

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen
Volume **22**

Número
Number **2**

Abril- Junio
April-June **2002**

Artículo:

Infecciones nosocomiales por bacterias grampositivas multirresistentes: La actividad de nuevos antimicrobianos

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ **Índice de este número**
- ☞ **Más revistas**
- ☞ **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

- ☞ ***Contents of this number***
- ☞ ***More journals***
- ☞ ***Search***



Medigraphic.com

Infecciones nosocomiales por bacterias grampositivas multirresistentes: La actividad de nuevos antimicrobianos

RAYO MORFÍN OTERO,* JOSÉ DONIS HERNÁNDEZ,* JOSÉ LUIS ARREDONDO,** DIANA SORIANO,**
CARLOS HERMIDA,*** JULIA HEREDIA CERVANTES,*** SERGIO ESPARZA AHUMADA,**** EDUARDO RODRÍGUEZ NORIEGA****

RESUMEN

Antecedentes. La resistencia en bacterias grampositivas es uno de los problemas infecciosos emergentes prioritarios. Esta disminución de la actividad de los antimicrobianos disponibles en la actualidad ha orillado a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Linezolid es un antimicrobiano nuevo miembro de una nueva clase de compuestos: las oxazolidinonas. Linezolid tiene actividad *in vitro* contra estafilococos, estreptococos y *Enterococci*. La actividad incluye a *S. aureus* resistente a meticilina/oxacilina, *S. pneumoniae* resistente a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina.

Objetivo. Demostrar la actividad *in vitro* de linezolid y otros antimicrobianos activos contra bacterias grampositivas.

Material y métodos. Para todos los aislados excepto *Streptococcus sp*, se utilizó la prueba de difusión en disco siguiendo los lineamientos del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. NCCLS document M2-A6 y M100-58 Villanova, PA). Para determinar la susceptibilidad de los *Streptococcus sp* se utilizó la prueba E.

Resultados. Los *S. aureus* (Oxa-S), *S. aureus* (Oxa-R), *Staphylococcus sp* (Oxa-s) y los *Staphylococcus sp* (Oxa-R) fueron susceptibles a linezolid, quinupristina-dalfopristina y vancomicina, algunos *Staphylococcus sp* (Oxa-R) fueron resistentes a teicoplanina (15%) y a clindamicina (54%).

No se aislaron *Enterococci* resistentes a glicopéptidos. La mayoría de los *E. faecalis* fueron resistentes a quinupristina-dalfopristina (89%), el 50% de los *E. faecium* fueron resistentes a ampicilina y la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* fue de 45%.

ABSTRACT

Background. Resistance in Gram-positive pathogens is a worldwide problem. The decrease of activity of available antibiotics has created a need for new antimicrobial agents. Linezolid is a member of the new class of antimicrobials, the oxazolidinones. Linezolid is active *in vitro* against staphylococci, streptococci, and *Enterococci*, including resistant strains such as methicillin-resistant *S. aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, and vancomycin-resistant *Enterococci*.

Objective. To determine the *in vitro* activity of linezolid and other new antimicrobial active against gram-positive cocci.

Material and methods. Two hundred and ninety six Gram-positive cocci isolated from 4 different hospital in México in 2000 were analyzed. The susceptibility tests included a disk diffusion and the E test.

Results. All *S. aureus* (Oxa-S), *S. aureus* (Oxa-R), *Staphylococcus sp* (Oxa-s) and *Staphylococcus sp* (Oxa-R) were susceptible to linezolid, quinupristin-dalfopristin and vancomycin. Some *Staphylococcus sp* (Oxa-R) were resistant to teicoplanin (15%) and to clindamycin (54%).

No vancomycin-resistant *Enterococci* were found. *E. faecalis* was frequently resistant to quinupristin-dalfopristin (89%). 50% of *E. faecium* were resistant to ampicillin. Resistance to penicillin in *S. pneumoniae* was 45%.

Conclusions. Linezolid is a new potential treatment option for resistant gram-positive infections.

* Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara e Infectología, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

** Hospital Español.

*** Instituto Nacional de Perinatología.

**** Hospital de Infectología Centro Médico La Raza, IMSS, México.

Correspondencia: Rayo Morfín Otero. Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara e Infectología, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

Conclusiones. Linezolid es una de las nuevas y mejores opciones para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias grampositivas resistentes.

Palabras clave: infecciones nosocomiales, bacterias microbianas, antimicrobianos.

Key words: nosocomial infections, pathogens, antimicrobials.

Las bacterias grampositivas en especial aquellas que pueden desarrollar multirresistencia como *Staphylococcus aureus*, Estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Streptococcus pneumoniae* son patógenos que frecuentemente producen infecciones severas tanto nosocomiales como comunitarias.¹⁻⁶

En años recientes ha habido un cambio en la microbiología de las bacteremias nosocomiales, ya que en algunos países los patógenos grampositivos predominan hasta por arriba del 60% y los gramnegativos en menos del 30%.^{4,7}

La actividad de los glicopéptidos en contra de bacterias grampositivas nosocomiales se caracteriza en los últimos años por el desarrollo de resistencia en *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.^{2,4}

La terapia de las infecciones producidas por grampositivos multirresistentes es complicada y en ocasiones se requieren el uso de combinaciones de antimicrobianos que incluyen antibióticos como cloramfenicol, tetraciclinas y rifampicina.

Linezolid es un nuevo antibiótico, de una clase diferente, con un mecanismo de acción no compartido con otros antibióticos.^{8,9}

La actividad *in vitro* de este compuesto en modelos animales es buena contra bacterias grampositivas sensibles como multirresistentes.¹⁰⁻¹²

La actividad de linezolid incluye cobertura de aquellas bacterias grampositivas que son resistentes a glicopéptidos como vancomicina y teicoplanina.^{13,14}

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de linezolid permiten que por su biodisponibilidad pueda ser administrado tanto por vía intravenosa como por vía oral con niveles séricos y tisulares similares.¹⁵⁻¹⁷

Otras características de este inhibidor de síntesis proteica, incluyen disminución de factores de virulen-

cia y de adhesión a cuerpos extraños por lo que parece ser prometedor para el manejo de infecciones por grampositivos.¹⁸

A continuación se describe la actividad *in vitro* de linezolid en comparación con otros antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones nosocomiales por grampositivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Aislados. Se analizaron un total de 296 cocos gram positivos aislados clínicos en 4 hospitales en México en el año 2000. Los hospitales que sometieron aislados incluyeron al Instituto Nacional de Perinatología, Hospital Español y el Centro Médico "La Raza" de la ciudad de México; así como del Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco.

Los aislados incluyeron patógenos nosocomiales de infecciones pediátricas (Instituto Nacional de Perinatología), de infecciones en adultos, en un Hospital de atención privada (Hospital Español), de un centro de referencia de infecciones severas (Hospital de Infectología, Centro Médico "La Raza", IMSS) y de un Hospital Universitario de 3º nivel (Hospital Civil de Guadalajara).

Los aislados provenían de infecciones nosocomiales de sangre, líquido cefalorraquídeo, piel y sus estructuras, hueso y articulaciones, intraabdominales y del sistema respiratorio.

Pruebas de susceptibilidad. Para todos los aislados excepto *Streptococcus sp*, se utilizó la prueba de difusión en disco siguiendo los lineamientos del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test. NCCLS document M2-A6 y M100-58 Villanova, PA).

El inóculo tenía una turbidez similar a un MacFarland 0.5, después de preparar se inoculó la superficie de

agar con un hisopo estéril que tenía la suspensión del aislado. A los 15 minutos se colocaron los discos de antibióticos y se incubaron a 35°C. Después de 24 horas de incubación se midieron las zonas de inhibición.

Las bacteria control fue *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Las pruebas de control de calidad se efectuaron semanalmente durante el período del estudio.

