC o PLA.

Toda la información se utilizara de acuerdo a las normas internacionales y nacionales para garantizar la privacidad de la información de los sujetos participantes.

Se usará el programa SPSS ver 16 para el análisis de los datos.

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo a la Ley General de Salud y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en sus artículos 13, 14, 15 y 16, este proyecto cumple con los principios científicos y beneficios de la investigación, así como con las condiciones de consentimiento informado, realización por profesionales de salud bajo condiciones sanitarias competentes, asignación imparcial y privacidad.

En relación al artículo 17, esta investigación se clasifica como de ***riesgo mínimo*** pues se utilizan medios de investigación con procedimientos comunes en exámenes físicos o de diagnósticos o tratamiento rutinarios como pesar al sujeto, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con una frecuencia menor de la máxima considerada por la ley (frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses), ejercicio moderado en voluntarios sanos, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas

Si durante el ensayo clínico y a juicio del investigador, se requiriera la realización de una Endoscopia para verificar el diagnóstico, se reporta que la tasa global de complicaciones es de 0,13% y la mortalidad de 0,006%. (SILVIS S, NEBEL O, ROGERS G, SUGAWA C, MANDELSTAM P. Endoscopic Complications: Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy survey. JAMA 1976; 235: 928-30) La hemorragia inducida por endoscopia diagnóstica es muy infrecuente, con una incidencia de 0,03%, cuando no se trata de una lesión previamente sangrante o en presencia de coagulopatía de base. No se ha demostrado que el procedimiento, incluyendo las biopsias, represente un riesgo aumentado de hemorragia a pacientes recibiendo ácido acetil salicílico o con recuentos de

Estudio Clínico fase III aleatorizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad en la erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* con los esquemas triples de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacin vs. Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina vía oral por 10 días

plaquetas superiores a 20.000 por mm³. La frecuencia de perforación se estima en 0,03% y su mortalidad en 0,001%. (Maira J, *Gastr Latinoam* 2004; Vol 15, Nº 2: 137 – 141)

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO E INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio Clínico fase III aleatorizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad en la erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* con los esquemas triples de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino vs. Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina vía oral por 10 días

Solicitamos su consentimiento de forma voluntaria y responsable para participar en un estudio clínico que tiene como objetivo estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento de erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* con el esquema triple de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino vía oral por 10 días. Este tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* es necesario en personas que padecen de úlceras duodenales, o que toman antiinflamatorios del tipo de aspirina, diclofenaco, etc, personas con “Gastritis” o personas que tienen un familiar con cáncer gástrico. El tratamiento de esta infección requiere varios medicamentos, específicamente: dos antibióticos y un inhibidor de la secreción gástrica y dura entre 7 a 14 días. Los antibióticos que se usan en la actualidad han demostrado menor eficacia debido a las resistencias que se han generado en nuestro país así como a nivel mundial. Es por eso que se ha diseñado un nuevo esquema con una combinación de antibióticos, ya aprobados para uso en seres humanos y disponibles al público bajo prescripción médica, que puede ser más efectiva de los que se recomiendan en la actualidad.

Este estudio o ensayo clínico, se realizará en México en pacientes ambulatorios, es decir, que no requieren estar hospitalizados por lo que no requieren cambios en sus condiciones habituales de vida y puedan tomar este tratamiento de por vía oral con el fin de poder evaluar la eficacia de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* con el esquema triple de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino vía oral por 10 días comparado con el esquema recomendado internacionalmente compuesto de Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina por la misma duración (10 días) en personas sin tratamiento previo.

ANTECEDENTES

Usted ha sido diagnosticado con *Helicobacter pylori*, que es una bacteria que está asociada al desarrollo de úlceras pépticas, gastritis y cáncer de estómago. Cuando una persona tiene esta infección necesita un tratamiento para erradicar la bacteria ya que si no se elimina, la enfermedad puede continuar y causar complicaciones tales como dolor, sangrados del estómago y en algunas personas puede agravarse y causar obstrucción o bien, perforación del estómago. Si una persona tiene que tomar antiinflamatorios por artritis, el riesgo de sangrado es aún mayor. El cáncer gástrico se presenta principalmente en personas que tienen el antecedente familiar. -

El tratamiento de *Helicobacter pylori* es a base de 2 antibióticos y un antiácido. Hace unos años, el éxito del tratamiento era alrededor de 80% pero con el desarrollo de resistencia a antibióticos el resultado actual es menor, aproximadamente del 65%, esto significa que de 10 personas con infección, sólo 6 se curan, por lo que es importante desarrollar mejores tratamientos. Cuando la infección no se erradica es necesario iniciar un nuevo esquema con otra combinación de antibiótico, esto se conoce como retratamiento. Entre los antibióticos más efectivos en el retratamiento esta el Levofloxacino, que es el medicamento que se ha seleccionado para el esquema de esta investigación.

