

<https://doi.org/10.15517/rev.biol.trop..v73i1.58890>

## Determinación molecular de *Helicobacter pylori* y detección de beta-lactamasas en aislamientos de pacientes de Antioquia-Colombia

Yesenia Arango<sup>1,2</sup>;  <https://orcid.org/0009-0001-2292-543X>  
Laura Mesa<sup>2</sup>;  <https://orcid.org/0009-0004-7817-2483>  
José Atehortúa<sup>1</sup>;  <https://orcid.org/0000-0001-8070-2093>  
Rene Escobar<sup>3</sup>;  <https://orcid.org/0000-0003-2290-6420>  
Sergio Hernández<sup>4</sup>  
Andrés Castro<sup>1</sup>;  <https://orcid.org/0000-0003-3062-3105>  
Henry Bautista<sup>1,5</sup>;  <https://orcid.org/0000-0001-7746-6376>  
Diego Vélez-Gómez<sup>1</sup>;  <https://orcid.org/0000-0002-6095-3706>  
Alonso Martínez<sup>1</sup>;  <https://orcid.org/0000-0003-3619-6087>  
Beatriz Salazar<sup>1</sup>;  <https://orcid.org/0000-0003-1108-015X>  
Tania Pérez-Cala<sup>1\*</sup>;  <https://orcid.org/0000-0001-5095-3289>

1. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Departamento de Antioquia, Colombia; yesenia.arango@udea.edu.co, danilo.atehortua@udea.edu.co, andrescastro.mb@gmail.com, denrique.velez@udea.edu.co, alonso.martinez1@udea.edu.co, beatriz.salazar@udea.edu.co, tania.perez@udea.edu.co (\*Correspondencia)
2. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Departamento de Antioquia, Colombia; lauramesamunoz@gmail.com
3. Unidad Funcional en Enfermedades Digestivas y Trasplantes, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Departamento de Antioquia, Colombia; remar\_med@hotmail.com
4. Gastroenterología Clínica-quirúrgica, Unidad Gastroenterológica SAS, Medellín, Departamento de Antioquia, Colombia; sergioh17@gmail.com
5. Grupo de Investigación en Manejo Clínico CliniUDES, Universidad de Santander, Facultad de Ciencias de la Salud, Bucaramanga, Departamento de Santander, Colombia; henrybau33@gmail.com

Recibido 19-IX-2024. Corregido 03-II-2025. Aceptado 07-V-2025.

### ABSTRACT

#### Molecular determination of *Helicobacter pylori* and detection of beta-lactamasas in clinical isolates from patients in Antioquia-Colombia

**Introduction:** *Helicobacter pylori* exhibit variations in antibiotic resistance in America and Colombia. Despite the use of various treatment regimens containing amoxicillin in the department of Antioquia, Colombia, as well as in several countries across the continent, the pattern of genotypic and phenotypic susceptibility to this antibiotic remains unknown.

**Objective:** To determine the frequency of *H. pylori* infection by detecting the *ureA* gene and amoxicillin susceptibility through beta-lactamasas in *H. pylori* isolates from patients with gastroduodenal diseases in Antioquia-Colombia.

**Methods:** Cross-sectional analytical study with 179 patients attending endoscopy units of seven healthcare institutions. Sociodemographic and risk factor data were collected. Moreover, biopsies from the antrum and



body were taken for microbiological isolation and molecular detection of *H. pylori*. The sociodemographic data were assessed through frequency analysis and bivariate statistics. DNA obtained from the biopsies was amplified by PCR for the *ureA* gene, and beta-lactamase production was evaluated using the nitrocefin test as well as the amplification of the *TEM* and *SHV* genes.

**Results:** It was found that 61 % (109 / 179) of patients tested positive for *H. pylori*; out of 84 isolates obtained by culture, none tested positive for the nitrocefin test. Significant differences were found in socioeconomic status, healthcare system, and geographical location in patients positive for the *ureA* gene. Two patients tested positive for molecular detection of beta-lactamases from biopsies; however, *SHV* and *TEM* genes were not found in any isolate.

**Conclusions:** The frequency of *H. pylori* for *ureA*-gene detection is higher than previous studies and similar to other reports in other Colombian regions; consequently, this will become a good diagnostic test in the country. Finally, none of the *H. pylori* isolates tested positive for beta-lactamases *TEM* and *SHV*.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; microbial drug resistance; stomach diseases; beta-lactamases; amoxicillin; Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** *Helicobacter pylori* presenta diferencias en la resistencia a antibiótica en América y Colombia; a pesar de tener varios esquemas de tratamiento que emplean la amoxicilina en el departamento de Antioquia-Colombia, así como en varios países del continente se desconoce el patrón de susceptibilidad genotípica y fenotípica para este antibiótico.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de infección por *H. pylori* por amplificación del gen *ureA* y la susceptibilidad a amoxicilina mediante la detección de beta-lactamasas en aislamientos de *H. pylori* de pacientes con enfermedades gastroduodenales procedentes de Antioquia-Colombia.

**Métodos:** Estudio analítico transversal con 179 pacientes que acudieron a las unidades de endoscopia de siete instituciones de salud. Se recolectó información de datos sociodemográficos y factores de riesgo. Además, se tomaron biopsias de antro y cuerpo para aislamiento microbiológico y detección molecular de *H. pylori*. Los datos sociodemográficos se evaluaron a partir de análisis de frecuencia y estadística bivariada. El ADN obtenido de las biopsias se amplificó por PCR para identificar el gen *ureA*, la producción de beta-lactamasas se evaluó con la prueba de nitrocefin y la amplificación de los genes *TEM* y *SHV*.

**Resultados:** Del total de pacientes, 61 % (109 / 179) fueron positivos para *H. pylori* y de 84 aislamientos obtenidos por cultivo, ninguno fue positivo para la prueba de nitrocefin. En pacientes positivos para *H. pylori* se encontraron diferencias significativas en el estrato socioeconómico, régimen y ubicación geográfica. Dos pacientes fueron positivos en la determinación molecular de beta-lactamasas a partir de biopsias, aunque en ningún aislamiento se encontró los genes *SHV* o *TEM*.

**Conclusión:** La frecuencia de *H. pylori* por detección del gen *ureA* es mayor comparada con estudios previos y presenta similitud con registros de otras regiones colombianas, por lo que sería una prueba diagnóstica de utilidad en el país. Finalmente, no se encontró aislamientos positivos para *TEM* y *SHV*.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*; farmacorresistencia microbiana; gastropatías; beta-lactamasas; amoxicilina; Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) varía entre 70-90 % en países en vía de desarrollo y entre 25-50 % en países desarrollados, las diferencias se asocian a factores como condiciones de vida, edad, estatus socioeconómico y prácticas de higiene (Ansari & Yamaoka, 2022). Las personas infectadas usualmente desarrollan gastritis crónica; de estos, un porcentaje desarrollará

enfermedades como úlcera péptica, linfoma MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue Lymphoma*) o cáncer de estómago (CE) (Katarlaris et al., 2023). Por esta razón, en 1994 la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer, 1994) clasificó a este microorganismo como carcinógeno tipo 1 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2017).

Para la prevención de estas enfermedades lo ideal es identificar la infección y erradicar la

bacteria. La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori* usualmente es con métodos fenotípicos que tienen como desventaja requerir mayor tiempo de procesamiento, mayores costos y no determinan el origen de la resistencia (Ansari & Yamaoka, 2022). Por el contrario, la determinación genotípica de la susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori* permite conocer los mecanismos de resistencia circulantes y posibilita un tratamiento dirigido con aumento del éxito terapéutico, al mismo tiempo son más económicas, rápidas y fáciles de ejecutar (Ansari & Yamaoka, 2022).