Prueba E. Para determinar la susceptibilidad de los *Streptococcus sp* se utilizó la prueba E, que mide concentraciones inhibitorias mínimas por difusión. La tira de la prueba E fue colocada en la superficie del agar 15 minutos después de su inoculación, se incubó durante 24 horas y se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas. La bacteria control fue *Staphylococcus*

Cuadro 1. Bacterias aisladas.

Bacteria	Porcentaje
<i>S. aureus</i> (Oxa – S) (N = 74)	25
<i>E. faecalis</i> (Vanco –S) (N = 54)	18
<i>Staphylococcus</i> sp. (Oxa – R) (N = 48)	16
<i>S. pneumoniae</i> (N = 42)	14
<i>S. aureus</i> (Oxa – R) (N = 31)	10
<i>Staphylococcus</i> (Oxa – S) (N = 21)	7
<i>Streptococcus</i> sp (N = 14)	5
<i>E. faecium</i> (Vanco – S) (N = 12)	4

aureus 29213. Los antibióticos utilizados incluyeron linezolid, quinupristin/dalfopristin, eritromicina, clindamicina, ampicilina, oxacilina, trovafloxacina, cefazolina, ceftriaxona, cefotaxima, vancomicina, teicoplanina, cloramfenicol, doxiciclina y penicilina. Todos los aislados fueron enviados a un centro de referencia para su confirmación (University of Iowa College of Medicine, Medical Microbiology Division).

Bacterias. Las bacterias analizadas incluyeron 74 *S. aureus* sensibles a oxacilina, 31 *S. aureus* resistentes a oxacilina, 21 *Staphylococcus* sp. sensibles a oxacilina, 48 *Staphylococcus* sp. resistentes a oxacilina, 54 *Enterococcus faecalis* sensible a vancomicina, 12 *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina, 42 *Streptococcus pneumoniae* y 14 *Streptococcus* sp.

Puntos de corte. Los puntos de corte para linezolid fueron MIC ≤ 4 mg/L = susceptible > 4 mg/L = resistente y los puntos para difusión en disco fueron en *Staphylococcus* resistente ≥ 21, en *Enterococcus* ≤ 20 y resistente ≥ 23.

RESULTADOS

Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *S. aureus* sensibles a oxacilina 74/296 (25%), *E. faecalis* sensibles a vancomicina 48/296 (18%) y *Staphylococcus* sp (16%) resistentes a oxacilina (cuadro 1).

Los *S. aureus* (Oxa-S), *S. aureus* (Oxa-R), *Staphylococcus* sp (Oxa-s) y los *Staphylococcus* sp (Oxa-R) fueron susceptibles a linezolid, quinupristina-dalfopris-

Cuadro 2. Actividad *in vitro*.

Bacteria	Porcentaje sensibles				
	L	Q-D	V	T	C
<i>S. aureus</i> (Oxa – S) (N = 74)	100	100	100	95	95
<i>S. aureus</i> (Oxa – R) (N = 31)	100	100	100		
	100	26			
<i>Staphylococcus</i> (Oxa – S) (N = 21)	100	100	100	100	95
<i>Staphylococcus</i> sp. (Oxa – R) (N = 48)	100	100	100	85	46

L = Linezolid, Q-D = Quinupristina-Dalfopristina, V = Vancomicina, T = Teicoplanina, C = Clindamicina.

Cuadro 3. Actividad *in vitro*.

Bacteria	Porcentaje sensibles						
	L	Q-D	V	T	To	A	P
<i>E. faecalis</i> (Vanco – S) (N = 54)	100	11	100	100	—	96	—
<i>E. faecium</i> (Vanco – S) (N = 12)	100	100	100	100	—	50	—
<i>S. pneumoniae</i> (N = 42)	100	100	—	—	100	—	55
<i>Streptococcus</i> sp. (N = 14)	100	100	—	—	100	—	93

L = Linezolid, Q-D = Quinupristina-Dalfopristina, V = Vancomicina, T = Teicoplanina, To = Trovafloxacina, A = Ampicilina, P = Penicilina.

Cuadro 4. Resistencia compartida.

