



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Crecimiento de bacterias en agentes de infusión: el propofol al 2% sustenta el crecimiento, mientras que el remifentanilo y el pantoprazol no

Ismail Aydın Erden^{a,*}, Dolunay Gülmez^b, Almila Gulsun Pamuk^a, Seda Banu Akinci^a,
Gülşen Haşçelik^b, Ulkü Aypar^a

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina, Hacettepe University, Ankara, Turquía

^b Departamento de Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Hacettepe University, Ankara, Turquía

Recibido el 18 de septiembre de 2012; aceptado el 31 de octubre de 2012

DESCRIPTORES

Infección nosocomial;
Propofol;
Remifentanilo;
Pantoprazol;
Crecimiento bacteriano

Resumen

Experiencia y objetivos: Fueron evaluados los riesgos de la contaminación de propofol al 2%, remifentanilo y pantoprazol y los efectos de esos agentes *in vitro* en el crecimiento de agentes infecciosos comunes en las unidades de cuidados intensivos.

Métodos: Para la detección del riesgo de contaminación, fueron testados agentes preparados para el uso inmediato bajo condiciones de la unidad de cuidados intensivos. También se investigaron los efectos de esos tres agentes en el crecimiento bacteriano. Los agentes fueron preparados en las concentraciones utilizadas en la unidad de cuidados intensivos e inoculados con patógenos comunes; enseguida fueron incubados a 4°C, 22°C y 36°C. Fueron obtenidos subcultivos a 0, 2, 4 y 8 h y se evaluaron los conteos de las colonias. Fueron determinados los valores de concentración inhibitoria mínima para todos los agentes a 4°C, 22°C y 36°C.

Resultados: No se observó el crecimiento en los agentes preparados en la unidad de cuidados intensivos. El Propofol soportó el crecimiento, mientras que el remifentanilo inhibió el crecimiento bacteriano. El efecto de pantoprazol varió dependiendo de la bacteria testada. Ninguno de los agentes demostró actividad antibacteriana en las concentraciones máximas que pueden ser alcanzadas en la sangre de los pacientes.

Conclusiones: El Propofol sustenta vigorosamente el crecimiento de los microorganismos testados, lo que no ocurre con el remifentanilo y el pantoprazol. Por tanto, es importante que se practiquen técnicas asépticas rígidas en la preparación del propofol.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

* Autor para correspondencia.

E-mail: aydinerden@yahoo.com (I.A. Erden).

Introducción

Las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) aumentan significativamente los porcentajes de la morbilidad y de la mortalidad y los costes financieros.^{1,2} Aunque las UCIs tengan aproximadamente un 10% o menos de las camas en los hospitales, más de un 20% de todas las infecciones nosocomiales ocurren en pacientes ingresados en la UCI.³ Los agentes utilizados en la UCI pueden influir en las infecciones nosocomiales por su efecto en el crecimiento bacteriano.⁴ Las ampollas y jeringuillas utilizadas pueden sufrir una contaminación en un ambiente muy complicado.^{5,6} Se han publicado relatos esporádicos de bacteriemia causada por la distribución de agentes farmacológicos infectados. Se ha demostrado que protocolos sencillos de control de la infección son eficaces en diferentes escenarios hospitalarios.^{7,8} El tipo de agente farmacológico y duración del uso pueden también ser factores importantes. Sería importante conocer las drogas con una mayor tendencia de generar el riesgo de infección, especialmente aquellas utilizadas para la infusión prolongada, para que se establezcan las normas y también para la minimización de los riesgos. En el presente estudio, hemos elegido tres medicamentos de uso común en pacientes críticamente enfermos y en la UCI: propofol, remifentanilo y pantoprazol. El Propofol se le conoce como un buen medio de crecimiento para bacterias.⁹ El remifentanilo y el pantoprazol tienen propiedades antibacterianas.^{9,10} Todos esos agentes son administrados por una infusión prolongada.^{9,10} Ya fueron estudiados los efectos antibacterianos del propofol al 1% y del remifentanilo 1, 10 y 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.^{4,9} Sin embargo, todavía hay que determinar la eficacia antibacteriana del propofol al 2%, del remifentanilo 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ y del pantoprazol.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar los riesgos de contaminación del propofol al 2%, remifentanilo y pantoprazol, e investigar los efectos *in vitro* de esos agentes en el crecimiento de microorganismos que son consabidamente los causantes de la infección en las unidades de cuidados intensivos.

Materiales y métodos

Se evaluó el efecto antimicrobiano de tres agentes anestésicos, propofol el 2% (1 g.50 mL⁻¹ Fresenius Kabi, Alemania), remifentanilo (2 mg, GlaxoSmithKline, Italia) y pantoprazol (40 mg, Altana Pharma, Alemania). Todos los experimentos fueron realizados en duplicado.