Existen muchos antibióticos que pueden eliminar a la bacteria *Helicobacter pylori* en situaciones de laboratorio, sin embargo en una persona infectada no es fácil ya que el antibiótico tiene que llegar a la superficie interna del estómago. Esta superficie interna tiene una acidez intensa que inactiva a los antibióticos por lo que es necesario reducir la acidez con un medicamento que disminuye la secreción de ácido como el pantoprazol. Por otra parte, siempre es recomendado que el tratamiento incluya al menos dos antibióticos.

Para confirmar el resultado del tratamiento tiene que hacerse una prueba para verificar si existe o no la infección. En el caso del *Helicobacter pylori* se hace a través de una PRUEBA DE ALIENTO en la que, en ayunas, se toma un líquido marcado que *Helicobacter pylori* procesa a bióxido de carbono (CO₂), este bióxido de carbono sale por la respiración y se mide en un dispositivo (globo) que se infla y se mide la cantidad de CO₂ del aliento. Una

prueba sin CO2 significa que ya no hay bacteria que produzca el CO2 y por lo tanto confirma la erradicación. Esta prueba se hace cuatro semanas después de terminar el tratamiento para que no interfieran los antibióticos y su realización será cubierta por el Patrocinador.

Su enfermedad será manejada de la forma habitual por su médico, pero es necesario realizar pruebas diagnósticas o extracciones sanguíneas para verificar que estos medicamentos no produzcan ningún cambio a la persona y monitorizar la respuesta al tratamiento. Estos gastos serán cubiertos por el Patrocinador.

Cabe señalar que el tomar antibióticos puede provocar efectos adversos, la mayoría de ellos son pasajeros y desaparecen al terminar el tratamiento, sin embargo algunas personas pueden tener reacciones alérgicas severas. El Patrocinador únicamente se hará cargo de pagar a través del seguro médico los eventos adversos que se sucedan únicamente por complicaciones secundarias a la ingesta del tratamiento. Todo tratamiento diferente es responsabilidad de usted o de su seguro médico.

PROPÓSITO Y DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACION

Esta investigación será realizada en México y se seleccionaran 226 pacientes con Infección por *Helicobacter pylori* con biopsia y que sean diagnosticados con Gastritis crónica, Úlcera péptica no complicada, Gastritis por Antiinflamatorios asociada a infección por *Helicobacter pylori* o personas que tengan infección de *Helicobacter* y tengan un familiar en primer grado con cáncer gástrico como es su caso.

Si acepta participar, se tomaran pruebas de seguridad de sangre (química sanguínea de 27 elementos), se llenará un cuestionario en que se preguntan una serie de síntomas y recibirá el un tratamiento completo para la erradicación de *Helicobacter*. Este tratamiento es elegido de forma aleatoria entre el tratamiento recomendado internacionalmente compuesto de 20 tabletas de pantoprazol de 40 mg, 20 tabletas de Claritromicina de 500 mg y 40 cápsulas de Amoxicilina de 500 mg empacado especialmente, o bien, el tratamiento de investigación que consiste en 10 tabletas de Pantoprazol de 40 mg, 10

tabletas de Levofloxacino de 500 mg y 10 tabletas de Azitromicina de 500 mg. La biopsia con que le diagnosticaron la infección será enviada a analizar para buscar si el tipo de *Helicobacter* tiene mutaciones para antibióticos.

El tratamiento que contiene Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina se toma dos veces al día de la siguiente forma: un comprimido de Pantoprazol, una tableta de Claritromicina y dos cápsulas de Amoxicilina, por una duración de 10 días. El tratamiento compuesto de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino consiste en tomar un comprimido de Pantoprazol, un comprimido de Azitromicina y un comprimido de Levofloxacino una sola vez al día por 10 días. Durante este tiempo es necesario que lleve un recuento de síntomas nuevos y los anote en el diario que se le proporcionará. Al finalizar el tratamiento es necesario entregue este diario a su médico.

Al finalizar el tratamiento se repetirán las muestras de sangre y además se realizará la prueba de aliento para verificar la erradicación. Cuando el resultado le llegue a su médico, se programará una cita final para que usted reciba el resultado.