Bacteria	Porcentaje sensibles			
	E	Tro	Clo	D
<i>S. aureus</i> (Oxa – R) (N = 31)	8	71	97	97
<i>Staphylococcus</i> sp. (Oxa – R) (N = 48)	17	81	58	69

E = Eritromicina, T = Trovafloxacina, Clo = Cloramfenicol, D = Doxiciclina.

tina y vancomicina, algunos *Staphylococcus* sp (Oxa-R) fueron resistentes a teicoplanina (15%) y a clindamicina (54%) (cuadro 2).

No se aislaron Enterococos resistentes a glicopéptidos. La mayoría de los *E. faecalis* fueron resistentes a quinupristina-dalfopristina (89%), el 50% de los *E. faecium* fueron resistentes a ampicilina y la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* fue de 45% (cuadro 3).

La actividad de las nuevas quinolonas como trovafloxacina contra *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus* sp fue del 100%. Los *S. aureus* (Oxa-R) tenían resistencia compartida con eritromicina (92%), trovafloxacina (29%), con buena actividad de cloramfenicol y doxiciclina (cuadro 4).

Los *Staphylococcus* sp (Oxa-R) tenían resistencia compartida con eritromicina (83%) cloramfenicol (42%) y doxiciclina (31%), con algo de actividad de trovafloxacina (cuadro 4).

DISCUSIÓN

La actividad antimicrobiana de linezolid observada en este estudio es similar a lo reportado en la literatura mundial.

En modelos animales linezolid demostró ser eficaz para el tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus* y *S. epidermidis*.¹¹ En este modelo linezolid fue susceptible en infecciones producidas por *E. faecalis*, *E. faecium* vancomicina resistente, *S. pneumoniae* penicilina y cefalosporina resistentes, así como en infecciones en tejidos blandos producidos por el anaerobio *Bacteroides fragilis*.¹¹

Otras bacterias son susceptibles a la acción de linezolid como *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium spp*, *Moraxella catarrhalis* y *Listeria monocytogenes*.¹²

La actividad de linezolid es similar a la vancomicina cuando se prueban bacterias que son sensibles al glicopéptido más utilizado en la clínica.¹³ *In vitro* existe un efecto antibiótico de 0.8 ± 0.5 h.¹³

Linezolid tiene acción similar contra bacterias gram positivas que adquirieron resistencia a quinolonas como ciprofloxacina cuando se compara con diferentes antibióticos incluyendo quinolonas como clinafloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, sprafloxacina, trovafloxacina y quinupristina-dalfopristina, gentamicina y vancomicina.¹⁴ En este análisis los *S. aureus* resistentes a ciprofloxacina fueron susceptibles a clinafloxacina, moxifloxacina y trovamicina, con linezolid con actividad similar a la vancomicina, sin reportar resistencia compartida entre los antibióticos utilizados.¹⁴

En los últimos años la actividad de nuevos antimicrobianos contra bacterias que rápidamente desarrollan multirresistencia como Enterococos, ha sido motivo de investigación cuidadosa.¹⁹ Los Enterococos en especial aquellos que son resistentes a vancomicina son susceptibles a linezolid.¹⁹ Antes de la introducción de linezolid a la terapéutica de las infecciones, la

diseminación nosocomial de Enterococos resistentes a vancomicina representó un desafío.¹⁹

Linezolid demostró recientemente actividad contra bacterias implicadas en infecciones por mordeduras de animales y de humano.²⁰ En este estudio linezolid fue probado contra 420 aislados que incluían bacterias anaeróbicas y aeróbicas recuperadas después de mordeduras de perros, gatos y humanos. Se incluyeron *Pasteurella spp*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp*, *Peptoestreptococos* y bacteroides. La mayoría de las bacterias fueron inhibidas con concentraciones $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$.²⁰

La actividad de linezolid es similar a la de nuevos antibióticos en fase de experimentación como la daptomicina en su actividad contra bacterias grampositivas multirresistentes incluyendo *S. aureus* resistente a vancomicina.²¹