A. Investigación del riesgo de contaminación

Los tres agentes fueron preparados para el uso en condiciones de UCI de acuerdo con los protocolos adoptados en la UCI para la preparación de medicamentos iv para los pacientes, y depositados en dos inyectores distintos, conforme a la descripción.¹¹ Como control, una solución de NaCl 0,85% también fue depositada en dos inyectores. Uno de los inyectores fue incubado a temperatura ambiente (22 \pm 2°C) y el otro fue colocado en el refrigerador (4 \pm 2°C) de la UCI; una cuota de 100 μl de los agentes incubados fue cultivada en agar de Columbia con sangre de oveja (Becton

Dickinson, Alemania) después de 0, 2, 4 y 8 h. Las placas fueron evaluadas enseguida de efectuarse una incubación nocturna a 36 \pm 2°C. Si se notase algún crecimiento bacteriano, se efectuarían conteos de colonias.

B. Efecto en el crecimiento bacteriano

Para el estudio, fueron seleccionadas bacterias frecuentemente causantes de infecciones nosocomiales y que pertenecen a la flora normal de la piel. Escogimos *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y un aislado clínico de un *Acinetobacter* spp resistente a múltiples fármacos.

B1. Efecto de los agentes farmacológicos en las concentraciones usadas en la UCI sobre el crecimiento bacteriano

En esa etapa del estudio, el método utilizado es una modificación de los estudios de Batai et al.¹² y Wu et al.¹³ Los tres agentes fueron preparados para el uso en condiciones de UCI y distribuidos en tres conjuntos de tubos estériles (1 mL por tubo). También fueron preparados tres conjuntos de NaCl 0,85% estéril. Cada conjunto consistía en 7 tubos, con la inclusión de todas las bacterias que serían testadas, conjuntamente con un tubo para el control. Las soluciones bacterianas fueron preparadas en MacFarland 0,5 y diluidas en 1/1000.¹⁴ Todos los tubos, excepto los tubos de control, fueron inoculados con 50 μl de soluciones bacterianas. No hubo ninguna adición de bacterias en los tubos de control. El primer conjunto de tubos fue incubado a 4 \pm 2°C, el segundo a 22 \pm 2°C y el tercero a 36 \pm 2°C. Los agentes farmacológicos incubados fueron diluidos en 1/100, y 100 μl de las diluciones fueron subcultivados en agar de Columbia con sangre de oveja después de 0, 2, 4 y 8 h. Las placas fueron evaluadas enseguida de efectuarse una incubación nocturna a 36 \pm 2°C. Si se notase algún crecimiento bacteriano, se efectuarían conteos de colonias.

B2. Determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas de los agentes farmacológicos

Estudiamos los valores para concentración inhibitoria mínima (CIM) de los tres agentes y de la solución de NaCl al 0,85% por el método de microdilución.¹⁴ La microdilución fue efectuada en tres temperaturas diferentes, 4 \pm 2°C, 22 \pm 2°C y 36 \pm 2°C. Para todas las bacterias, utilizamos caldo de Mueller Hinton cation-ajustado (Oxoid Ltd., Inglaterra). Las concentraciones que serían testadas fueron seleccionadas en conformidad con las concentraciones máximas de los agentes en la sangre de los pacientes, en razón de la administración.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL). Aplicamos el test de Kolmogorow-Smirnov para una muestra y para determinar si los datos tenían una distribución normal. Para el conteo

de colonias, aplicamos ANOVA para comparar cuatro grupos de agentes farmacológicos. Utilizamos el teste t para dos muestras independientes para comparar el agente estudiado con la salina normal, o dos agentes diferentes entre sí. Analizamos el conteo de colonias en diferentes puntos cronológicos con el uso de ANOVA para medidas repetidas. Salvo algo que indicase lo contrario, los datos fueron presentados como promedio \pm desviación estándar (DE).

Resultados

A. Investigación del riesgo de contaminación

En la primera etapa del estudio, no fue observado ningún crecimiento en las muestras preparadas listas para el uso en UCI e incubadas en las temperaturas escogidas.

B1. Efecto de los agentes farmacológicos en las concentraciones usadas en la UCI sobre el crecimiento bacteriano

Las figuras 1 a 6 indican respectivamente el conteo promedio de colonias de *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. enseguida a la exposición de las soluciones-test.

El Propofol mantuvo el crecimiento bacteriano. El crecimiento bacteriano aumentó o permaneció siendo el mismo para todas las bacterias en todas las temperaturas (figs. 1-6). La figura 7 ilustra el crecimiento de *S.aureus* en propofol a temperatura ambiente.

El Remifentanilo inhibió el crecimiento bacteriano; y la reducción en el conteo bacteriano fue más evidente en la temperatura de $36 \pm 2^\circ\text{C}$ (figs. 1-6).

El Pantoprazol no mantuvo el crecimiento bacteriano y cuando se le comparó con el hallazgo de la 0 hora, redujo

significativamente ($p < 0,05$) el conteo bacteriano de *S. epidermidis* y *Acinetobacter* spp. en 8 horas a $36 \pm 2^\circ\text{C}$ (figs. 1-6).

