

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen
Volume **22**

Número
Number **2**

Abril- Junio
April-June **2002**

Artículo:

Las aplicaciones clínicas de la farmacodinámica y farmacocinética de linezolid

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

Las aplicaciones clínicas de la farmacodinámica y farmacocinética de linezolid

RAYO MORFÍN OTERO,* SERGIO ESPARZA AHUMADA,* EDUARDO RODRÍGUEZ NORIEGA*

RESUMEN

Antecedentes. La resistencia en bacterias grampositivas se ha ido incrementando en los últimos años. Las bacterias resistentes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus* patógenos frecuentes en infecciones comunitarias y nosocomiales. El tratamiento de las infecciones por grampositivos resistentes se complica por la resistencia a meticilina/oxacilina en *S. aureus*, a penicilinas en *S. pneumoniae* y a vancomicina en *Enterococos*. **Objetivo.** Revisar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de linezolid. **Fuentes de información.** Búsqueda en Medline de estudios relacionados con la farmacocinética y farmacodinámica de linezolid. **Selección de estudios.** Se revisaron cincuenta estudios. **Resultados.** Linezolid es un nuevo agente antimicrobiano que pertenece a la familia de las oxazolidinonas. Linezolid es un inhibidor de síntesis proteica. Linezolid es activo contra una variedad de bacterias grampositivas sensibles y resistentes. Después de la administración de 600 mg la vida media es de 5.5 horas en la fase de eliminación, las concentraciones máximas promedio en plasma son de 15 a 21 µg/mL. La biodisponibilidad después de su administración oral es del 100%, con un tiempo para concentración máxima por esta vía de administración de 1.0 a 1.5 horas. Linezolid tiene una buena penetración tisular incluyendo piel y sus estructuras y el tejido pulmonar. La dosis usual de linezolid en adultos es de 600 mg cada 12 horas y en pediatría la dosis usual será muy probablemente de 10 mg/kilo cada 8 horas. El éxito terapéutico de linezolid está relacionado directamente con una concentración superior a las concentraciones inhibitorias mínimas, que excedan el 39% del tiempo entre dosis. La absorción rápida después de la administración oral facilitará altas tempranas de pacientes con infecciones severas. **Conclusiones.** Las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y de farmacoeconomía son bases para el uso de linezolid en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas resistente.

Palabras clave: linezolid, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

ABSTRACT

Background. Antimicrobial resistance among Gram-positive organisms is rising. Resistant *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative Staphylococcus*, *Enterococcus*, and *Streptococcus pneumoniae*, are now common pathogens of a variety of nosocomial and community infections. The treatment of Gram-positive infections is complicated due to the frequent resistance of *S. aureus* to methicillin, *S. pneumoniae* to penicillin and the vancomycin resistance of *Enterococcus*. **Purpose.** To review the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of linezolid. **Data sources.** Medline search for studies examining the pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid. **Study selection.** Fifty studies reviewed. **Data synthesis.** Linezolid is a new antibiotic that belongs to the Oxazolidinone class of antimicrobial agents. Linezolid inhibits the initiation of protein synthesis in a variety of bacteria. Linezolid is active against methicillin-resistant *S. aureus*, penicillin-resistant *S. pneumoniae* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* among other Gram-positive pathogens. After the administration of 600 mg of linezolid the half-life at the elimination phase is 5.5 h, the mean maximum concentration of the drug in plasma at steady state ranges from 15 to 21 µg/mL. The oral bioavailability is 100% after oral administration with a time to maximum concentration after an oral dose of 1.0 to 1.5 h. Linezolid has good tissue penetration including skin and lung. The usual linezolid dosage in adults is 600 mg every 12 h, and in children a dosage of 10 mg/kg every 8 h will be probably approved. A value of > 39% for the percentage of time during which the linezolid concentration exceeds the MIC of susceptible bacteria correlates with therapeutic success. The rapidly and extensively absorption after oral dose facilitates the early discharge of patients with severe infections. **Conclusions.** Linezolid pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacoeconomic properties support the use for the treatment of resistant Gram-positive infections.

Key words: linezolid, pharmacodynamics and pharmacokinetics properties.

* 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, Guadalajara, Jal, 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, Guadalajara, Jal, México.

