

Evaluación de la susceptibilidad de *Helicobacter pylori* a la rifaximina

M. Quesada^a, I. Sanfeliu^b, F. Junquera^c, F. Segura^a y X. Calvet^c

^aPrograma de Enfermedades Infecciosas. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

^bLaboratorio de Microbiología. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

^cUnidad de Enfermedades Digestivas. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección por *Helicobacter pylori* afecta a más de la mitad de la población mundial y está asociada al desarrollo de la gastritis crónica, úlceras pépticas y adenocarcinoma gástrico. La rifaximina es un nuevo antibiótico no absorbible de amplio espectro del grupo de la rifamicina que alcanza altas concentraciones en el tracto gastrointestinal.

OBJETIVO: Determinar *in vitro* la susceptibilidad de *H. pylori* frente a la rifaximina.

MÉTODOS: Se estudiaron 31 cepas de *H. pylori* por el método de dilución en agar. Como antibiótico control se utilizó la claritromicina. Como cepas control se utilizaron *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Las placas se leyeron a los 4 y a los 7 días de incubación. Se determinaron las CMI₅₀ y las CMI₉₀ para cada antibiótico. Se consideraron resistentes a la claritromicina las cepas con CMI > 1 µg/ml.

RESULTADOS: Las CMI₅₀ de la claritromicina a los 4 y 7 días fueron de 0,125 µg/ml y las CMI₉₀ a los 4 y 7 días fueron de 8 y 16 µg/ml, respectivamente. Las CMI₅₀ de la rifaximina a los 4 y 7 días fueron de 1 y 2 µg/ml, respectivamente, y las CMI₉₀ a los 4 y 7 días fueron de 4 µg/ml. El 20% de las cepas de *H. pylori* fueron resistentes a la claritromicina. En estas cepas, el crecimiento de *H. pylori* fue inhibido a una concentración máxima de rifaximina de 4 µg/ml.

CONCLUSIÓN: Estos resultados indican que la rifaximina puede ser útil en la erradicación de la infección. Este nuevo antibiótico podría tener una mayor actividad en las cepas resistentes a la claritromicina y así ser útil en las combinaciones con este fármaco o en el tratamiento de los fracasos.

Este estudio ha sido parcialmente financiado por Industrias Farmacéuticas Cantabria, S.A., gracias a una beca del Instituto de Salud Carlos III (C03/02) y por la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI-C03/14).

Correspondencia: Dr. Xavier Calvet.
Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell.
Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: xcalvet@cspt.es

Recibido el 27-11-2003; aceptado para su publicación el 9-3-2004.

EVALUATION OF *HELICOBACTER PYLORI* SUSCEPTIBILITY TO RIFAXIMIN

INTRODUCTION: *Helicobacter pylori* infection affects more than half the world's population. It is a major cause of chronic gastritis and there is a strong association with peptic ulceration and gastric adenocarcinoma. Rifaximin is a new nonabsorbable broad-spectrum antimicrobial agent that reaches high concentrations in the gastrointestinal tract.

AIM: To evaluate the *in vitro* activity of rifaximin against *H. pylori* isolates.

METHODS: Thirty-one *H. pylori* strains were analyzed by the agar dilution method. Clarithromycin was used as the control antibiotic. *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were used as quality control strains. Plates were read at days 4 and 7 of incubation. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of each antibiotic were calculated. Strains with a clarithromycin MIC of > 1 µg/ml were considered resistant.

RESULTS: The MIC₅₀ of clarithromycin at days 4 and 7 was 0.125 µg/ml and the MIC₉₀ at days 4 and 7 ranged from 8 to 16 µg/ml, respectively. The MIC₅₀ of rifaximin at days 4 and 7 ranged from 1 to 2 µg/ml, respectively, and the MIC₉₀ was 4 µg/ml at both days 4 and 7. Twenty percent of *H. pylori* strains were resistant to clarithromycin. All clarithromycin-resistant strains were inhibited at a maximal rifaximin concentration of 4 µg/ml.