La actividad de linezolid es buena en *Streptococcus* resistentes a eritromicina, un nuevo problema de resistencia para ciertos países en donde los macrólidos son muy utilizados.²² La actividad de linezolid contra 117 *S. pyogenes*, 101 *S. agalactie* y 53 *S. pneumoniae* tanto eritromicina susceptibles como resistentes fue superior a todos los nuevos macrólidos y azálicos utilizados en esta comparación.²²

Otros microorganismos que pueden ser susceptibles a la acción de linezolid incluyen *Nocardia*.^{23,24} En estos dos estudios linezolid demostró actividad consistente contra todas las especies de *Nocardia* incluyendo *N. brasiliensis*, el agente responsable del micetoma una patología frecuente en México.²⁴

La actividad de linezolid produce efectos adecuados contra Streptococos de los grupos C y G que tienen tolerancia a la vancomicina.²⁵

De interés es la actividad demostrada de linezolid contra una bacteria multirresistente implicada en infecciones nosocomiales graves como lo es *Clostridium difficile*.²⁶ Este patógeno responsable de diarrea nosocomial y de la llamada colitis pseudomembranosa puede ser resistente a dos de los antibióticos más utilizados para su tratamiento como lo son vancomicina y metronidazol. En estos aislados la concentración mínima inhibitoria de linezolid 90% fue de $2 \mu\text{g}/\text{mL}$.²⁶

El linezolid puede ser un antibiótico útil para el tratamiento de infecciones provocadas por *Mycoplasma*

hominis, *Coxiella burnetti*, *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias de crecimiento rápido.²⁷⁻³⁰

La no resistencia a linezolid encontrada en nuestro estudio es similar a lo que encontraron investigadores ingleses en un estudio del año 2000,³¹ así como en el estudio denominado ZAPS (Zyvox Antimicrobial Potency Study) de los Estados Unidos del año 2001,³² y a lo reportado por investigadores españoles en el mismo año 2001.³³

Dentro de los estudios latinoamericanos recientemente publicados, los hallazgos encontrados son similares con una actividad sin resistencias en los grampositivos probados.^{34,35} El espectro de linezolid fue bueno contra *staphylococci* (mediana de diámetro de inhibición entre 29-32 mm), así como también el de vancomicina y quinupristina/dalfopristina. En *enterococci*, no se detectó resistencia a linezolid y el porcentaje de susceptibilidad fue del 100%. Únicamente los aislados de *Enterococcus faecium* susceptibles a vancomicina fueron susceptibles (92.8%) a quinupristina/dalfopristina. Se observaron diferencias importantes en las tendencias de resistencia (van A contra van B) en 22 enterococos resistentes a vancomicina por lo que se recomienda realizar en estos casos pruebas de susceptibilidad locales para poder dirigir la terapia antimicrobiana. Los *Streptococcus pneumoniae* y otras especies fueron muy susceptibles (100.0%) a linezolid, CIM (90) a $0.75 \mu\text{g}/\text{mL}$. El porcentaje de penicilina no-susceptible fue de 27.7% y la resistencia a eritromicina fue de 17.4%. Otros *Streptococci* fueron también completamente susceptibles a linezolid CIM (90), 1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$).³⁵

Nuestro estudio siguió lineamientos establecidos para la interpretación de las pruebas laboratoriales utilizando los puntos de corte demostrados para linezolid cuando se prueba usando reactivos disponibles comercialmente.³⁶

Los resultados obtenidos en cepas aisladas de hospitales mexicanos son un punto de partida para reconocer la utilidad clínica de linezolid en México.

Estudios similares fueron de utilidad en Canadá para el tratamiento de infecciones causadas por *S. pneumoniae* resistente a betalactámicos en ese país con linezolid.^{37,38}

La actividad demostrada contra bacterias grampositivas en Latinoamérica incluyendo México y Brasil, serán de valor para el uso adecuado de este nuevo antibiótico en nuestros países, como lo evidenciaron otros estudios en Canadá, España, Reino Unido y estados Unidos de Norteamérica.^{31-33,35,37,39}

El uso de linezolid tiene que ser apropiado, ya que a pesar de la gran actividad demostrada con casi nula resistencia encontrada en los estudios iniciales, el uso inadecuado de linezolid como lo es para otros antimicrobianos, puede producir resistencia futura en especial en Enterococos.