B2. Determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas de los agentes farmacológicos

Los valores de las CIMs quedaron por encima de las concentraciones testadas para todas las combinaciones de agente farmacológico, microorganismo y temperatura. Las CIMs fueron $> 5 \mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ para propofol 2%, $> 500 \mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ para remifentanilo y $> 10 \text{mg}.\text{mL}^{-1}$ para pantoprazol.

Discusión

Aunque el propofol sea un medio de cultivo rico para bacterias,¹⁵ cuando ese agente fue depositado en las jeringuillas estériles inmediatamente después de la apertura de las ampollas, no fue detectado ningún crecimiento después de transcurridas 24 horas. Nuestros datos son comparables a aquellos obtenidos en otras investigaciones. Warwick et al.¹⁶ sugirieron que el propofol podría ser utilizado con seguridad en hasta 24 horas cuando se depositase en jeringuillas estériles. Otros autores sugirieron 72 horas.¹⁷ Webb et al. informaron una contaminación de propofol en jeringuillas, aunque ninguna hubiese causado infección clínica.¹⁸ Sin embargo, en nuestro estudio, los conteos de colonias en jeringuillas contaminadas alcanzaron una diferencia significativa en 8 horas para *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. a temperatura de $36 \pm 2^\circ\text{C}$. Los conteos bacterianos aumentaron con el tiempo, incluso a temperatura ambiente (fig. 7). Nuestros resultados fueron parecidos con los de los estudios precedentes arrojando que el propofol mantiene el rápido crecimiento de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Moraxella*

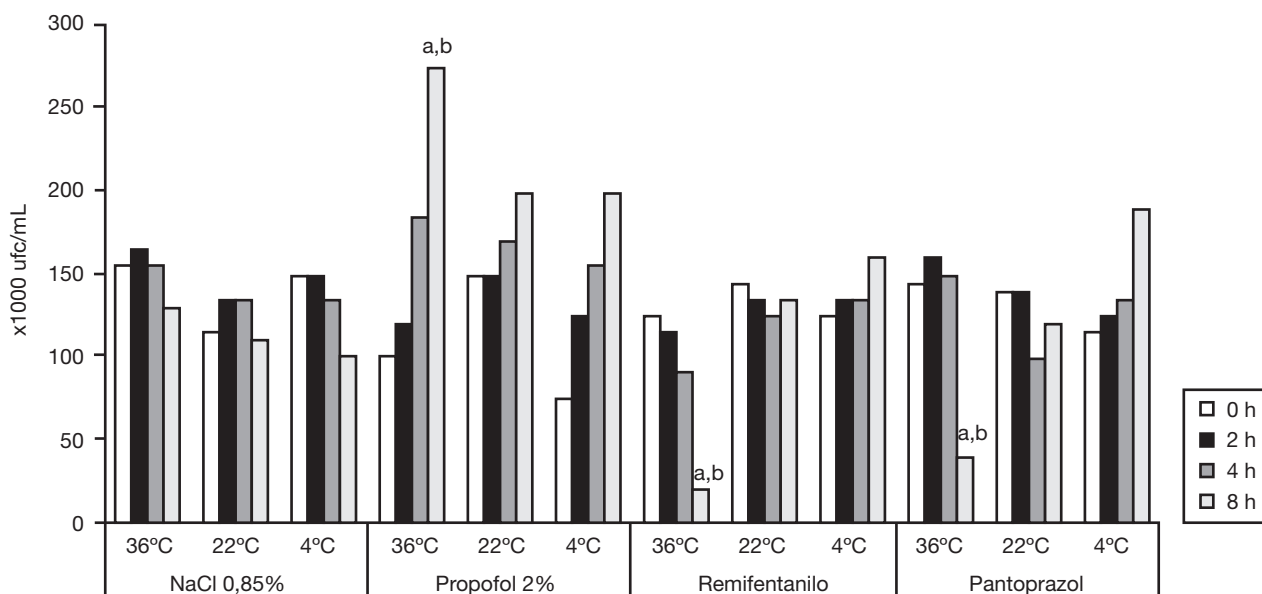


Figura 1 Conteo de colonias de *Staphylococcus aureus* en las soluciones testadas. ^a Resultado significativamente diferente versus inicio (0 h), $p < 0,05$. ^b Resultado significativamente diferente ($p < 0,05$) vs. NaCl 0,85%.