CONCLUSION: These results indicate that this new antibiotic may be useful for eradication of *H. pylori* infection. Because rifaximin is active against *H. pylori* strains resistant to clarithromycin, it could be useful in combination with this drug or in the treatment of therapeutic failure.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los individuos infectados por *Helicobacter pylori* consiste en la combinación de 2 antibióticos (amoxicilina, metronidazol, claritromicina o tetraciclina) con un inhibidor de la bomba de protones o sales de bismuto^{1,2}. Sin embargo, dicho tratamiento no siempre consigue la erradicación de la infección.

El fracaso terapéutico se ha relacionado con varios factores, entre ellos la combinación de fármacos, la duración del tratamiento, el período de seguimiento y, sobre todo, la presencia de resistencias bacterianas^{3,4}. Así, la administración conjunta de varios medicamentos puede dar lugar a un mayor número de efectos colaterales y un menor cumplimiento del tratamiento⁵.

La resistencia a la claritromicina es la que más directamente se asocia al fracaso del tratamiento de erradicación, y reduce drásticamente su eficacia del 85 al 25%⁶. El uso generalizado de macrólidos para tratar infecciones respiratorias supone un riesgo adicional de aparición de cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina, especialmente en niños⁷. En un trabajo publicado por Alarcón et al⁸ se encontró que el 45% de las cepas aisladas en niños menores de 8 años eran resistentes a la claritromicina. Las resistencias a la tetraciclina y a la amoxicilina son infrecuentes⁴.

Debido a que cada vez se utiliza más el tratamiento de erradicación, aumenta el número de pacientes en los que el tratamiento inicial fracasa y que son portadores de cepas de *H. pylori* multiresistentes. Dado que el arsenal antibiótico de que se dispone para el tratamiento de la infección por *H. pylori* es limitado, serán necesarios nuevos antibióticos que permitan el abordaje de estos pacientes.

La rifabutina, un derivado de la rifamicina, se ha utilizado con éxito en tratamientos de segunda y tercera línea⁹⁻¹². Dicho antibiótico se ha mostrado eficaz y seguro, aunque se ha descrito algún caso aislado de toxicidad hematológica¹³. La rifaximina es un nuevo antibiótico del mismo grupo de la rifamicina dirigido contra bacterias anaeróbicas gramnegativas y grampositivas que alcanza altas concentraciones en el tracto gastrointestinal, mientras que su absorción es mínima^{14,15}. Esto disminuye los efectos sistémicos indeseados, lo cual otorga un mayor rango de seguridad¹⁶. Evaluaciones iniciales *in vitro* sugieren que este antibiótico puede ser de utilidad para el tratamiento de la infección por *H. pylori*¹⁷⁻¹⁹. El fármaco también se ha mostrado relativamente útil en 2 ensayos clínicos, aunque, dado que éstos incluyeron un número muy pequeño de pacientes y/o emplearon pautas que actualmente consideramos inadecuadas, resulta difícil interpretar los resultados^{20,21}.

Un paso previo a la evaluación clínica de la posible utilidad de la rifaximina en el tratamiento de la infección por *H. pylori* en nuestros pacientes consiste en evaluar su actividad *in vitro*. En consecuencia, el objetivo del presente estudio fue determinar la susceptibilidad *in vitro* de *H. pylori* a la rifaximina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las cepas de *H. pylori* se aislaron de biopsias gástricas ureasa positivas obtenidas de pacientes adultos de ambos sexos, mayores de 18 años, que no habían recibido tratamiento de erradicación previo, a los que se les realizó endoscopia. El diagnóstico obtenido mediante dicha técnica fue de úlcus duodenal en 11 pacientes (36%), duodenitis erosiva en 8 pacientes (26%) y úlcus gástrico en 1 paciente (3%). La endoscopia fue normal en 11 pacientes. Las biopsias gástricas se cultivaron en medio sólido selectivo (placas Pylori, BioMérieux, Lyon, Francia) e incubadas en atmósfera microaerófila a 37 °C durante una semana. Las cepas de *H. pylori* se aislaron en placas de agar sangre (Columbia + 5% sangre de cordero, BioMérieux),