Dentro de las pruebas genotípicas más empleadas para determinar la infección por *H. pylori* está la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) o qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*), técnicas que tienen sensibilidad > 98 % y especificidad de 98 %. Estas amplifican una o varias regiones de un gen blanco, el más usado es *ureA* que está presente en todas las cepas, es altamente conservado y está implicado en los mecanismos de virulencia (Chahuán et al., 2020). En Antioquia-Colombia la detección por PCR de la frecuencia de *H. pylori* fue de 36.11 % en 2019 (Roldán et al., 2019), mientras que en el 2023 estuvo en 55.9 % (Salazar et al., 2023). Esto demuestra que estas técnicas son útiles para el tamizaje de la infección en la región.

En la erradicación de *H. pylori* se utiliza la terapia triple como esquema de primera línea que contempla el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) combinado con amoxicilina, metronidazol, claritromicina y/o levofloxacina. No obstante, las tasas de erradicación están mostrando eficacias < 80 % (Lin et al., 2023). Por esta razón, en el 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017) declaró a *H. pylori* como patógeno de carácter prioritario (prioridad 2) y estableció pautas terapéuticas para reducir la resistencia antimicrobiana.

La amoxicilina es una penicilina que altera la permeabilidad celular inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, siendo uno de los antibióticos más prescritos en los esquemas terapéuticos contra *H. pylori*, porque tiene buena actividad intraluminal y tópica (Atehortua-Rendon et al., 2020; Lin et al., 2023).

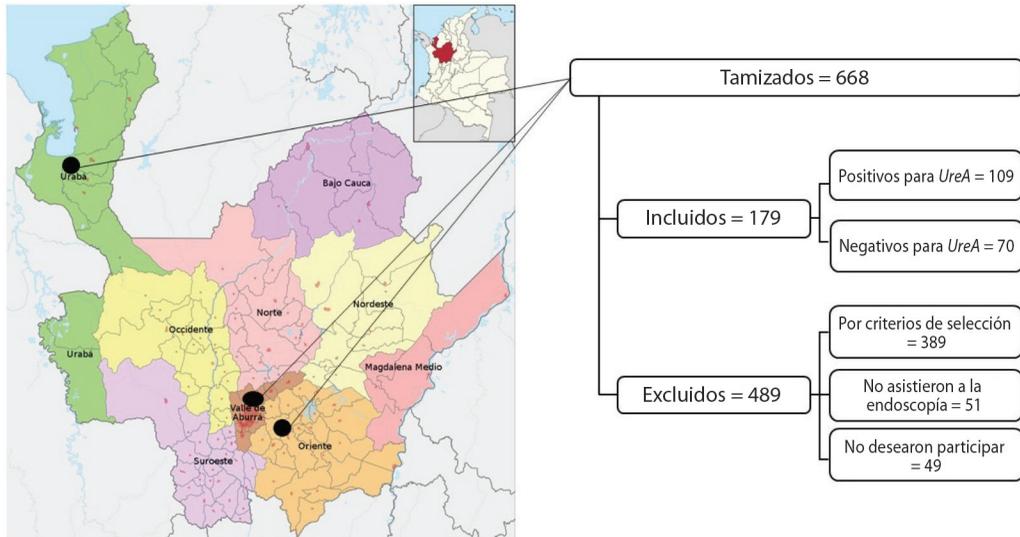
La bacteria adquiere la resistencia a través de tres mecanismos: modificaciones de las proteínas de unión a la penicilina (PBP) (Matta et al., 2023), las bombas de eflujo –asociadas a multirresistencia– (Kouitcheu et al., 2019), y la producción de beta-lactamasas por el gen *TEM* que hidroliza el anillo betalactámico de la amoxicilina (Tseng et al., 2009). Este último mecanismo se convirtió en objetivo de estudio para la identificación de resistencia, debido al hallazgo de un aislado productor de *TEM* con alta resistencia a amoxicilina, sumado al alto potencial de diseminación que tienen las beta-lactamasas (Tseng et al., 2009).

Los porcentajes de resistencia de *H. pylori* a amoxicilina varía según la región. En Asia es del 1 al 12 %, en América es del 8 % y en Europa de < 1 % (Savoldi et al., 2018). En Colombia la amoxicilina es de los antibióticos más prescritos, aunque solo se evaluó su resistencia en cinco zonas: Bogotá, Eje Cafetero, Nariño, Montería y Cartagena donde se estimó valores de resistencia entre 1.9-93 % (Atehortua-Rendon et al., 2020). Esto posiciona al país como el segundo con mayor resistencia en Latinoamérica después de Brasil (Camargo et al., 2014).

En Antioquia-Colombia no hay estudios que evalúen el patrón de susceptibilidad fenotípica de *H. pylori* a amoxicilina. Además, hay desconocimiento de los mecanismos implicados en la resistencia a este medicamento, lo cual es fundamental dilucidar para el control y monitoreo de la resistencia. Con base en lo anterior, se planteó el siguiente objetivo, determinar la frecuencia de la infección por *H. pylori* por pruebas moleculares y la producción de beta-lactamasas de tipo *TEM* y *SHV* por pruebas fenotípicas y genotípicas en aislamientos de *H. pylori* provenientes de pacientes con enfermedades gastroduodenales del departamento de Antioquia-Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio y población:** Estudio analítico transversal que incluyó 179 pacientes provenientes de tres subregiones del departamento de Antioquia-Colombia [Oriente, Urabá y Área



**Fig. 1.** Pacientes con enfermedades gastroduodenales incluidos en el estudio. El departamento de Antioquia está ubicado en el noroeste de Colombia. Los pacientes participantes provienen de tres regiones representativas de Antioquia: el Área Metropolitana del Valle de Aburrá, Oriente y Urabá (círculos negros). Modificado de Milenioscuro (s.f.) / **Fig. 1.** Patients with Gastroduodenal Diseases Included in the Study. The department of Antioquia is located in the Northwest of Colombia. The participating patients are from three representative regions of Antioquia: The Metropolitan Area of the Aburrá Valley, Oriente, and Urabá (black circles). Modified from Milenioscuro (n.d.).

Metropolitana del Valle de Aburrá (AMVA)] que acudieron a las unidades de endoscopia en siete instituciones de segundo y tercer nivel de salud (Fig. 1); con previa indicación de endoscopia de tracto digestivo superior, síntomas de dispepsia y/o diagnóstico previo de enfermedades gástricas y/o duodenales durante los años 2020-2022. Se excluyeron pacientes embarazadas, con tratamiento exitoso para *H. pylori* y los que no presentaban síntomas gastroduodenales en los últimos tres meses, pacientes con comorbilidades (falla renal crónica, falla cardíaca descompensada, falla respiratoria, tumores u otras enfermedades malignas excepto CE), quienes recibieron IBP o antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> durante los últimos 15 días, con alteraciones de la coagulación o mentales con impedimento para dar su consentimiento y/o aquellos que recibieron tratamiento antibiótico para *H. pylori* durante el último mes.

**Aspectos éticos y consentimiento de participación:** El consentimiento informado se

obtuvo de los pacientes antes de su participación en el estudio. La investigación se ejecutó en concordancia con la resolución 8 430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y la declaración de Helsinki de 2013 de la Asociación Médica Mundial y fue aprobada por los Comités de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (acta 016 de 2019), de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paul (acta 28-2021) y el hospital Alma Mater (Acta CTI IN44-2019).

**Recopilación de datos y recolección de muestras:** Los pacientes se contactaron vía telefónica y se les aplicó una encuesta semiestructurada y digitalizada mediante el software libre KoboToolbox con preguntas relacionadas con aspectos sociodemográficos, hábitos de vida, sintomatología y antecedentes médicos personales, así como familiares. El control de sesgo de información y validación de la encuesta se realizó previamente (proyecto

CODI 2014-1062), y se capacitó al personal encuestador (Salazar et al., 2023).

Antes de la endoscopia digestiva superior, los pacientes ayunaron al menos siete horas, a cada uno se le tomó cuatro biopsias, dos de antro y dos de cuerpo, que se emplearon para la identificación de *H. pylori* y evaluación de la resistencia (dos para cultivo microbiológico y dos para la detección molecular). Las muestras se enviaron en caldo Brucella (BD) con glicerol al 20 % (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Alemania) a 4 °C al laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia para su procesamiento.