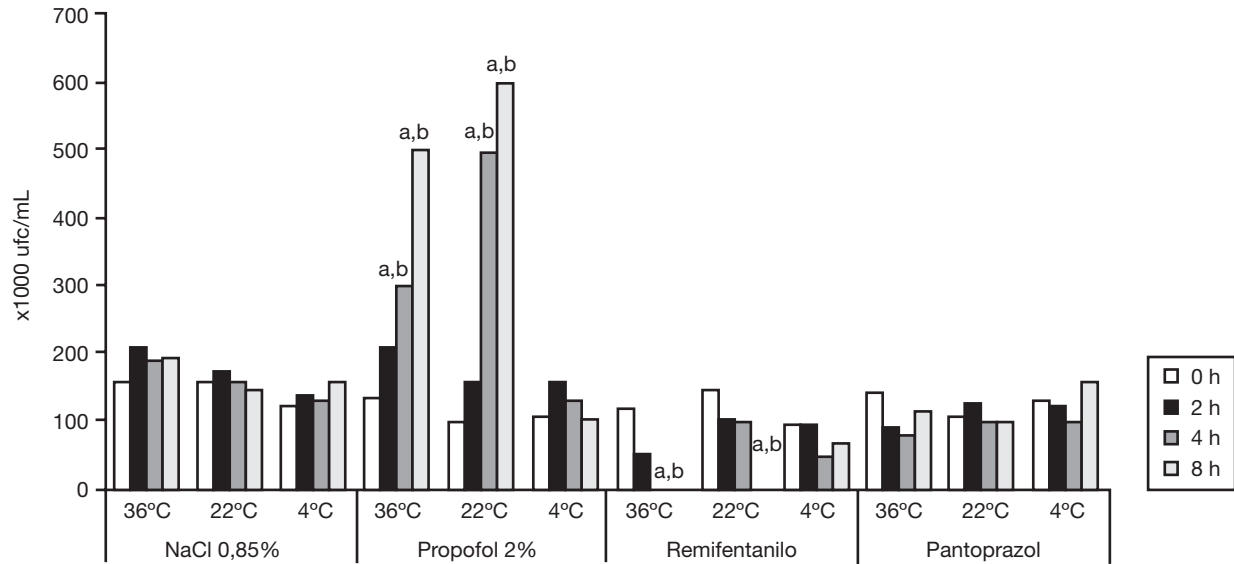


Figura 2 Conteo de colonias de *Enterococcus faecalis* en las soluciones testadas. ^a Resultado significativamente diferente versus inicio (0 h), $p < 0.05$. ^b Resultado significativamente diferente ($p < 0,05$) vs. NaCl 0,85%.

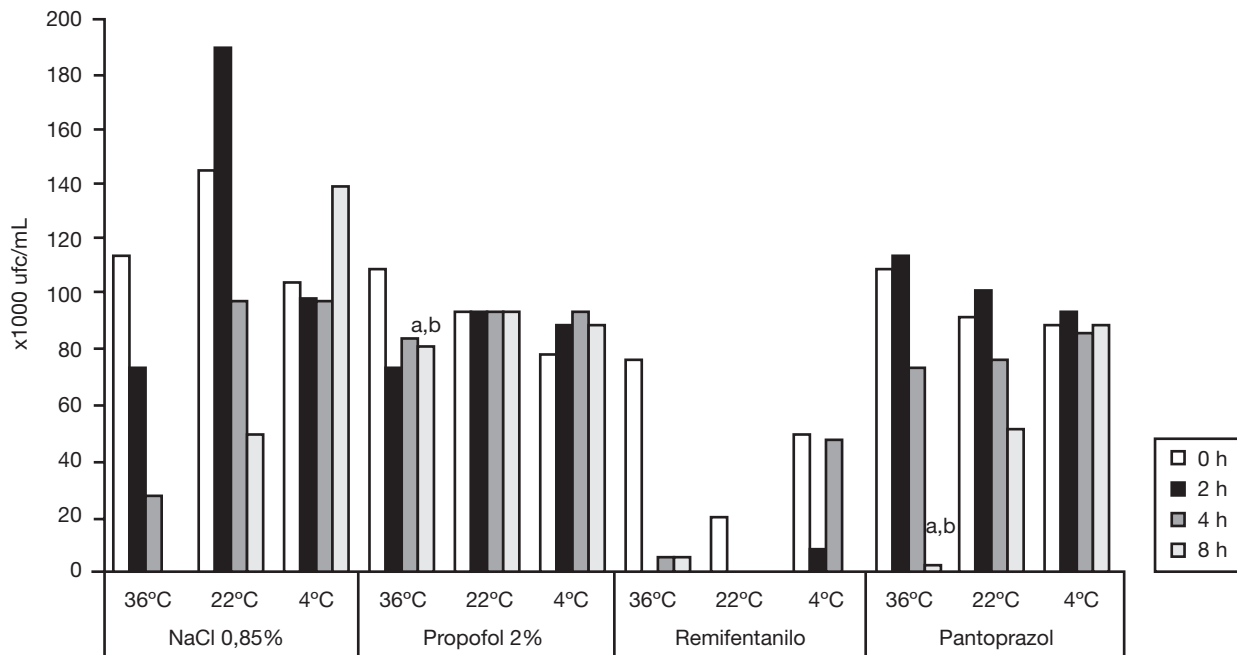


Figura 3 Conteo de colonias de *Staphylococcus epidermidis* en las soluciones testadas. ^a Resultado significativamente diferente versus inicio (0 h), $p < 0.05$. ^b Resultado significativamente diferente ($p < 0,05$) vs. NaCl 0,85%.