identificadas por las pruebas de oxidasa, catalasa, ureasa y tinción de Gram, y congeladas a -80 °C en caldo de cerebro corazón al 10% de glicerol (vol./vol.) hasta su uso. Antes de utilizarse, 31 cepas de *H. pylori* fueron resembradas 2 veces sucesivas en placas de agar sangre incubadas a 37 °C y en atmósfera microaerófila durante 72 h como control de viabilidad y pureza.

Para determinar la sensibilidad antibiótica se utilizó el método de dilución en agar, que es el de referencia recomendado por las normas NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) para *H. pylori*^{4,22}.

Como medio de cultivo se utilizó agar Iso-Sensitest (Oxoid) suplementado con 10% de sangre de caballo. Como antibiótico control se utilizó claritromicina. Ambos antibióticos fueron disueltos y diluidos según la normativa de la NCCLS. Las placas contenían diluciones dobles de antibióticos que variaban desde 0,125 a 16 µg/ml. Las placas preparadas se mantuvieron a 4 °C y se utilizaron en el estudio en un plazo no mayor a 2 semanas. Como cepas controles se utilizaron *Staphylococcus aureus* y 2 cepas de *Streptococcus pneumoniae*, una sensible y otra resistente a claritromicina. Como control del proceso, se sembraron placas sin antibióticos, antes y al final del mismo, y al cambiar de antibiótico.

Se preparó un inóculo de 10⁹ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml, que corresponde a un 3 McFarland para las cepas de *H. pylori*, y otro de 10⁷ UFC/ml, que corresponde a un 0,5 McFarland para las bacterias controles. El volumen inoculado con el replicador de Steers fue de 1 µl (10⁶ UFC/gota) para *H. pylori*, y de 10⁴ UFC/gota para los controles. Como control del inóculo se realizaron diluciones seriadas que permitían contar entre 10 y 100 colonias. Las placas sembradas se incubaron en atmósfera microaerófila (5% O₂, 5% CO₂, 90% N₂) a 37 °C durante 4 días cuando se realizó la primera lectura y luego se volvieron a incubar hasta completar la semana, momento en que se realizó la segunda lectura.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó como la concentración de antibiótico más baja que inhibió totalmente el crecimiento bacteriano, o a la cual se observó una única colonia o un débil halo de crecimiento²³. Las CMI se determinaron por duplicado. El punto de corte para rifaximina no está definido en la normativa de la NCCLS²⁴, por lo que se describe las CMI de las distintas cepas sin establecer el porcentaje de cepas sensibles o resistentes. De acuerdo con las mismas recomendaciones, las cepas de *H. pylori* se consideraron resistentes a la claritromicina cuando su CMI fue superior a 1 µg/ml²⁴. Se determinó el porcentaje de cepas sensibles y resistentes para la claritromicina y los respectivos índices de confianza.

RESULTADOS

Las CMI de rifaximina y de claritromicina tanto para las cepas de *H. pylori* como para las cepas controles a los 4 y 7 días de lectura se muestran en la tabla I. El rango de CMI de claritromicina varió desde 0,125 a 16 µg/ml, independientemente del momento en que se realizó la lectura. Sin embargo, el rango de CMI de la rifaximina varió desde 0,125 a 8 µg/ml. De las 31 cepas de *H. pylori*, 6 (20%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 9-39%) fueron resistentes a la claritromicina. Todas las cepas resistentes a dicho antibiótico inhibieron su crecimiento a una concentración de rifaximina igual o inferior a 4 µg/ml. El 50% de dichas cepas resistentes al antibiótico control poseen una CMI de rifaximina igual o inferior a 1 µg/ml. Todas las cepas controles, incluso la resistente a la claritromicina, tuvieron una CMI de rifaximina ≤ 0,125 µg/ml. En la tabla II se muestra la distribución del número de cepas de acuerdo a su CMI para cada antibiótico y para cada día de lectura. Veinticuatro de las 31 cepas de *H. pylori* tuvieron una CMI de claritromicina igual o inferior a 0,125 µg/ml. La CMI de claritromicina para cada cepa mostró poca variación, independientemente del momento de la lectura. Sin embargo, cuando se trataba de la rifaximina, la lectura varió ligeramente en función de si se leía a los 4 o a los 7 días. Es de destacar que ninguna cepa de *H. pylori* creció a una concentración de 16 µg/ml de rifaximina.