**Cultivo microbiológico de *H. pylori* y diagnóstico fenotípico:** El aislamiento de *H. pylori* se obtuvo mediante el cultivo de dos biopsias: una de antro y otra de cuerpo por paciente en agar Brucella (BD) suplementado con 5 % de sangre de caballo, Isovitalax™ (BD, Le pont de Claix, Francia) al 0.4 % y Dent® (Hampshire, Inglaterra) al 0.8 %. Los cultivos se incubaron entre 4 a 15 días a 37 °C bajo condiciones microaerófilas con CO<sub>2</sub> al 10 % (Patel, 2023). Las colonias compatibles se identificaron por las características morfológicas típicas por Gram modificado y por pruebas bioquímicas (oxidasa, catalasa y ureasa positiva). Los cultivos negativos se siguieron hasta por 15 días. Después de este tiempo, si presentaban crecimiento se identificaron y criopreservaron en caldo Brucella (BD) con glicerol al 20 % y suero fetal bovino al 10 % (Gibco, USA). Las muestras sin crecimiento se reportaron como negativas. La detección fenotípica de beta-lactamasas de cada aislamiento se evaluó con la prueba de nitrocefina (Cefinase™, BD), la aparición de color rosado en el disco se tomó como positiva para la producción de beta-lactamasas (Edaptive Technologies LLC, 2022). Como controles se usaron las cepas de *Proteus mirabilis* ATCC 12453 (positivo) y *Escherichia coli* ATCC 25922 (negativo).

**Extracción de ADN de biopsias y aislamientos:** La extracción de ADN se realizó directamente de biopsias de tejido de antro y

de cuerpo de 179 pacientes, así como de 84 aislamientos de *H. pylori* obtenidos por cultivo (42 de antro y 42 de cuerpo correspondiente al mismo número de pacientes), para esto se usó el kit Dneasy Blood & Tissue® (Qiagen, Hilden, Alemania), siguiendo las recomendaciones del fabricante. La concentración del ADN genómico se determinó usando el NanoDropOne-2000 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Como control positivo para todos los experimentos moleculares se utilizó la cepa NCTC 11637 de *H. pylori* y como control negativo agua grado molecular libre de nucleasas AccuGENE® (Fisher, Lonza, Suiza).

**Detección molecular de *H. pylori*:** Un fragmento de 411 pb del gen *ureA* de *H. pylori* se amplificó por PCR siguiendo un protocolo previamente descrito (Salazar et al., 2022; Salazar et al., 2023). Las herramientas de bioinformática Snapgene® (GSL Biotech LLC) y BLAST (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, USA) se utilizaron para confirmar que la secuencia de los cebadores (F 5'-GCCAATGGTAAATTAGTT-3' y R 5'-CTCCTTAATTGTTTTTAC-3') para el gen *ureA* alineaban correctamente con el genoma de cepas de *H. pylori* de esta base de datos. El control positivo incluyó la NCTC 11637 de *H. pylori*, y el control negativo fue agua grado molecular. Se consideró positivo cuando en al menos una de las dos muestras se observaba la banda esperada en el gel de agarosa.

**Identificación genotípica de beta-lactamasas:** La presencia de beta-lactamasas se confirmó a partir de la amplificación por PCR y el corrido electroforético de dos fragmentos de las beta-lactamasas *TEM* y *SHV*. Los iniciadores para *blaTEM* F 5'-ATGGGG-GATCATGTAACCTCG-3, R 5'-GATACGG-GAGGGCTTACCAT-3', y para *blaSHV* F5'-TTCGTGTCGCCCTTATTCCC-3' y R 5'-CCCAACTGATCTTCAGCATCT-3' se diseñaron con el programa Oligoanalyzer™ Tool (Integrated DNA Technologies, Iowa, USA). Mediante Snapgene® y BLAST se comprobó que los iniciadores reconocen segmentos cortos



de las regiones específicas de estos genes [*bla-TEM* (NG\_050145 y EU726527.1) y *blaSHV* (MG653180.1)]. La PCR se llevó a cabo con el kit *OneTaq Quick-Load® 2X Master Mix* (New England Biolabs, Inc.), con 12.5 µl de máster mix, 2.5 µl de los respectivos iniciadores (2µM), 8 µl de agua grado molecular libre de nucleasas y 2 µl de ADN para un volumen final de 25 µl. Los parámetros de ciclado para el gen *SHV* consistieron en desnaturalización inicial a 94 °C/4 min, amplificación en 25 ciclos (94 °C/30 s, 55 °C/30 s, 68 °C/10 s) y extensión final de 68 °C/10 min. Para el gen *TEM* consistió en desnaturalización inicial a 94 °C/4 min, amplificación en 25 ciclos (94 °C/30 s, 54 °C/30 s, 68 °C/20 s) y extensión final de 68 °C/10 min. Los amplificadores se visualizaron en gel de agarosa al 3 % teñidos con Gel Loading Dye, Purple (6X) (New England Biolabs® Inc.) en el transiluminador (Molecular Imager Gel Doc™ XR system. BioRad Laboratories, Inc. Hercules, CA, USA). Como control positivo de *TEM* y *SHV* se usó la cepa de *E. coli* C3-69 identificada y clasificada previamente (Rada et al., 2019).

**Análisis estadístico:** El análisis estadístico se realizó con el software SPSS Statistics versión 24 (IBM, New York, USA) (IBM Corp, 2016), licenciado por la Universidad de

Antioquia-Colombia. Inicialmente se hizo el análisis descriptivo por medio de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de resumen para las cuantitativas. Finalmente se aplicó prueba una no paramétrica para el análisis bivariado por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson ( $X^2$ ), contemplando un intervalo de confianza de 95 % y un valor de  $p < 0.05$  para considerar la asociación como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

**Caracterización de la población:** Las variables sociodemográficas y clínicas de pacientes positivos y negativos para *H. pylori* por identificación molecular, a partir de biopsias gástricas se muestran en la Tabla 1. De los 179 pacientes 69.8 % (125 / 179) fueron mujeres y 30.1 % (54 / 179) hombres. La media de la edad de la población de estudio fue de 59.6 años (rango entre 19-87 años). La mayor frecuencia de *H. pylori* se presentó en individuos pertenecientes al oriente Antioqueño y Apartadó, de estrato socioeconómico del 1 a 3 y con antecedente de *H. pylori* (Tabla 1).

**Frecuencia de *H. pylori* por PCR:** En este estudio, se incluyeron en total 179 pacientes

**Tabla 1**

Factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes estudiados en Antioquia-Colombia. / **Table 1.** Sociodemographic and Clinical Factors of the Studied Patients in Antioquia, Colombia.