osloensis, *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *Candida albicans*, cuando se inoculan *in vitro*.^{19,20} Esos hallazgos están a tono con la importancia de adoptar técnicas asépticas rígidas. Líquidos y medicamentos pueden quedar contaminados por microorganismos durante la producción y/o preparación para la infusión. La mala técnica aséptica puede ser común entre los profesionales de la sanidad, especialmente en un ambiente atareado y complicado.^{21,22} La contaminación bacteriana de propofol puede

ocurrir durante la apertura de las ampollas de vidrio, y es baja la adhesión a las recomendaciones de los prospectos para el uso del propofol. Para escapar de la contaminación bacteriana, debemos pasar alcohol en el cuello de la ampolla; las manos deben lavarse antes de cualquier tipo de manipulación; las jeringuillas y las bombas deben estar preparadas en condiciones asépticas inmediatamente antes del uso del propofol; las ampollas y las jeringuillas deben estar etiquetadas con la fecha y hora de la preparación;

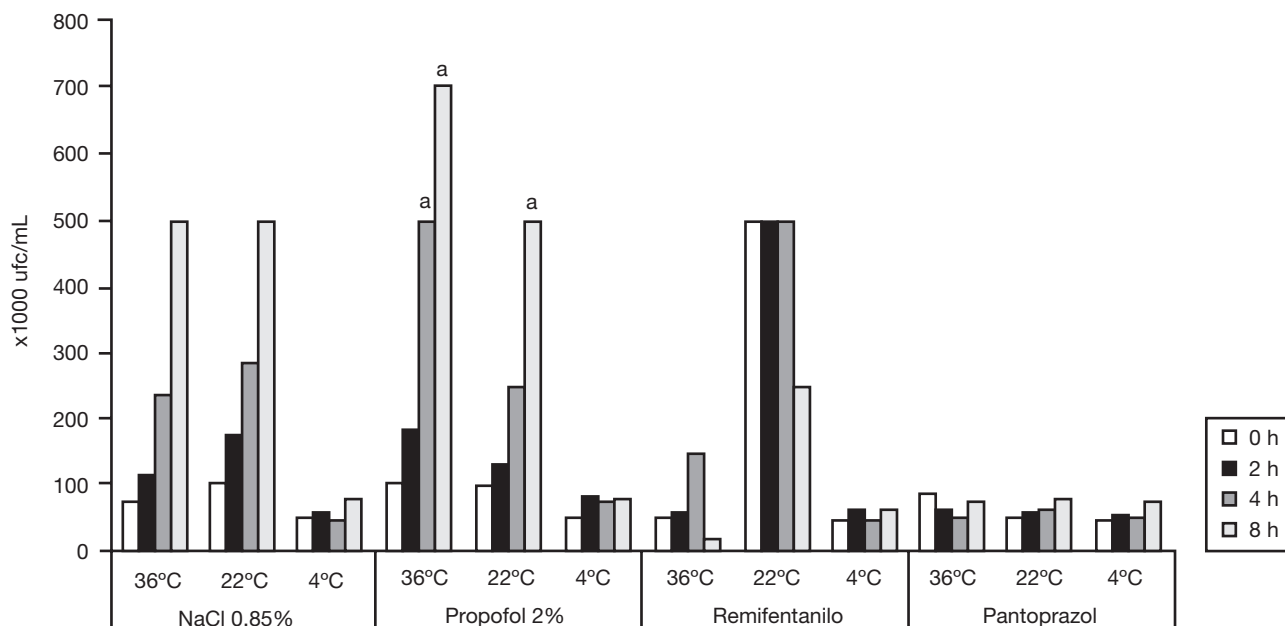


Figura 4 Conteo de colonias de *Escherichia coli* en las soluciones testadas. * Resultado significativamente diferente vs. inicio (0 h), $p < 0.05$.