Los resultados del estudio para los 2 antibióticos en función de la CMI₅₀ y la CMI₉₀ a los 4 y 7 días de lectura aparecen en la tabla III. Si bien la CMI₅₀ de rifaximina fue superior a la de claritromicina, la CMI₉₀ de rifaximina fue inferior, en comparación con las obtenidas para la claritromicina, que fueron 2 y 4 veces superiores a los 4 y 7 días de lectura, respectivamente.

DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances realizados en el conocimiento de la infección por *H. pylori*, el arsenal terapéutico de que disponemos es todavía limitado. Los antibióticos con utilidad bien establecida para la infección son la claritromicina, la amoxicilina, la tetraciclina y los imidazoles, que habitualmente se asocian con una sal de bismuto y/o un inhibidor de la bomba de protones²⁵. Otros antibióticos de demostrada eficacia, como la furazolidona, no están disponibles en nuestro medio. Recientemente, estudios piloto han mostrado resultados prometedores con moxifloxacino^{26,27}, con levofloxacino^{10,28,29} o con rifabutina⁹⁻¹³.

La rifaximina es un antibiótico no absorbible derivado de la rifamicina que alcanza altas concentraciones intraluminares, minimizando la tasa de efectos secundarios^{14,30}.

El porcentaje de cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina encontrado en el estudio es alto (20%), pero similar a los porcentajes de resistencia para este antibiótico comunicados en otros estudios^{4,31}. La resistencia varía de año en año y tiende a aumentar; así, algunos estudios encontraron un aumento de la resistencia que pasó del 14 al 28% en 4 años³².

Respecto de los valores de CMI₅₀ de rifaximina –que oscilaron entre 4 y 8 µg/ml–, se corresponden con los obtenidos en los estudios previos que evaluaron la susceptibilidad de *H. pylori* a dicho antibiótico¹⁷⁻¹⁹. En el caso de la rifaximina no se dispone de estudios de correlación clínica que establezcan un punto de corte estándar para definir si una cepa es sensible o resistente al antibiótico²⁴. La distribución de las CMI de rifaximina presenta un patrón distinto al de la claritromicina. En este último caso no se observan valores intermedios de CMI. Se delimita, por tanto, claramente qué cepas son sensibles a la claritromicina y qué cepas son resistentes. Por el contrario, la rifaximina muestra un gradiente de CMI, siendo el mayor valor de CMI obtenido para la rifaximina de 8 µg/ml, sin que ninguna cepa alcance los 16 µg/ml. Este antibiótico se absorbe menos de un 0,01% de las dosis orales³³, y la concentración intraluminal de rifaximina es muy elevada. Como consecuencia, la concentración de dicho antibiótico en heces tras la administración de tabletas de 400 mg cada 12 h durante 3 días consecutivos fue superior a los 4.000 µg/g¹⁵. Dichas concentraciones son claramente superiores a las CMI₉₀ descritas en nuestro estudio. Por ello es probable que la mayoría de las cepas de *H. pylori* se comporten como sensibles *in vivo*.