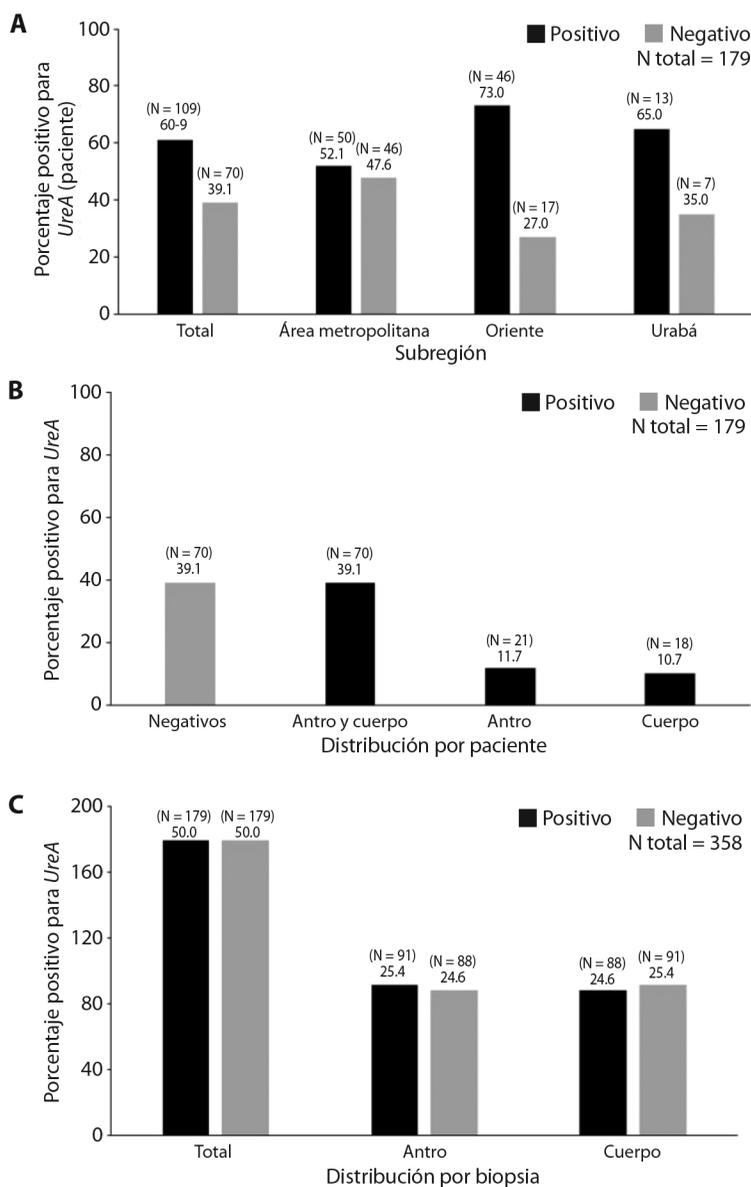
Variable	Detección de <i>UreA</i> (Biopsia)				Valor		IC 95 %		
	Positivo		Negativo		Total	<i>p</i>	OR		
	n	%	n	%	N		Inferior	Superior	
<b>Pertenencia étnica</b>									
Afro-descendiente o indígena <sup>c</sup>	8	100	0	0	8		1.69 <sup>a</sup>	1.49	1.91
Maestizo	101	59.1	70	40.9	171	0.02 <sup>b</sup>			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Grado de escolaridad en años</b>									
< 5	10	58.8	7	41.2	17		1.36	0.43	4.24
6 a 11	64	62.7	38	37.3	102		1.60	0.78	3.30
12 a 14	13	76.5	4	23.5	17	0.30	3.10	0.87	11.04
> 15	22	51.2	21	48.8	43			---	
Total	109	60.9	70	39.1	179				

Variable	Detección de <i>UreA</i> (Biopsia)				Valor		OR	IC 95 %	
	Positivo		Negativo		Total	<i>p</i>		Inferior	Superior
	n	%	n	%	N				
<b>Ocupación</b>									
Desempleados y otros <sup>d</sup>	48	62.3	29	37.7	77		1.11	0.60	2.04
Empleados, independientes ó pensionados <sup>e</sup>	61	59.8	41	40.2	102	0.73			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Región</b>									
Oriente, Apartado	59	71.1	24	28.9	83		2.26	1.21	4.20
Área Metropolitana	50	52.1	46	47.9	96	0.01			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Estrato<sup>f</sup></b>									
1 al 3	76	70.4	32	29.6	108		2.73	1.46	5.09
4 al 6	33	46.5	38	53.5	71	0.00			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Agua para consumo<sup>g</sup></b>									
Acueducto veredal, rio, quebrada ó agua lluvia	12	70.6	5	29.4	17		1.60	0.54	4.78
Acueducto	97	59.9	65	40.1	162	0.44 <sup>b</sup>			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Hacinamiento<sup>h</sup></b>									
Hacinamiento medio	6	100	0	0	6		1.68	1.48	1.89
Sin hacinamiento	103	59.5	70	40.5	173	0.08 <sup>b</sup>			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Fumador actual<sup>i</sup></b>									
Sí	6	100	0	0	6		1.68	1.48	1.89
No	103	59.5	70	40.5	173	0.08 <sup>b</sup>			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Consumo de bebidas alcohólicas<sup>j</sup></b>									
Sí	9	81.8	2	18.2	11		3.06	0.64	1.46
No	100	59.5	68	40.5	168	0.20 <sup>b</sup>			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Antecedente de enfermedad gástrica<sup>k</sup></b>									
Sí	85	69.7	37	30.3	122		3.15	1.64	6.06
No	24	42.1	33	57.9	57	0.00			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Antecedente de <i>H. pylori</i><sup>l</sup></b>									
Sí	52	76.5	16	23.5	68		3.07	1.57	6.03
No	57	51.4	54	48.6	111	0.00			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Antecedente de tratamiento para <i>H. pylori</i><sup>m</sup></b>									
Sí	46	76.7	14	23.3	60		1.09	0.19	6.04
No	6	75	2	25	8	1.00			
Total	52	60.9	16	39.1	68				
<b>Gastritis<sup>n</sup></b>									
Sí	66	63.5	38	36.5	104		1.29	0.70	2.37
No	43	57.3	32	42.7	75	0.40			
Total	109	60.9	70	39.1	179				



Variable	Detección de <i>UreA</i> (Biopsia)				Valor		IC 95 %		
	Positivo		Negativo		Total	<i>p</i>	OR	Superior	
	n	%	n	%	N				
<b>Úlcera gástrica o duodenal <sup>n</sup></b>									
Sí	13	61.9	8	38.1	21		1.04	0.41	2.67
No	96	60.8	62	39.2	158	0.92			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Lesiones preneoplásicas del estómago (metaplasia)<sup>n</sup></b>									
Sí	10	66.7	5	33.3	15		1.31	0.42	4.01
No	99	60.4	65	39.6	164	0.63			
Total	109	60.9	70	39.1	179				
<b>Antecedente de cáncer de estómago <sup>o</sup></b>									
Sí	32	62.7	19	37.3	51		1.11	0.57	2.17
No	77	60.2	51	39.8	128	0.74			
Total	109	60.9	70	39.1	179				