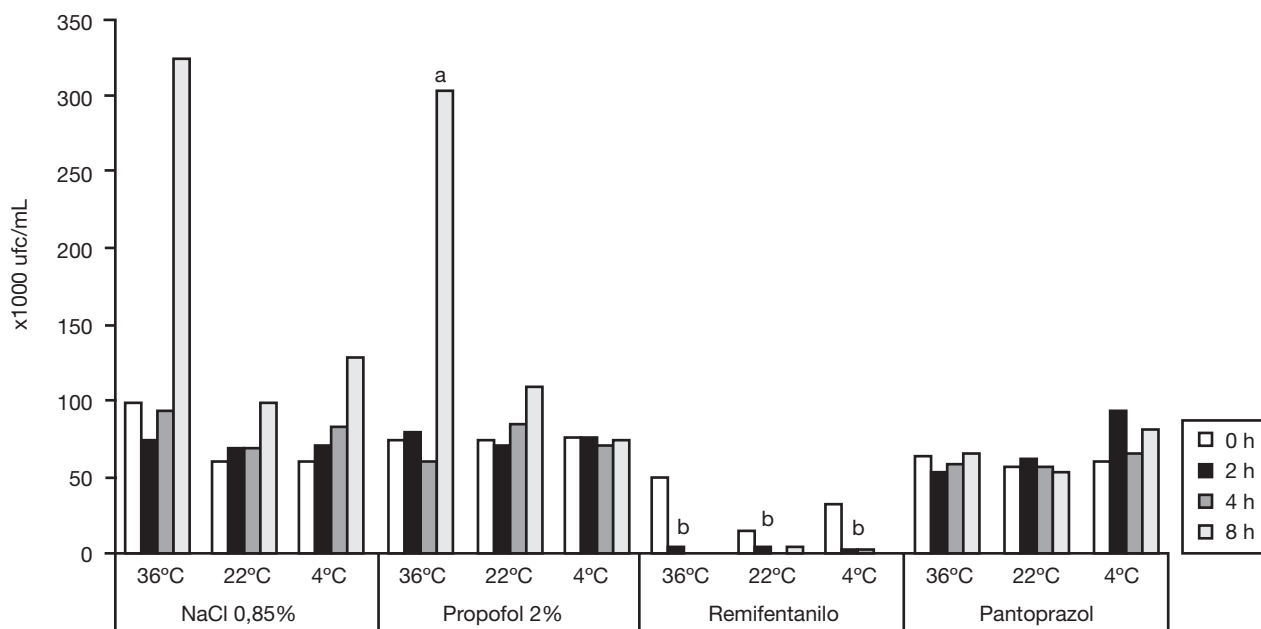


Figura 5 Conteo de colonias de *Pseudomonas aeruginosa* en las soluciones testadas. ^a Resultado significativamente diferente versus inicio (0 h), $p < 0.05$. ^b Resultado significativamente diferente ($p < 0,05$) vs. NaCl 0,85%.

el propofol debe ser depositado en la jeringuilla en cantidades que se puedan usar de una sola vez y los residuos, en el caso de existan, deben ser desechados. Finalmente, los dispositivos desechables, como jeringuillas, equipos de infusión y dispositivos de distribución triples, deben ser utilizados solamente en un mismo paciente.²³⁻²⁵ Sin embargo, en nuestro estudio, los cuellos de las ampollas no fueron higienizados con ningún tipo de desinfectante, para que fuesen reproducidas las condiciones de la rutina cotidiana;

pero las restantes recomendaciones sí que fueron secundadas. Nuestros resultados secundan las recomendaciones del fabricante que dice que el propofol debe ser utilizado dentro de las 6 horas desde su manejo y que deben ser usadas las técnicas asépticas en el manejo y en la administración del propofol. Si el propofol no se usa dentro del límite de tiempo recomendado, incluso algunos restos de contaminación del agente pueden constituir un riesgo de agresión bacteriana significativa para el paciente.²⁶