Este estudio ha sido diseñado por un panel de expertos en ésta área de la medicina y ha recibido la aprobación de las autoridades mexicanas. Igualmente, el estudio ha recibido la aprobación de los Comités de Ética de Investigación Clínica y las Autoridades Regulatorias locales. Toda la información derivada de esta investigación será manejada con absoluta confidencialidad de acuerdo a la Ley General de Salud.

RIESGOS Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS DEL TRATAMIENTO

LEVOFLOXACINO es un antimicrobiano sintético, bactericida de amplio espectro perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas de tercera generación.

Es importante mencionar que no se debe de administrar a personas en embarazo, lactancia, a menores de edad o personas con lesiones en tendones o que padezcan convulsiones.

Las reacciones adversas son: Comunes: Náusea y diarrea Poco comunes: Prurito, eritema, anorexia, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, vértigo, somnolencia, insomnio, astenia, sobrecrecimiento micótico y proliferación de otros microorganismos resistentes Raras: Urticaria, broncospasmo/disnea, diarrea sanguinolenta que puede ser enterocolitis o colitis pseudomembranosa, depresión, ansiedad, reacciones psicóticas (alucinaciones), parestesia, temblor, agitación, confusión, convulsiones, taquicardia, hipotensión, artralgias, mialgias, tendinitis Muy raras: Angioedema, hipotensión, choque anafiláctico, fotosensibilidad, hipoglucemia sobre todo en diabéticos, hipoestesia, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y olfato, ruptura de tendón, debilidad de tendón, debilidad muscular, hepatitis, insuficiencia renal aguda, neumonitis alérgica y fiebre, síntomas extrapiramidales, vasculitis por hipersensibilidad, crisis de porfiria

AZITROMICINA: pertenece a un grupo de antibióticos llamada macrólidos y es una sustancia activa, es decir que no requiere transformarse en el organismo humano. Es bien tolerada y tiene bajos efectos adversos, se puede usar en personas con alergia a antibióticos.

Entre los efectos adversos se pueden presentar:

Efectos gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea, heces blandas, malestar abdominal (dolor, cólicos) y flatulencia. Piel: erupción cutánea y angioedema, muy raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Sistema nervioso: Mareos, convulsiones (observados con otros macrólidos), cefalea, hiperactividad, parestesia, somnolencia, síncope. Se han reportado casos raros de alteraciones en la percepción del gusto

PANTOPRAZOL: es un medicamento que inhibe la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, mediante la inhibición específica de las bombas de protones en las células parietales, en general es bien tolerado. Pueden presentarse algunos efectos adversos de leve intensidad y de carácter reversible, como cefalea, prurito, rash cutáneo y sensación de vértigo. Así mismo, edema, fiebre, visión borrosa, Insomnio y aumento de la frecuencia urinaria. Sólo excepcionalmente estos efectos pueden provocar una disminución del tratamiento

AMOXICILINA: es una penicilina semisintética, sensible a la penicilinasas de amplio espectro, es bactericida y actúa inhibiendo la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular bacteriana. Como ocurre con otras penicilinas, se puede esperar que las reacciones adversas se limiten, esencialmente, a fenómenos de hipersensibilidad. Con mayor probabilidad, tienden a ocurrir en individuos en los que previamente se ha demostrado hipersensibilidad a las penicilinas, y en aquéllos con antecedentes de alergia, asma, fiebre del heno o urticaria. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Amoxicilina, y su gravedad puede ser desde mediana hasta poner en peligro la vida. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico porque el paciente presenta diarrea después de la administración de agentes antibacterianos. Asimismo, la ingestión de cualquier antibacteriano de amplio espectro conlleva el riesgo de desarrollar infecciones provocadas por la alteración de la flora normal del organismo. Las siguientes reacciones adversas se han reportado como asociadas al uso de las penicilinas: Gastrointestinales: Náusea, vómito y diarrea. Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado erupciones eritematosas maculopapulares y urticaria. La urticaria, otros tipos de erupciones cutáneas, y reacciones parecidas a la enfermedad del suero, se pueden controlar con antihistamínicos y, si fuese necesario, con corticosteroides sistémicos. Hígado: Se ha reportado un aumento leve de la transaminasa glutamicooxalacética (SGOT), pero se desconoce el significado de este descubrimiento. Sistemas hemático y linfático: Se ha reportado anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis durante la terapia con penicilinas. En general, estas reacciones son reversibles al suspender la terapia y se cree que son fenómenos de hipersensibilidad. Sistema nervioso central: Muy pocas veces se ha reportado hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambios del comportamiento y/o vértigo reversibles.