Linezolid es un nuevo antimicrobiano con actividad importante contra bacterias grampositivas tanto sensibles como resistentes a antibióticos previamente utilizados para el tratamiento de infecciones por este tipo de bacterias.^{1,3}

Linezolid es uno de los antibióticos de una nueva familia denominada oxazolidinonas, con un mecanis-

mo de acción nuevo de inhibición de la síntesis proteica bacteriana en un sitio blanco no compartido con otros antimicrobianos, con actividad contra bacterias grampositivas.^{4,5}

Este antibiótico sintético inhibe la formación del complejo de iniciación de síntesis de proteínas al impedir la formación de la unión entre tRNA-ribosoma-mRNA.⁵

La actividad *in vitro* de linezolid incluye bacterias de importancia clínica como *Staphylococcus aureus*, Estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae*, Enterococos y *Streptococcus pyogenes*.⁶⁻¹⁴ Existen diferentes estudios multicéntricos realizados en diferentes países, donde demuestran buena actividad de linezolid en grampositivos susceptibles y multirresistentes.¹⁵⁻¹⁸

De gran interés son las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de linezolid donde destaca la biodisponibilidad después de su administración oral siendo ésta similar a las concentraciones que se obtienen después de su administración intravenosa.^{19,20}

Las estrategias para el control de diseminación de bacterias resistentes, debe ser uno de los retos más importantes en presencia de síndromes infecciosos severos provocados por bacterias multirresistentes. Por otra parte la disponibilidad de un compuesto como linezolid es de gran ayuda para el tratamiento de infecciones graves por grampositivas, principalmente en pacientes que han tenido efectos adversos a otras alternativas terapéuticas.^{2,3,21,24}

Farmacocinética. Despues de la administración oral o intravenosa de 600 mg de linezolid se obtienen concentraciones de 19 µg/mL a la hora y de 6 µg/mL a

las 12 horas. Las dos concentraciones son superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas para impedir el crecimiento de estafilococos, estreptococos y enterococos (figuras 1 y 2). Los niveles después de la administración intravenosa son similares a los que se obtienen con la administración oral (figura 1). En 12 individuos después de una dosis de 375 mg los niveles máximos se obtienen antes de 2 horas y las concentraciones por arriba de 2 µg/mL persisten hasta 12 horas después (figura 1). En la figura 2 se comparan los niveles obtenidos después de la administración de dosis orales de 375, 500 y 625 mg y se comparan con las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) que requieren para su inactivación 3 patógenos como *S. aureus* MIC-90% de 4, Enterococos MIC-90% 2.5 y Estreptococos como *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* con MIC-90% de 2. Las concentraciones después de la administración de una dosis de 625 mg persisten por arriba del MIC más del 80% del tiempo entre dosis. El linezolid se une en un 31% a las proteínas plasmáticas. El 80-85% de la dosis de linezolid se excreta por vía urinaria y el 7-12% por vía gastrointestinal.

Linezolid tiene una distribución adecuada a la mayoría de los órganos y sistemas. Se concentra con niveles aproximados del 50% de los niveles séricos en vejiga, íleo, colon, ganglios linfáticos, músculo, medula ósea, páncreas, bazo, suprarrenales, hígado, corazón, pulmón, timo, tiroides e hipófisis.

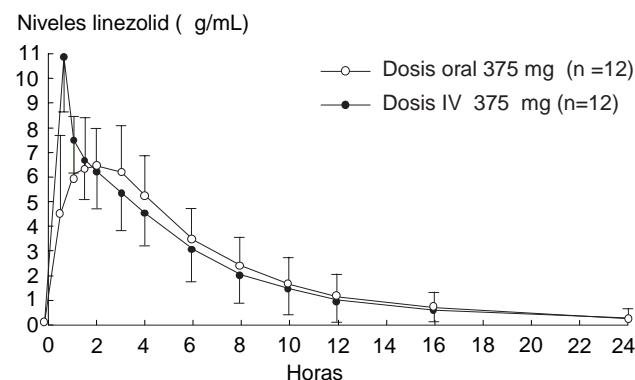


Figura 1. Niveles de linezolid alcanzados cuando hay administración intravenosa en comparación con la administración oral.