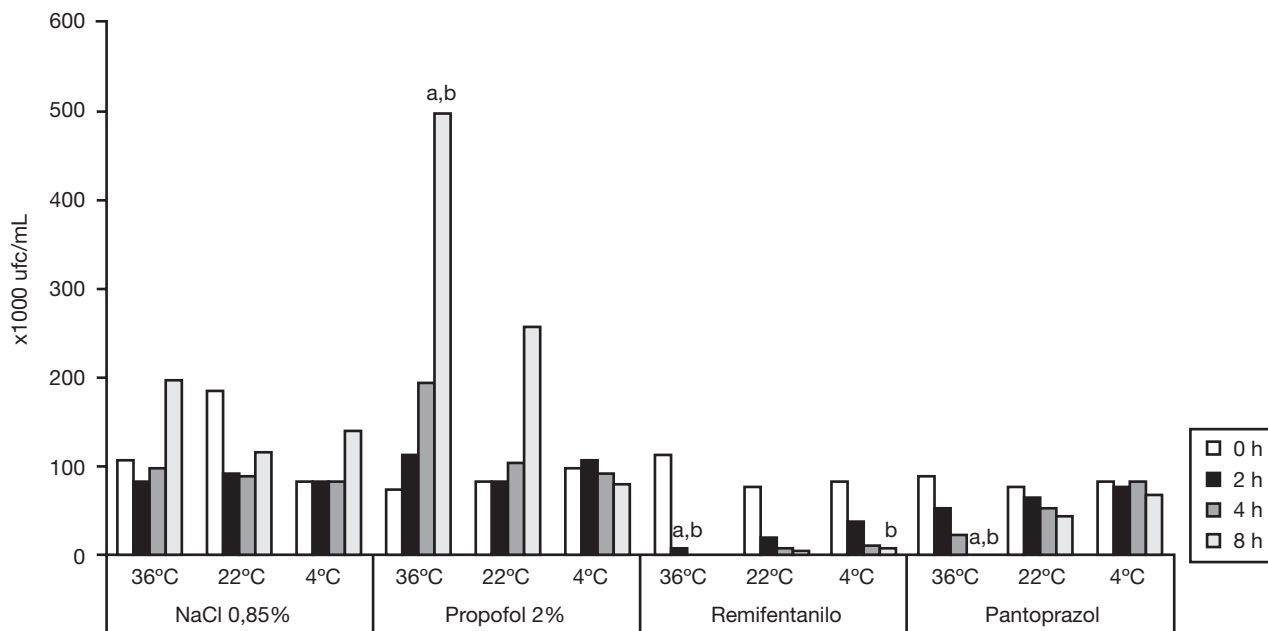


Figura 6 Conteo de colonias de *Acinetobacter* spp. en las soluciones testadas. ^a Resultado significativamente diferente versus inicio (0 h), $p < 0,05$. ^b Resultado significativamente diferente ($p < 0,05$) vs. NaCl 0,85%.

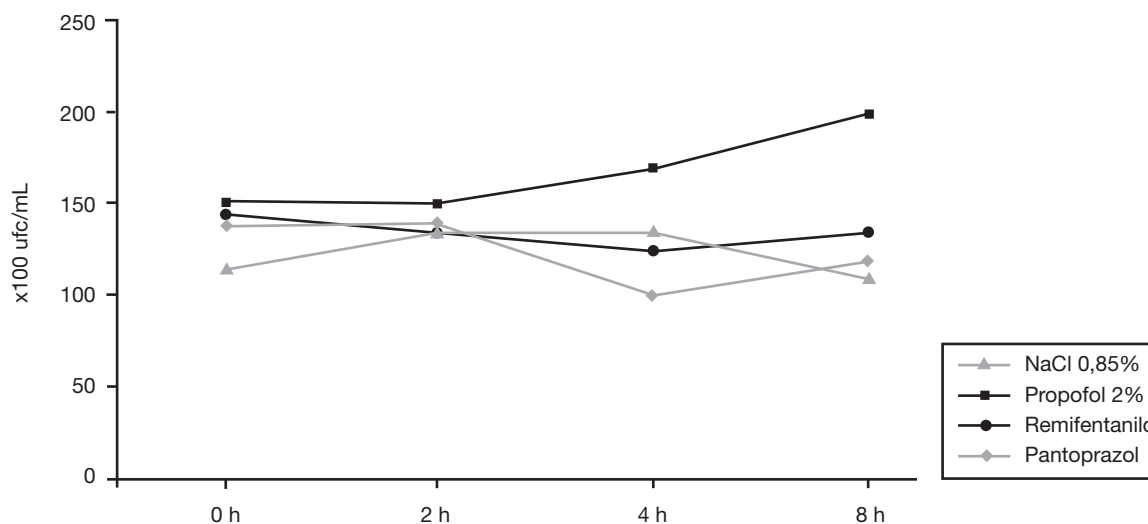


Figura 7 Crecimiento de *S. aureus* en jeringuillas contaminadas a temperatura ambiente.

Por otro lado, la temperatura tuvo un impacto en los porcentajes de crecimiento en el propofol contaminado. Crowther et al.²⁵ informaron que las temperaturas más bajas pueden reducir el crecimiento de *S. aureus*. Análogamente, nuestros resultados demostraron el aumento en el crecimiento de *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *Acinetobacter* spp. a una temperatura más alta. Sin embargo, el conteo de las colonias aumentó incluso a la temperatura de $4 \pm 2^\circ\text{C}$, lo que sugiere que, en el caso de que ocurra la contaminación, la temperatura no es una garantía de seguridad.

Cuando el remifentanilo se testó, la actividad antimicrobiana quedó más evidente para *S. aureus* y *Acinetobacter*

spp.. Las estirpes de *E. coli* parecían ser más resistentes al efecto antimicrobiano del remifentanilo, corroborando los resultados de Apan et al.⁹ Esos autores informaron que el efecto antibacteriano del remifentanilo dependía de la concentración. Las concentraciones utilizadas por Apan y sus colaboradores fueron 1, 10 y $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, mientras que la nuestra fue de $40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. La concentración de remifentanilo que estudiamos fue la concentración clínicamente utilizada en nuestra UCI.

Llevando en cuenta que las bacterias están afectadas por el pH del medicamento y también que la mayoría de las bacterias patógenas prefiere una franja estrecha de pH

(6,0-8,0),²⁵ las propiedades bactericidas del remifentanilo podrían deberse a su bajo pH. En nuestro estudio, el pH de remifentanilo fue 2,1, valor mucho más bajo que el del propofol (pH = 6,35) y pantoprazol (pH = 7,68). Los estándares de crecimiento de *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 o *P. aeruginosa* ATCC 27853 no fueron afectados por pHs entre 5,0-8,0.²⁷ Además, el remifentanilo contiene una glicina como preservativo, lo que aumenta la duración de la actividad antimicrobiana.²⁸ La presencia de glicina puede haber aportado para la actividad antibacteriana del remifentanilo.