a. No es posible calcular el OR. Se reporta RR. / b. Prueba de Fisher aplicada. Chi cuadrado de Pearson se usó para todos los demás. / c. Afrodescendiente: Hace referencia a los cruces que hubo en la época de la colonia, y es dominado por las negritudes. Indígenas: Son los pobladores originarios de América y sus descendientes que mantienen su cultura y se reconocen como tales. / d. Desempleados y otros: se encuentra: ama de casa, estudiante y desempleado. / e. Empleado: trabajadores que tienen contratos de trabajo implícitos o explícitos (orales o escritos) por los que reciben una remuneración básica que no depende directamente de los ingresos de la unidad para la que trabajan. Independiente: persona que trabaja por cuenta propia sin estar vinculada por un contrato de trabajo y realiza por sí mismo los pagos al sistema de seguridad social. Pensionado: persona que disfruta un retiro remunerado por haber terminado su vida laboral. / f. Estrato socioeconómico: Clases o grupos en que se divide la población en Colombia de acuerdo con el poder adquisitivo y nivel socioeconómico. / g. Acueducto: agua de una red municipal y potable (apta para el consumo humano). Acueducto veredal: agua de una red de tuberías de nivel local, pero que no ha pasado por un proceso de potabilización. Agua lluvia: agua captada por medio de recipientes que la consiguen cuando llueve y esta no pasa por un proceso de potabilización previa. Río o quebrada: agua de una fuente natural cercana y que esta no pase por un proceso de desinfección o potabilización previa. / h. Sin hacinamiento: entre 0 y 2 personas por habitación y hacinamiento medio: 3 personas por habitación. / i. Si el paciente fumó durante la última semana al menos un cigarrillo. / j. Se define como que consume bebidas alcohólicas si al menos una vez en el último mes consumió una bebida con alcohol. / k. Antecedentes patológicos en cuanto a enfermedades gástricas que algún médico le haya diagnosticado al participante. / l. Antecedentes patológicos del participante en cuanto a si tiene conocimiento de haber sufrido infección por *H. pylori*. / m. Si el paciente recibió o no tratamiento para la infección por *H. pylori*. / n. Si el paciente tiene alguno de los diagnósticos: gastritis, úlcera gástrica o duodenal, o metaplasia intestinal. / o. Antecedentes patológicos de la familia del participante en cuanto a si alguien ha sido diagnosticado con cáncer de estómago. / Fuente y elaboración propia, pacientes recolectados entre los años 2020-2022. / a. It is not possible to calculate the OR. RR is reported. / b. Fisher's test applied. Pearson's Chi-square test was used for all others. / c. Afro-descendant: Refers to the crossbreeding that occurred during the colonial era, predominantly characterized by Black populations. Indigenous: Refers to the original inhabitants of the Americas and their descendants who maintain their culture and identify as such. / d. Unemployed and others: Includes housewives, students, and unemployed individuals. / e. Employed: Workers with implicit or explicit employment contracts (oral or written) who receive a basic salary that does not directly depend on the income of the unit for which they work. Self-employed: Individuals who work independently without a formal employment contract and handle their social security payments by themselves. Retired: Individuals who receive a pension after completing their working life. / f. Socioeconomic stratum: Classes or groups into which the population in Colombia is divided according to purchasing power and socioeconomic level. / g. Aqueduct: Water from a municipal network that is potable (suitable for human consumption). Rural aqueduct: Water from a local pipe network that has not undergone a purification process. Rainwater: Water collected through containers when it rains and has not undergone prior purification. River or stream: Water from a natural nearby source that has not undergone a disinfection or purification process. / h. No overcrowding: Between 0 and 2 people per room; moderate overcrowding: 3 people per room. / i. If the patient smoked at least one cigarette in the last week. / j. Alcohol consumption is defined as having consumed an alcoholic beverage at least once in the last month. / k. Gastric disease history: Refers to gastric conditions diagnosed to the participant by a physician. / l. *H. pylori* infection history: Refers to the participant's knowledge of having been infected with *H. pylori*. / m. If the patient has received treatment for *H. pylori* infection. / n. If the patient has any of the following diagnoses: gastritis, gastric or duodenal ulcer, or intestinal metaplasia. / o. Family history of stomach cancer: Refers to whether any family member has been diagnosed with stomach cancer. / Source and own elaboration, patients collected between the years 2020-2022.



**Fig. 2. A.** Porcentaje de pacientes positivos para el gen *ureA* distribuidos por subregiones, Oriente tuvo el mayor número de muestras positivas ( $n = 46$ ). **B.** Porcentaje positivos para el gen *ureA* distribuido por paciente, la mayoría de ellos presentaron las dos muestras positivas ( $n = 70$ ). **C.** Porcentaje positivos para el gen *ureA* distribuido por muestra, las muestras de antro fue las que dieron más alto ( $n = 91$ ). / **Fig. 2. A.** Percentage of patients positive for the *ureA* gene distributed by subregions; the Oriente region had the highest number of positive samples ( $n = 46$ ). **B.** Percentage of patients positive for the *ureA* gene, with most of them presenting two positive samples ( $n = 70$ ). **C.** Percentage of positive samples for the *ureA* gene, with antral samples showing the highest positivity rate ( $n = 91$ ).

(con una muestra de antro y otra de cuerpo para un total de 358 biopsias), de los cuales 96 eran provenientes del AMVA y 83 del Oriente Antioqueño y Apartadó (Fig. 2A). La frecuencia

encontrada de *H. pylori* por PCR fue de 60.8 % (109 / 179); de estos el 39.1 % (70 / 179) presentó las dos muestras positivas (antro y cuerpo) (Fig. 2B). En cuanto a la frecuencia hallada por



sitio anatómico, el 50.8 % de las biopsias positivas (91 / 358) eran de antro y 49.1 % (88 / 358) de cuerpo (Fig. 2C, Fig. 3A).

De las 42 muestras que presentaron un cultivo positivo, 40 fueron también positivas en la prueba molecular (PCR), mientras que dos resultaron negativas en la PCR. Esto indica alta concordancia entre ambos métodos, aunque con una ligera discrepancia en dos muestras (4.76 % de los cultivos positivos). La PCR detectó 69 casos adicionales que no fueron identificados por el cultivo, lo que resalta su mayor capacidad diagnóstica. La sensibilidad del cultivo con respecto a la PCR es del 36.7 % (40 / 109), mostrando la superioridad de la prueba molecular. La especificidad del cultivo es del 97.1 % (68 / 70), pues detectó correctamente 68 de las 70 muestras negativas en la PCR. El cultivo muestra alta especificidad, pero limitada sensibilidad comparado con la PCR (Tabla 2). Al correlacionar los resultados positivos por PCR para *H. pylori* con aspectos socio-demográficos se encontró mayor frecuencia de la infección en los estratos socioeconómicos 1 al 3 y asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.00$ ). Al igual que la pertenencia étnica ( $p = 0.02$ ) y antecedente de enfermedad gástrica ( $p = 0.00$ ).

**Detección geno-fenotípica de beta-lactamasas:** La prueba de nitrocefin que detecta la producción de beta-lactamasas fue negativa en todos los 84 aislados de *H. pylori* procesados. La detección de beta-lactamasas a partir

de biopsia arrojó dos pacientes con resultados positivos para el gen *TEM* (432 antro y cuerpo y 434 antro) (Fig. 3B). En los 84 aislamientos se evaluó la presencia de los genes *TEM* y *SHV*, aunque en ninguno se observó amplificación por PCR (Fig. 3C, Fig. 3D). En los pacientes 432 (antro y cuerpo) y 434 (antro) se encontró la amplificación de *TEM* en las biopsias, mientras que, al hacerlo desde el aislamiento no hubo amplificación del gen *TEM*.

## DISCUSIÓN

De este estudio, la frecuencia de infección por *H. pylori* determinada por PCR fue de 60.8 %. No obstante, una revisión sistemática muestra una prevalencia del 83.1 % para Colombia por test de aliento con C13 (Zamani et al., 2018). Cabe aclarar que los valores de prevalencia de la infección varían en función de la prueba de diagnóstico empleada y número de muestras procesadas; aun así, la frecuencia encontrada en el presente estudio es alta (> 50 %). Por otra parte, para Colombia se reportaron datos de prevalencia por histopatología de 69.1 %, mientras que en Medellín fue del 65 %, similar a la frecuencia del presente estudio (Bravo et al., 2003).

En Medellín para 2019, encontraron *H. pylori* en 36.1 % de las muestras analizadas por PCR (Roldán et al., 2019), de esta manera la frecuencia fue mayor (52.1 %) en el presente estudio para esta misma zona. Aunque la frecuencia en AMVA fue menor comparada con el

**Tabla 2**

Comparación de los resultados obtenidos de amplificación del gen *UreA* de biopsias gástricas frente al cultivo. / **Table 2.** Comparison of the results obtained from the amplification of the *UreA* gene from gastric biopsies versus culture.