En el caso de las cepas resistentes a la claritromicina, la mitad no creció a 4 µg/ml de rifaximina y la otra mitad ni siquiera a 1 µg/ml, lo cual sugiere que la rifaximina podría ser efectiva para el tratamiento de pacientes infectados por di-

TABLA I. Relación de las CMI de rifaximina y claritromicina para las cepas evaluadas a los 4 y 7 días de incubación

CMI (µg/ml)	Claritromicina		Rifaximina	
	4ª	7ª	4ª	7ª
Cepas				
<i>S. aureus</i>	1	1	0,125	0,125
Neumococo sensible	0,125	0,125	0,125	0,125
Neumococo resistente	> 16	> 16	0,125	0,125
JFIO2	0,125	0,125	4	4
CRM06	0,125	0,125	0,125	0,125
RBB07	0,125	0,125	0,125	0,125
JMA08	0,125	0,125	1	1
AMB09	0,125	0,125	1	1
JCM12	0,125	0,125	0,125	0,250
AAPI3	0,125	0,125	0,125	0,125
MGO15	0,125	0,125	1	1
DCS17	8	16	0,125	0,125
MCS20	0,125	0,125	0,250	1
JSM23	0,125	0,125	8	8
CNM27	0,125	0,125	0,125	0,250
RGH28	0,125	0,125	4	4
MGB30	16	16	4	4
JVC31	4	8	4	4
ITB32	0,250	0,250	4	4
MHR33	0,125	0,125	2	2
AGE36	0,125	0,125	0,250	0,250
MCS39	0,125	0,125	2	2
HFP41	0,125	0,125	0,125	0,5
JCC46	0,125	0,125	4	8
103958	0,125	0,125	0,125	0,125
103959	0,125	0,125	0,125	0,125
103960	0,125	0,125	2	2
103961	0,125	0,125	1	1
105311	16	16	4	4
106156	0,125	0,125	0,5	1
106157	0,125	0,125	0,125	0,125
107763	16	16	0,5	1
9815575	0,125	0,125	1	1
9914671	16	16	1	4

^aDías a los que se realizó la lectura.

TABLA II. Distribución del número de cepas de acuerdo a su CMI para cada antibiótico y para cada día de lectura

CMI (µg/ml)	Claritromicina		Rifaximina	
	4ª	7ª	4ª	7ª
0,125	24	24	10	7
0,250	1	1	1	3
0,5	–	–	2	1
1	–	–	6	8
2	–	–	3	3
4	1	–	8	7
8	1	1	1	2
16	4	5	–	–
Total de cepas	31	31	31	31

^aDías a los que se realizó la lectura.

TABLA III. Resultados del estudio para los 2 antibióticos en función de la CMI₅₀ y la CMI₉₀ a los 4 y 7 días de lectura

Antibiótico	Día de lectura	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
Rifaximina	4	1	4
	7	2	4
Claritromicina	4	0,125	8
	7	0,125	16

chas cepas. Estos hallazgos deben interpretarse con extrema precaución. Será necesario confirmar *in vivo* la eficacia de la rifaximina para el tratamiento de pacientes infectados por cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina.

Generalmente se acepta que el tiempo máximo de lectura de CMI no debería exceder los 4 días de incubación³⁴. En el caso del presente estudio se prolongó el tiempo de incubación para descartar que el crecimiento lento de *H. pylori* pudiera generar valores erróneamente bajos de CMI. De las 31 cepas de *H. pylori*, 8 tuvieron una lectura de CMI a los 7 días superior a la realizada a los 4 días. De éstas, 5 tuvieron una CMI superior en una sola dilución –explicable como variabilidad normal de la técnica²⁴–, y sólo 3 tuvieron una CMI superior en 2 diluciones. A pesar de la prolongación del tiempo de incubación, ninguna cepa creció a la concentración máxima testada.