CLARITROMICINA: pertenece a un grupo de antibióticos llamada macrólidos, no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia, excepto en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos, pueden presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas alteraciones hepáticas pueden llegar a ser severas, pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado

fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. **Reacciones alérgicas:** Urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y *torsades de pointes* en pacientes con intervalos QT prolongados. **Otros efectos:** Urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios como náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia se ha reportado disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día.

Si se produce efecto adverso grave que requiera hospitalización, su médico suspenderá inmediatamente el tratamiento y se proporcionarán los cuidados y tratamiento adecuado.

POSIBLES BENEFICIOS

La investigación clínica ha demostrado que los esquemas de erradicación de *Helicobacter pylori* son necesarios para tratar las úlceras pépticas y gastritis, para evitar complicaciones como sangrado digestivo y evitar el desarrollo de cáncer en personas con predisposición familiar.

Este ensayo clínico demostrará si la administración de Pantoprazol, Levofloxacino y Azitromicina tiene la eficacia adecuada comparada con el tratamiento recomendado actualmente y podrá ser considerado como de una opción de tratamiento en nuestro país. Si participa en este estudio y recibe cualquiera de los dos tratamientos para erradicar *Helicobacter pylori*, se beneficiará de esta medicación pues cada uno de ellos es recomendado para la erradicación lo cual disminuye el riesgo de complicaciones de la infección de *Helicobacter pylori*.

Además, será informado de cualquier hallazgo relevante que se produzca durante su participación en el estudio y estos hallazgos se tendrán en cuenta para su manejo médico.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Si decide no tomar parte en el estudio o declina su consentimiento, esto no modificará la relación con su médico, que decidirá el mejor tratamiento para su enfermedad. Su médico le explicará las alternativas de tratamiento y los riesgos y beneficios asociados.

CONFIDENCIALIDAD

Los representantes del promotor que promueve la investigación y las autoridades sanitarias nacionales podrán tener acceso a los datos obtenidos de su participación en el estudio y podrán revisar su historial clínico. Sin embargo, todos los datos obtenidos de su participación en este ensayo serán confidenciales y quedaran almacenados en un archivo protegido y sometido a la confidencialidad establecida por la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los resultados de este estudio pueden ser publicados en revistas científicas, pero su identidad nunca será revelada.

SEGURO

Los participantes en este ensayo clínico estarán cubiertos por un seguro de acuerdo a las exigencias legales. Este seguro cubre los problemas de salud que pudieran derivarse de su participación en el estudio, que se manifiesten durante el estudio, e inclusive lesiones que provoquen la muerte o daños como consecuencia de los procedimientos utilizados durante el estudio. La compañía de seguros contratada es “HDI HANNOVER International (España)”.

PARTICIPACIÓN

Su participación en el estudio es completamente voluntaria y puede retirar su consentimiento en cualquier momento, sin perder ningún derecho médico y sin que su atención médica se vea afectada.

El patrocinador del estudio puede limitar o finalizar su participación en el estudio por razones de seguridad u otras diferentes.

Como usted solo recibirá toda medicación del ensayo clínico, la interrupción o retiro del consentimiento para continuar en el estudio significará que ya no tomará el tratamiento y por lo mismo se requiere que regrese el medicamento no utilizado para ser contabilizado.

Los investigadores usarán los datos clínicos obtenidos hasta la interrupción del consentimiento (muy importantes para el análisis científico), a menos que usted no esté de acuerdo en ello.

Persona de contacto:

Usted puede contactar con el Dr. _____ en _____ en caso de que tenga cualquier duda relacionada con el estudio o en caso de presentarse cualquier complicación.

Al firmar este documento de consentimiento, usted acepta participar en este estudio, y la utilización médica y científica de los datos obtenidos. Usted confirma que comprende los procedimientos y requerimientos derivados del estudio y que el Dr. _____ le ha resuelto cualquier duda que pudiera tener.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

Estudio Clínico fase III aleatorizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad en la erradicación de la infección de Helicobacter pylori con los esquemas triples de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino vs. Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina vía oral por 10 días

Yo, (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He sido informado por (nombre y apellidos del investigador)

.....

Y comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo interrumpir o retirarme del estudio:

1º cuando quiera

2º sin tener que dar explicaciones

3º sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Así pues, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante:

Estudio Clínico fase III aleatorizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad en la erradicación de la infección de Helicobacter pylori con los esquemas triples de Pantoprazol, Azitromicina y Levofloxacino vs. Pantoprazol, Claritromicina y Amoxicilina vía oral por 10 días

Fecha: ___ / ___ /

Nombre y firma del investigador: _____

Testigos:

Nombre y Firma

Nombre y Firma