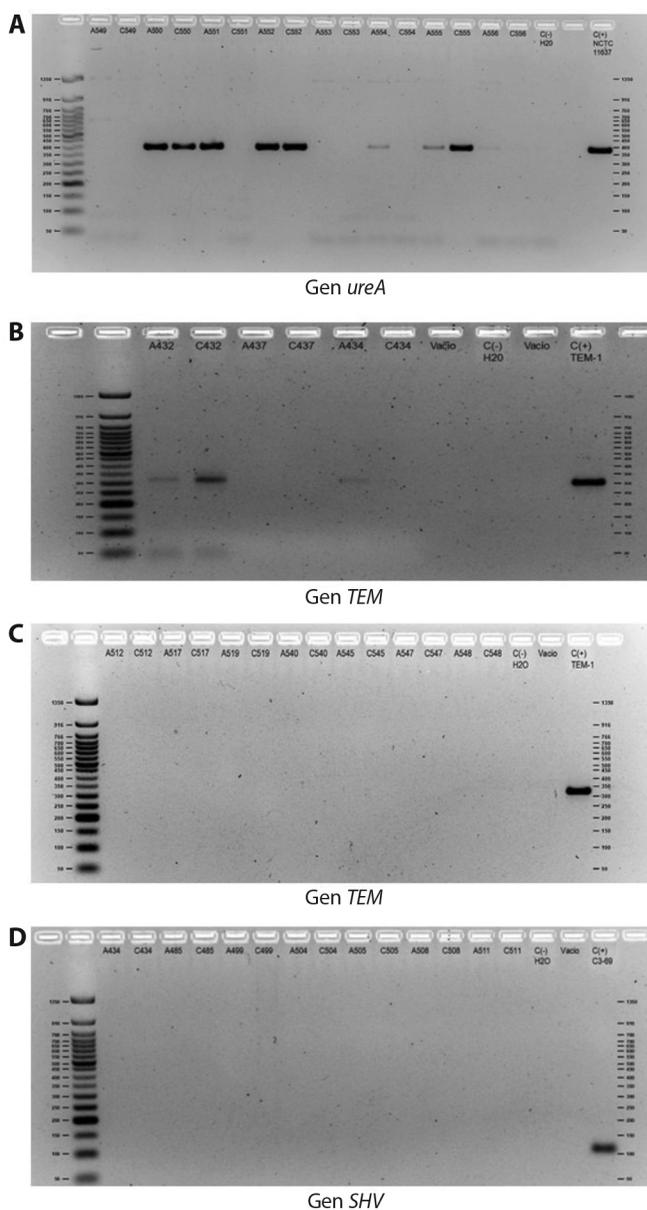
	Positivo	PCR de <i>UreA</i>		Total
		Negativo		
Cultivo	Sí	40	2	42
	No	69	68	137
Total		109	70	179

Sensibilidad: 36.7 %

Especificidad: 97.1 %

Valor Predictivo Positivo (VPP): 95.2 %

Valor Predictivo Negativo (VPN): 49.6 %



**Fig. 3.** Amplificación por PCR de los genes *ureA*, *TEM* y *SHV* a partir de biopsias de antro y cuerpo, en gel de agarosa al 3 %. **A.** Amplificación de gen *ureA*, amplicón de 411 pb en los carriles 2 al 17, pacientes positivos 550, 552 y 555, muestra de antro de 551 y 554, control positivo *H. pylori* NCTC 11637 (carril 20). **B.** Amplificación del gen *TEM*, se observa amplicón de 312 pb en los carriles 3 y 4 (antro y cuerpo de la muestra 432) y carril 7 (antro de la muestra 434), *E. coli* positiva para *TEM* (carril 12). **C.** Amplificación del gen *TEM*, *E. coli* positiva para *TEM* (carril 19), control negativo agua grado molecular (carril 17). **D.** Amplificación del gen *SHV*, *E. coli* positiva para *SHV* (carril 19), control negativo agua grado molecular (carril 17). / **Fig. 3.** PCR Amplification of *ureA*, *TEM*, and *SHV* Genes from Antral and Body Biopsies on 3 % Agarose Gel. **A.** Amplification of the *ureA* gene, with a 411 bp amplicon observed in lanes 2 to 17. Positive patients include 550, 552, and 555, with antral samples from 551 and 554. Positive control: *H. pylori* NCTC 11637 (lane 20). **B.** Amplification of the *TEM* gene, with a 312 bp amplicon observed in lanes 3 and 4 (antrum and body of sample 432) and lane 7 (antrum of sample 434). *E. coli* positive for *TEM* is in lane 12. **C.** Amplification of the *TEM* gene, with *E. coli* positive for *TEM* in lane 19, and molecular grade water as the negative control (lane 17). **D.** Amplification of the *SHV* gene, with *E. coli* positive for *SHV* in lane 19, and molecular grade water as the negative control (lane 17).



Oriente Antioqueño (73 %) y Apartadó (65 %), estas diferencias se asocian posiblemente a la calidad de vida en las diferentes subregiones (Cámara de Comercio de Medellín para Antioquia, 2021). Según el Plan Nacional de Salud Rural, determinantes sociales como falta de oferta en servicios de salud articulada y acceso a agua potable contribuyen considerablemente a las inequidades existentes entre el AMVA y Urabá (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018). El índice de condiciones de vida (ICV) en Antioquia para 2021 refleja que el Oriente es la subregión con mejor ICV (70.3) comparado con AMVA (65.7), y Urabá (56.7) (Gobernación de Antioquia, 2022). Lo anterior se relaciona posiblemente con la mayor frecuencia de infección por *H. pylori* en la subregión de Urabá.

Al correlacionar los resultados positivos para infección por *H. pylori* con aspectos socio-demográficos se encontró mayor frecuencia de la infección en los estratos socioeconómicos de vivienda bajos (1 al 3) con asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.00$ ). Estos resultados son similares a los encontrados por otros autores como en Japón que afirman que individuos de clases sociales más bajas tienen mayores índices de infección, debido a sus hábitos de higiene y a su estilo de vida (Elshair et al., 2022). Así como lo hallado en Irán que también asoció la pobreza con mayor riesgo de infección con *H. pylori* (Zandian et al., 2023).

La resistencia a antibióticos es uno de los principales factores que dificulta la erradicación de *H. pylori*, considerando además la presencia de cepas multirresistentes (Atehortua-Rendon et al., 2020; Lin et al., 2023). La amoxicilina se utiliza para la erradicación de *H. pylori* como parte de varias terapias como la triple, dual de alta dosis, secuencial, híbrida, régimen cuádruple concomitante, y algunos tratamientos con vonoprazán (Valladales-Restrepo et al., 2022). Este betalactámico registra porcentajes bajos de resistencia comparado con otros antibióticos; sin embargo, la pérdida de sensibilidad a este dificulta la erradicación de la infección (Boyanova et al., 2022; Camargo et al., 2014). Sobre todo, en países con venta de amoxicilina sin prescripción.

Actualmente, se desconoce el patrón de resistencia a amoxicilina en varias regiones de Colombia y del mundo. Los porcentajes de resistencia a este antibiótico muestran diferencias según localización geográfica. En un estudio en Bulgaria aumentó significativamente la resistencia del 4.2 % en 2007-2014 al 8.9 % en 2015-2021 (Boyanova et al., 2022), mientras que en Nanjing (China) fue del 0.76 % (Jiang et al., 2022). En cuanto a América, una revisión sistemática del 2022 en Estados Unidos mostró resistencia del 2.6 % (Ho et al., 2022). Por otra parte, los estudios realizados en Colombia mostraron resistencia en Pereira y Manizales de 0 % (Bedoya-Gómez et al., 2020), en Bogotá de 3.8 % (2010) (Trespalcios et al., 2010), en Tumaco 20.5 % (2012) (Figuroa et al., 2012) y 22.8 % (2018) (Matta et al., 2018) y finalmente en Túquerres 4 % (2013) (Bustamante-Rengifo et al., 2013) y 5.4 % (2018 y 2023) (Matta et al., 2018; Matta et al., 2023). Esta última cifra convierte a Colombia en el segundo país del continente con la cifra más alta de resistencia a amoxicilina en cepas de *H. pylori* (Camargo et al., 2014).

La resistencia de alto nivel a amoxicilina en otras bacterias se presenta por la producción de beta-lactamasas, en este caso relacionada a *TEM* y *SHV* de la clasificación A de Ambler. Estas beta-lactamasas se localizan en plásmidos facilitando la transferencia génica, posiblemente, entre géneros y especies diferentes (Pitout, 2010). La frecuencia y distribución de estas enzimas ha aumentado desde su aparición en enterobacterias, con reportes de aislamientos productores de beta-lactamasas que llegan hasta 55 % en China y 79 % en India (Pitout, 2010). En Colombia presentan alta frecuencia, extensión y diversidad, presentándose en casi todos los departamentos (Rada et al., 2019).