REFERENCIAS

1. Moellering RC Jr. Problems with antimicrobial resistance in Gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 1998;26:p.1177-8.
2. Chadwick PR, Wooster SL. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2000;40(3):p.211-7.
3. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for Gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2):p.463-74.
4. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2):p.293-319.
5. Paradisi F, Corti G, Messeri D. Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics. *Med Clin North Am* 2001;85(1):p.1-17.
6. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. *Streptococcus pneumoniae* as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 2001;7Suppl4:p.34-42.
7. Edmond MB et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):p.239-44.
8. Moellering RC Jr. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. *Ann Intern Med* 1999;130(2):p.155-7.
9. Zurenko GE et al. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol* 2001;11(5):p.470-6.
10. Slee AM et al. Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: *in vitro* and *in vivo* activities of DuP 105 and DuP 721. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(11):p.1791-7.
11. Ford CW et al. *In vivo* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(6):p.1508-13.
12. Zurenko GE et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(4):p.839-45.
13. Rybak MJ et al. Comparative *in vitro* activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):p.721-4.
14. Jones ME et al. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linozolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(2):p.421-3.
15. Shinabarger DL et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(10):p.2132-6.
16. Swaney SM et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(12):p.3251-5.
17. Gee T et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):p.1843-6.
18. Drago L et al. Effect of linezolid in comparison with that of vancomycin on glycocalix production: *in vitro* study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):p.598-9.
19. Noskin GA et al. *In vitro* activities of linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(8):p.2059-62.
20. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):p.1469-74.
21. Rybak MJ et al. *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against *Staphylococci* and *Enterococci*, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):p.1062-6.
22. Betriu C et al. Comparative *in vitro* activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin, and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):p.1838-41.
23. Brown-Elliott BA et al. *In vitro* activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(4):p.1295-7.
24. Vera-Cabrera L et al. *In vitro* activity of PNU-100766 (linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(12):p.3629-30.
25. Zaoutis T et al. *In vitro* activities of linezolid, meropenem, and quinupristin-dalfopristin against group C and G streptococci, including vancomycin-tolerant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(7):p.1952-4.
26. Pelaez T et al. *In vitro* activity of linezolid against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):p.1617-8.
27. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalfopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(9):p.2604-8.
28. Gikas A et al. *In vitro* susceptibility of *Coxiella burnetii* to linezolid in comparison with its susceptibilities to quinolones, doxycycline, and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(11):p.3276-8.
29. Cynamon MH et al. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):p.1189-91.

30. Wallace RJ Jr. et al. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):p.764-7.
31. Henwood CJ et al. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. The Linezolid Study Group. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(6):p.931-40.
32. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ. Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the Kirby-Bauer disk diffusion method: Report of the Zyvox Antimicrobial Potency Study (ZAPS) in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(1-2):p.59-66.
33. Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E. *In vitro* activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(1):p.77-81.
34. Sader HS, Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity of linezolid against Gram-positive cocci isolated in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2001;5(4):p.171-6.
35. Ballow CH et al. Multicenter Assessment of the Linezolid Spectrum and Activity Using the Disk Diffusion and E test Methods: Report of the Zyvox(R) Antimicrobial Potency Study in Latin America (LA-ZAPS). *Braz J Infect Dis* 2002;6(3):p.100-109.
36. Biedenbach DJ, Jones RN. Disk diffusion test interpretive criteria and quality control recommendations for testing linezolid (U-100766) and eperezolid (U-100592) with commercially prepared reagents. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):p.3198-202.
37. Karowsky JA et al. Determining Linezolid's Baseline *in vitro* Activity in Canada Using Gram-positive Clinical Isolates Collected prior to Its National Release. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):p.1989-92.
38. Low DE et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):p.1295-301.
39. Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(1):p.75-83.