En conclusión, los resultados del presente estudio muestran que la rifaximina presenta una adecuada actividad antibacteriana *in vitro* frente a *H. pylori*, incluyendo las cepas resistentes a la claritromicina. Será necesario confirmar estos datos *in vivo* en posteriores estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc)* 2000;114:185-95.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection –the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- Hunt RH, Small FM, Fallone CA, Sherman PM, Veldhuyzen van Zanten SJ, Thomson AB. Implications of antibiotic resistance in the management of *Helicobacter pylori* infection: Canadian *Helicobacter* Study Group. *Can J Gastroenterol* 2000;14:862-8.
- Cuchi E, Forne M, Quintana S, Lite J, Garau J. Evolución de la sensibilidad de 235 cepas de *Helicobacter pylori* entre 1995-1998 e impacto del tratamiento antibiótico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;20:157-60.
- Qasim A, O'Morain CA. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 1):24-30.
- Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:775-80.
- Vega AE, Alarcón T, Domingo D, Martínez MJ, López-Brea M. Detección de resistencia a claritromicina en aislamientos clínicos de *Helicobacter pylori* de niños y adultos. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16:53-7.
- Alarcón T, Vega AE, Domingo D, Martínez MJ, López-Brea M. Clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* strains isolated from children: prevalence and study of mechanism of resistance by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2003;41:486-99.
- Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-4.
- Wong WM, Gu Q, Lam SK, Fung FM, Lai KC, Hu WH, et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy versus quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:553-60.
- Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:222-5.
- Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Rifabutin-based «rescue therapy» for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:311-6.
- Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication «rescue therapy». *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
- DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, Adachi JA, Mathewson JJ, DuPont MW, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001;33:1807-15.
- Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, Dupont H. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2205-6.
- DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, Palazzini E, DuPont MW, Jiang ZD, et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion* 1998;59:708-14.
- Holton J, Vaira D, Menegatti M, Barbara L. The susceptibility of *Helicobacter pylori* to the rifamycin, rifaximin. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:545-9.
- Megraud F, Bouffant F, Camou JC. *In vitro* activity of rifaximin against *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:184-6.
- Akada JK, Shirai M, Fujii K, Okita K, Nakazawa T. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activities of new rifamycin derivatives, KRM-1648 and KRM-1657. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1072-6.
- De Giorgio R, Stanghellini V, Barbara G, Guerrini S, Ferrieri A, Corinaldesi R. Rifaximin and *Helicobacter pylori* eradication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1997;1:105-10.
- Dell'Anna A, Azzarone P, Ferrieri A. A randomized openly comparative study between rifaximin suspension versus rifaximin pills for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:105-10.
- Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, Andersen LP, Alarcon T, López-Brea M, et al. Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:549-52.
- Sierra JM, Ruiz J, Navia MM, Vargas M, Gasco J, Vila J. *In vitro* activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:643-4.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. MIC Interpretive Standards (µg/mL) for *Helicobacter pylori*. MIC testing. Supplemental Tables. Approved standard M 100-S13 (M7). National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2003.
- Calvet X, Gene E. *Helicobacter pylori* eradication. Triple or quadruple therapy? Long or short treatment? *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:325-9.
- Di Caro S, Ojetti V, Zocco MA, Cremonini F, Bartolozzi F, Candelli M, et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:527-32.
- Xia HH, Yu Wong BC, Talley NJ, Lam SK. Alternative and rescue treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1301-11.
- Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1339-43.
- Di Caro S, Assunta ZM, Cremonini F, Candelli M, Nista EC, Bartolozzi F, et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1309-12.
- Steffen R, Sack DA, Riopel L, Jiang ZD, Sturchler M, Ericsson CD, et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1073-8.
- Alarcón T, Vega AE, Domingo D, Martínez MJ, López-Brea M. Clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* strains isolated from children: prevalence and study of mechanism of resistance by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2003;41:486-99.
- Crone J, Granditsch G, Huber WD, Binder C, Innerhofer A, Amann G, et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: increase of primary clarithromycin resistance, 1997-2000. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:368-71.
- Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;16:51-6.
- Alarcón T, Domingo D, Prieto N, De la Obra P, López-Brea M. Actividad *in vitro* de claritromicina y metronidazol frente a *Helicobacter pylori* en diferentes atmósferas de incubación. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:341-5.