Los resultados obtenidos en el laboratorio no confirmaron la presencia de *TEM* o *SHV* en los aislamientos de *H. pylori*, ya que la prueba de nitrocefina y la amplificación del gen *blaTEM* fueron negativos, aunque si hubo tres resultados positivos para *TEM* al amplificar directamente de las biopsias gástricas (pacientes 432 y 434). Por esto no se puede afirmar que los

aislamientos de *H. pylori* obtenidos presenten estas enzimas, sino que posiblemente haya presencia en mucosa gástrica de otras bacterias que expresen el gen *blaTEM*, como las enterobacterias, las cuales han sido reportadas en mucosa gástrica (Rajilic-Stojanovic et al., 2020). La presencia de genes de resistencia en un microorganismo está relacionada con la capacidad bacteriana de transferirlos de manera horizontal a otras bacterias, confiriéndole disminución en la sensibilidad al antibiótico. En *H. pylori* se comprobó la existencia de plásmidos (Baltrus et al., 2009), lo que abre la posibilidad de transferencia horizontal de genes en *H. pylori*.

La verificación de la resistencia por métodos fenotípicos que permita la identificación de microorganismos productores de beta-lactamasas es importante (Pitout, 2010), e investigaciones previas muestran la aplicación de estos ensayos en aislamientos de *H. pylori* (Palamides et al., 2020; Tseng et al., 2009). Sin embargo, los resultados negativos de las pruebas de nitrocefina del presente estudio y otro previo en África plantean la baja frecuencia de beta-lactamasas en *H. pylori* (Palamides et al., 2020). Aunque no dejan de ser importante la ejecución de las técnicas moleculares para la determinación genotípica de la presencia de la infección por amplificación del gen *UreA*. Así como la detección de resistencia para amoxicilina en *H. pylori* por evaluación de la presencia de mutaciones en el gen *BBPI* (Atehortua-Rendon et al., 2020), ya que posiblemente la frecuencia de genes que codifican para beta-lactamasas o bombas de eflujo sean bajos o nulos en esta bacteria (Palamides et al., 2020; Tseng et al., 2009).

El presente estudio inició en el año 2019 y culminó en el 2021. En marzo del 2020 inició la pandemia de COVID-19 limitando el desarrollo de la investigación en las instituciones de salud debido a las restricciones de ingreso y acceso de los pacientes a los procedimientos endoscópicos, según las disposiciones decretadas por el gobierno nacional, como consecuencia de lo anterior el número de pacientes por otras causas diferentes al COVID-19 se redujo significativamente, fenómeno que también se dio en otras regiones del mundo (Lantinga

et al., 2021). Además, no se descarta que las medidas de bioseguridad implementadas de manera generalizada impactaran en las cifras de frecuencia de la infección de la bacteria, considerando que *H. pylori* se propaga por vía oral-oral y fecal-oral (Katelaris et al., 2023). Finalmente, otra de las limitaciones del estudio, es no tener los datos de resistencia fenotípica a amoxicilina, por lo cual no es posible determinar la concentración mínima inhibitoria a este antibiótico en los aislamientos.

Esta es la primera investigación de Latinoamérica que incluye la búsqueda fenotípica y genotípica de beta-lactamasas en *H. pylori* y el segundo en el mundo (Tseng et al., 2009), con lo que se pretende validar lo encontrado por otros autores y resaltar que los mecanismos de resistencia en *H. pylori* pueden variar en diferentes regiones del mundo. Además, que el monitoreo de la resistencia a amoxicilina es importante, especialmente por la aparición de cepas multirresistentes en Colombia (Figueroa et al., 2012) y el mundo (Choi et al., 2019). Este estudio a diferencia de otros del departamento incluye dos poblaciones diferentes al AMVA. Incluyendo muestras de tres subregiones con más de 200 000 habitantes reflejando la heterogeneidad en las características geográficas, culturales, ambientales y socioeconómicas del departamento de Antioquia. La frecuencia de infección por *H. pylori* en Antioquia por las pruebas genotípicas es mayor comparada con el cultivo, además presenta similitud con cifras registradas de otras regiones del país (Salazar et al., 2023). Lo que muestra la utilidad de los métodos genotípicos y la detección a partir de las biopsias del gen *ureA* en el departamento de Antioquia y en Colombia.

**Declaración de ética:** Los autores declaran que todos están de acuerdo con esta publicación y que han hecho aportes que justifican su autoría; que no hay conflicto de interés de ningún tipo; y que han cumplido con todos los requisitos y procedimientos éticos y legales pertinentes. Todas las fuentes de financiamiento se detallan plena y claramente en la sección de agradecimientos. El respectivo documento



legal firmado se encuentra en los archivos de la revista.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por Ministerio de Ciencias, tecnología e innovación (Min-ciencias) proyecto 111577757202 con número de contrato 644-2018, de convocatoria para proyectos de ciencia, tecnología e innovación en salud 2017. A todos los pacientes que decidieron participar en el estudio, igualmente al personal de las entidades donde se tomaron las muestras y las entidades participantes.

## REFERENCIAS

- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2022). *Helicobacter pylori* infection, its laboratory diagnosis, and antimicrobial resistance: A perspective of clinical relevance. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(3), e0025821. <https://doi.org/10.1128/cmr.00258-21>
- Atehortua-Rendon, J. D., Martínez, A., & Pérez-Cala, T. (2020). Descripción de la resistencia de *Helicobacter pylori* a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 35(3), 351–361. <https://doi.org/10.22516/25007440.493>
- Baltrus, D. A., Amieva, M. R., Covacci, A., Lowe, T. M., Merrel, D. S., Ottemann, K. M., Stein, M., Salama, N. R., & Guillemin, K. (2009). The complete genome sequence of *Helicobacter pylori* strain G27. *Journal of Bacteriology*, 191(1), 447–448. <https://doi.org/10.1128/jb.01416-08>
- Bedoya-Gómez, I. J., Alvarez-Aldana, A., Moncayo-Ortiz, J. I., Guaca-González, Y. M., Santacruz-Ibarra, J. J., Arturo-Arias, B. L., Castañeda-Chávez, L. J., Leon Rodríguez, D. A., & Beltrán-Angarita, L. (2020). Surveillance of the antimicrobial resistance rates of *Helicobacter pylori* ten years later in the Western Central Region, Colombia. *Digestive Diseases*, 38(3), 196–203.
- Boyanova, L., Kandilarov, N., Hadzhiyski, P., Gergova, R., Gergova, G., & Markoska, R. (2022). Increase in amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* from Bulgarian patients over 15 years. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 104(1), 115746.
- Bravo, L. E., Cortés, A., Carrascal, E., Jaramillo, R., García, L. S., Bravo, P. E., Baldes, A., & Bravo, P. A. (2003). *Helicobacter pylori*: Patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colombia Médica*, 34(3), 124–131.
- Bustamante-Rengifo, J. A., Matta, A. J., Pazos, A. J., & Bravo L. E. (2013). In vitro effect of amoxicillin and clarithromycin on the 3' Region of CagA gene in *Helicobacter pylori* isolates. *World Journal of Gastroenterology*, 19(36), 6044–6054.
- Cámara de Comercio de Medellín para Antioquia. (2021). *Perfiles socioeconómicos de las subregiones de Antioquia 2021* [Informe técnico]. Anuario estadístico de Antioquia.
- Camargo, M. C., García, A., Riquelme, A., Otero, W., Camargo, C. A., Hernandez-García, T., Candia, R., Bruce, M. G., & Rabkin, C. S. (2014). The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systematic review in Latin America. *American Journal of Gastroenterology*, 109(4), 485–495.
- Chahuán, J., Pizarro, M., Días, L. A., Villalón, A., & Riquelme, A. (2020). Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Gastroenterología Latinoamericana*, 31(2), 98–106. <https://doi.org/10.46613/gastrolat202002-08>
- Choi, Y. I., Jeong, S. H., Chung, J. W., Park, D. K., Kim, K. O., Kwon, K. A., Kim, Y. J., So, S., Lee, J. H., Jeong, J. Y., & Lee, S. M. (2019). Rifabutin and furazolidone could be the candidates of the rescue regimen for antibiotic-resistant *H. pylori* in Korea. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2019, 9351801. <https://doi.org/10.1155/2019/9351801>
- Edaptive Technologies LLC. (2022). M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (32nd ed.) [Base de datos]. CLSI. <http://em100.edaptive-docs.net/dashboard.aspx>
- Elshair, M., Ugai, T., Oze, I., Kasugai, Y., Koyanagi, Y. N., Hara, K., Ito, H., & Matsuo, K. (2022). Impact of socioeconomic status and sibling number on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: A cross-sectional study in a Japanese population. *Nagoya Journal of Medical Science*, 84(2), 374–387.
- Figueroa, M., Cortés, A., Pazos, A., & Bravo, L. E. (2012). Sensibilidad in vitro a amoxicilina y claritromicina de *Helicobacter pylori* obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. *Biomédica*, 32, 32–42. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i1.454>
- Gobernación de Antioquia. (2022). *Encuesta calidad de vida 2021* [Informe técnico]. Antioquia Datos. <https://antioquia.gov.co/indice-de-calidad-de-vida-icv-vf>
- Ho, J. J. C., Navarro, M., Sawyer, K., Elfanagely, Y., & Moss, S. F. (2022). *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the United States between 2011 and 2021: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 117(8), 1221–1230.
- IBM Corp. (2016). IBM SPSS Statistics for Windows (Version 24.0) [Software]. IBM Corp, Armonk, United States of America. <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>