En la UCI, el pantoprazol es ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades gastrointestinales. Suerbaum et al.²⁹ informaron que el pantoprazol posee una potente actividad antibacteriana *in vitro* contra *Helicobacter pylori*. Se propuso que el mecanismo del efecto antibacteriano contra *H. pylori* sería la interacción entre las proteínas bacterianas vía formación de sulfonamida. Ese mecanismo podría ser la explicación del efecto antibacteriano del pantoprazol contra *S. epidermidis* y *Acinetobacter* spp. en nuestro estudio; pero eso todavía está por determinar.

El principal hallazgo de nuestro estudio es que el propofol mantiene con fuerza el crecimiento de los microorganismos testados, lo que no se da con el remifentanilo y el pantoprazol. Para que sean evitadas las complicaciones provenientes del crecimiento bacteriano en el propofol contaminado y que pongan en riesgo la vida de los pacientes, es importante que se secunden unas rígidas técnicas asepticas para la preparación de ese agente farmacológico. Futuros estudios deberán también evaluar los efectos de medicamentos contaminados administrados por infusión en el desarrollo de la bacteriemia en pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. - Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003;31:1312-7.
- Chastre J, Fagon JY - Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867-903.
- Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA - Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:479-96.
- Batai I, Kerenyi M, Tekeres M - The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:425-40.
- Lessard MR, Trepanier CA, Gourdeau M, et al. - A microbiological study of the contamination of the syringes used in anaesthesia practice. *Can J Anaesth.* 1988;35:567-9.
- Van Grafhorst JP, Foudraïne NA, Nootboom F, et al. - Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units. *Crit Care Med.* 2002;30:833-6.
- Özkurt Z, Altıparlak Ü, İba Yılmaz S, et al. - Reducing hospital infection rates in the burn unit by adherence to infection control measures: a six-year experience. *Turk J Med Sci.* 2012;42:17-24.
- Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C, et al. - Surveillance of Nosocomial infections in dicle university hospital: a ten-year experience. *Turk J Med Sci.* 2008;38:587-93.
- Apan TZ, Apan A, Sahin S, et al. - Antibacterial activity of remifentanil and mixtures of remifentanil and propofol. *J Clin Anesth.* 2007;19:346-50.
- Nakao M, Malfertheiner P - Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 1998;3:21-7.
- Aydın N, Gultekin B, Ozgun S, et al. - Bacterial contamination in anaesthetic resuscitative drugs: the effects of temperature and lidocaine. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:455-8.
- Batai I, Kerenyi M, Tekeres M - The growth of bacteria in intravenous glyceryl trinitrate and in sodium nitroprusside. *Anesth Analg.* 1999;89:1570-2.
- Wu C, Engler C, Norton R - Growth of *Staphylococcus epidermidis* in anaesthetic resuscitative drugs: implications for potential contamination. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:69-72.
- CLSI, Methods for Dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. 7^a ed. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2006.
- Graystone S, Wells MF, Farrell DJ - Do intensive care drug infusions support microbial growth? *Anaesth Intensive Care.* 1997;25:640-2.
- Warwick JP, Blake D - Drawing up propofol. *Anaesthesia.* 1994;49:172.
- Soong WA - Bacterial contamination of propofol in the operating theatre. *Anaesth Intensive Care.* 1999;27:493-6.
- Webb SA, Roberts B, Breheny FX, et al. - Contamination of propofol infusions in the intensive care unit: incidence and clinical significance. *Anaesth Intensive Care.* 1998;26:162-4.
- Sakuragi T, Yanagisawa K, Shirai Y, et al. - Growth of *Escherichia coli* in propofol, lidocaine, and mixtures of propofol and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:476-9.
- Harvey BR, Ganzberg S - Growth of microorganisms in propofol and methohexital mixtures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:818-23.
- Howard DPJ, Williams J, Sen S, et al. - A simple effective clean practice protocol significantly improves hand decontamination and infection control measures in the acute surgical setting. *Infection.* 2009;37:34-8.
- Harrison CA, Rogers DW, Rosen M - Blood contamination of anaesthetic and related staff. *Anaesthesia.* 1990;45:831-3.
- Zacher AN, Zornow MH, Evans G - Drug contamination from opening glass ampules. *Anesthesiology.* 1991;75:893-5.
- Wachowski I, Jolly DT, Hrazdil J, et al. - The growth of microorganisms in propofol and mixtures of propofol and lidocaine. *Anesth Analg.* 1999;88:209-12.
- Crowther J, Hrazdil J, Jolly DT, et al. - Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. *Anesth Analg.* 1996;82:475-8.
- Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. - Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med.* 1995;333:147-54.
- Gudmundsson A, Erlendsdottir H, Gottfredsson M, et al. - Impact of pH and cationic supplementation on *in vitro* postantibiotic effect. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:2617-24.
- Obayashi A, Oie S, Kamiya A - Microbial viability in preparations packaged for single use. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:667-70.
- Suerbaum S, Leying H, Klemm K, et al. - Antibacterial activity of pantoprazole and omeprazole against *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10:92-3.