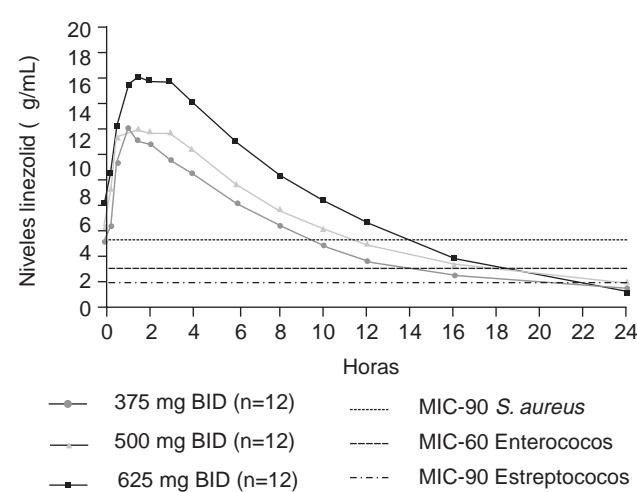


Figura 2. Niveles de linezolid obtenidos en sangre con distintas dosis orales en comparación con la MIC para distintos patógenos.

La penetración de linezolid al llamado líquido inflamatorio después de la administración oral de 600 miligramos fue de 104%. A las 3 horas después de su administración oral se recuperaron 16.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La vida media de eliminación fue de 4.9 y 5.7 horas. Las concentraciones por debajo de la curva de concentración-tiempo fue de 104.3 y 155.3 $\mu\text{g}\text{hora}/\text{mL}$.¹⁹

Farmacocinética en pacientes pediátricos. En niños el linezolid es un medicamento que es bien tolerado y que puede ser útil para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas.²⁵⁻²⁷

En un estudio de farmacocinética, después de una dosis única intravenosa en 58 niños, cuyas edades oscilaban entre 3 meses y 16 años, una dosis de 10 mg/kilo, 2-3 veces por día fue la aceptada para obtener niveles adecuados.²⁸

La vida media de eliminación, depuración total y el volumen de distribución fueron de 3.0, 0.34 litros/hora/kg y de 0.73 litro/kg respectivamente.²⁸

En niños con dosis cada 12 horas, no se obtuvieron niveles superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias para patógenos grampositivos por lo que la dosificación final para el grupo pediátrico será administrar linezolid cada 8 horas.²⁸

Farmacocinética pulmonar. Despues de la administración de linezolid por vía oral en dosis de 600 mg cada 12 horas por 5 dosis en voluntarios normales se

practicaron broncoscopia y lavado broncoalveolar 4, 8, 12, 24 y 48 horas después. Las concentraciones obtenidas en plasma, líquido epitelial y en células alveolares a las 4 horas después de su administración fue de 7.3, 64.3 y 2.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente y de 7.6, 24.3 y 1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en la determinación de las 12 horas.²⁹ La vida media en esos sitios fue de 6.9, 7.0 y 5.7 horas. En este estudio la concentración de linezolid encontrada superior a 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 12 horas fue del 100%. Las concentraciones mínimas inhibitorias por debajo de la curva y la relación entre la concentración máxima y la concentración inhibitoria mínima fueron a las 12 horas de 34.6 3.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente.²⁹

Farmacodinamia. La duración de las concentraciones séricas de linezolid por arriba de la concentración mínima inhibitoria 90%, es el factor que mejor predice efectividad clínica.

La duración de estas concentraciones son del 40-60% entre los intervalos de dosis, por lo que una dosis cada 12 horas de 600 mg produce el efecto farmacodinámico deseado.

Farmacodinamia en infecciones pulmonares. En un modelo experimental de neumonía neumocócica utilizando ratas el linezolid demostró efectos similares que ceftriaxona cuando se compararon estos 2 grupos contra el grupo testigo. La mortalidad acumulada en el grupo testigo fue de 100%, en el grupo tratado con linezolid de 8.3% y en el grupo tratado con ceftriaxona de 0%. La duración de los niveles de linezolid mayor a 39% por arriba de la concentración inhibitoria mínima entre dosis se asoció con mayor éxito terapéutico.³⁰ Estos resultados respaldan la actividad demostrada en el tratamiento de neumonías producidas por Gram positivos en el humano.