- International Agency for Research on Cancer. (1994). *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori* (1a ed.). IARC Press.
- Jiang, Z., Qian, X., Wang, Z., Dong, Y., Pan, Y., Zhang, Z., & Wang, S. (2022). Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from patients in Nanjing, China: A cross-section study from 2018 to 2021. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 970630. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.970630>
- Katellaris, P., Hunt, R., Bazzoli, F., Cohen, H., Fock, K. M., Gemilyan, M., Malfertheiner, P., Mégraud, F., Piscocya, A., Quach, D., Vakil, N., Vaz Coelho, L. G., LeMair, A., & Melberg, J. (2023). *Helicobacter pylori* world gastroenterology organization global guideline. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *57*(2), 111–126. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001719>
- Kouitcheu, L., Eyoum, B., Tepap, C., Tali, L., & Leundji, H. (2019). Broad spectrum resistance in *Helicobacter pylori* isolated from gastric biopsies of patients with dyspepsia in cameroon and efflux-mediated multiresistance detection in MDR isolates. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 880. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4536-8>
- Lantinga, M. A., Theunissen, F., Ter-Borg, P. C. J., Bruno, M. J., Ouwendijk, R. J. T., & Siersema, P. D. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on gastrointestinal endoscopy in the Netherlands: Analysis of a prospective endoscopy database. *Endoscopy*, *53*(02), 166–170. <https://doi.org/10.1055/a-1272-3788>
- Lin, Y., Shao, Y., Yan, J., & Ye, G. (2023). Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: From potential biomolecular mechanisms to clinical practice. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *37*(7), e24885. <https://doi.org/10.1002/jcla.24885>
- Matta A. J., Zambrano D. C., & Pazos A. J. (2018). Punctual mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Colombian populations. *World Journal of Gastroenterology*, *24*(14), 1531–1539. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1531>
- Matta, A. J., Zambrano D. C., Martínez Y. C., & Fernández, F.F. (2023). Mutaciones puntuales en el dominio transglicosilasa del gen *pbp1a* en aislados de *Helicobacter pylori* resistentes a amoxicilina. *Revista de Gastroenterología de México*, *88*(2), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2021.05.0080>
- Milenioscuro. (s.f.). *Mapa de Antioquia con regiones representativas*. [Imagen]. Licencia Creative Commons CC BY-SA 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). *Plan nacional de salud rural*. Ministerio de Salud y Protección Social. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PES/mSPS-plan-nacional-salud-rural-2018.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos* [Comunicado de prensa]. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>
- Palamides, P., Jolaiya, T., Idowu, A., Loell, E., Onyekwere, C., Ugiagbe, R., Agbo, I., Lesi, O., Ndububa, D., Adekanle, O., Carranza, M., Ally, R., Njom, H., Adeleye, I. A., Harrison, U., Clarke, A., Fischer, W., Smith, S., & Haas, R. (2020). *Helicobacter pylori* patient isolates from South Africa and Nigeria differ in virulence factor pathogenicity profile and associated gastric disease outcome. *Scientific Reports*, *10*(1), 11409. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66128-0>
- Patel, S. (2023). Agar dilution MIC test for aerobic bacteria. En A. L. Leber & C. D. Burnham (Eds.), *Clinical microbiology procedures handbook* (5a ed., pp. 903–928). American Society for Microbiology Press.
- Pitout, J. (2010). Infections with extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Drugs*, *70*(3), 313–333.
- Rada, A. M., Hernández-Gómez, C., Restrepo, E., & Villegas, M. V. (2019). Distribución y caracterización molecular de Betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomedica*, *39*, 199–220.
- Rajilic-Stojanovic, M., Figueiredo, C., Smet, A., Hansen, R., Kupcinskas, J., Rokkas, T., Andersen, L., Machado, J. C., Ianiro, G., Gasbarrini, A., Leja, M., Gisbert, J., & Hold, G. L. (2020). Systematic review: Gastric microbiota in health and disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *51*, 582–602. <https://doi.org/10.1111/apt.15650>
- Roldán, I. J., Castaño, R., & Navas, M. C. (2019). Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de *Helicobacter pylori* asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia. *Biomedica*, *39*(Supplement 2), 117–129. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i4.4377>
- Salazar, B., Gómez-Villegas, S. I., Vélez, D. E., Ramírez, V., Pérez, T., & Martínez, A. (2023). Frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients requiring GI endoscopy in seven units in three Antioquia subregions. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, *38*(3), 290–302. <https://doi.org/10.22516/25007440.983>
- Salazar, B. E., Pérez-Cala, T., Gomez-Villegas, S. I., Cardona-Zapata, L., Pazos-Bastidas, S., Cardona-Estepa, A., Vélez-Gómez, D. E., Justinico-Castro, J. A., Bernal-Cobo, A., Dávila-Giraldo, H. A., Benítez-Guerra, J. C., Valencia-Cárdenas, J. T., Ospina, E. J., Castaño-Llano, R., Bravo, M. M., Cataño-Correa, J. C., Zabaleta, J., Trespalacios-Rangel, A. A., Cock-Botero, A. M., ... Martínez, A. (2022). The OLGA-OLGIM staging and the interobserver agreement for gastritis and preneoplastic lesion screening: A cross-sectional



- study. *Virchows Archiv*, 480(4), 759–769. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03286-8>
- Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D. Y., Conti, M., & Tacconelli, E. (2018). Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*, 155(5), 1372–1382.
- Trespalcios, A., Otero, W., & Mercado, M. (2010). Resistencia de *Helicobacter pylori* a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes colombianos. *Revista Colombiana Gastroenterología*, 25, 31–38.
- Tseng, Y. S., Wu, D. C., Chang, C. Y., Kuo, C. H., Yang, Y. C., Jan, C. M., Su, Y. C., Kuo, F. C., & Chang, L. L. (2009). Amoxicillin resistance with Beta-Lactamase production in *Helicobacter pylori*. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(9), 807–812.
- Valladales-Restrepo, L. F., Correa-Sánchez Y., Aristizábal-Carmona, B. S., & Machado-Alba, J. E. (2022). Treatment regimens used in the management of *Helicobacter pylori* in Colombia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26(1), 102331. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102331>
- Zamani, M., Ebrahimtabar, F., Zamani, V., Miller, W. H., Alizadeh-Navaei, R., Shokri-Shirvani, J., & Derakhshan, M. H. (2018). Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(7), 868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14618>.
- Zandian, H., Zahirian, T., Pourfarzi, F., Malekzadeh, R., Rezaei, S., & Ghorbani, S. (2023). Gastric troubles in Iran: The role of social and economic factors in *Helicobacter pylori* infection. *Health Promotion Perspectives*, 13(2), 120–128.