En otro estudio experimental en animales con infección pulmonar hematógena causada por *Staphylococcus aureus* vancomicina intermedio y por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), el linezolid demostró eficacia.³¹ La actividad de linezolid se demostró al encontrar una reducción marcada de bacterias en los pulmones de animales infectados inmunocompetentes como inmunosuprimidos. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos en especial el tiempo de las concentraciones de linezolid por arriba de la concentración inhibitoria mínima determinaron éxito terapéutico.³¹

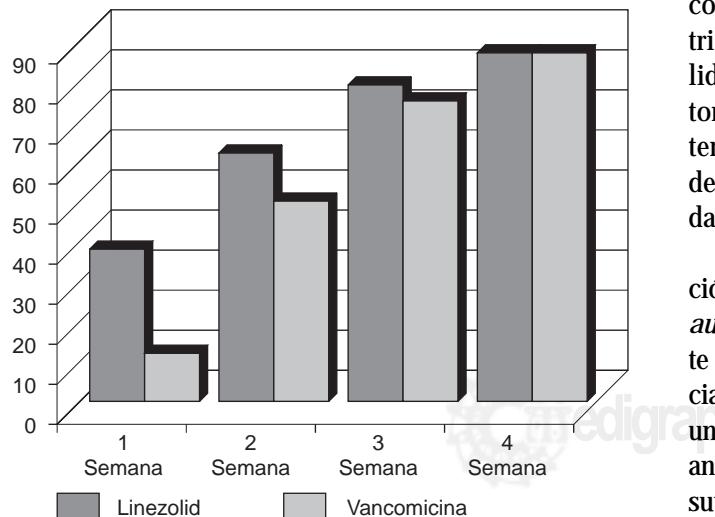


Figura 3. Tiempo necesario en semanas para extenar los pacientes que recibieron linezolid comparado con los que recibieron vancomicina.

Farmacodinamia en infecciones del sistema nervioso central. Las meningitis causadas por bacterias grampositivas multirresistentes, así como por enterococos son raras y de difícil manejo antimicrobiano.³² El linezolid fue útil en el tratamiento de estos cuadros clínicos infrecuentes en una serie de reportes de casos en los que además de demostrar su efectividad se comparan con otros tratamientos utilizados.³²⁻³⁴

En un reporte reciente las concentraciones de linezolid en líquido cefalorraquídeo y la relación entre las concentraciones plasmáticas, demostraron concentraciones que se obtienen rápidamente y que son efectivas contra la mayoría de las bacterias grampositivas sensibles o multirresistentes.³⁵ En este estudio en líquido cefalorraquídeo obtenido durante el tratamiento de meningitis posquirúrgicas, las concentraciones de linezolid una hora después de una dosis de 600 mg fueron de 5.5-6.9 µg/mL, con una relación niveles plasmático/LCR de 0.55-0.5. Las concentraciones de linezolid en LCR a las 12 horas fueron de 1.46-3.76 µg/mL. Las concentraciones obtenidas en sangre son similares a lo ya reportado en la literatura: 0.54-5.3 µg/mL a las 12 horas después de su administración y de 11.5-12.4 µg/mL una hora después de la administración de 600 mg.³⁵

En infecciones pediátricas del sistema nervioso central, se logró la curación con linezolid en un paciente con ventriculitis causada por *E. faecium* resistente a vancomicina, después de su administración cada 8 horas.²⁷

Farmacodinamia en otitis media experimental. El tratamiento de otitis media causada por *Streptococcus pneumoniae* multirresistente es problemático. El linezolid tiene actividad contra *S. pneumoniae* sensible y multirresistente a otros antimicrobianos. En un modelo animal el linezolid fue comparado contra amoxicilina en el tratamiento de esta patología, encontrando que a los 5 días después de iniciado el proceso, los animales que recibieron linezolid tuvieron curación bacteriológica con cultivos de oído medio y cultivos de nasofaringe negativos. En comparación todos los animales tratados con amoxicilina continuaron con cultivos positivos en ambos sitios.³⁶ Las concentraciones de linezolid en oído medio fueron de 12.8 µg/mL entre 2-6 horas y de 4.1 µg/mL a 16-17 horas.³⁶

Farmacodinamia en endocarditis. Las endocarditis infecciosas son frecuentemente causadas por bac-

terias grampositivas. En endocarditis tanto en humanos como experimental el linezolid demostró eficacia superior a otros agentes infecciosos.³⁷⁻⁴⁰

Este fármaco ha demostrado su utilidad en endocarditis por *Enterococcus faecium* vancomicina resistente,³⁸ fue superior a vancomicina en el tratamiento de endocarditis experimental por *E. faecium*³⁹ y superior a vancomicina en el tratamiento de endocarditis experimental por SARM.⁴⁰

En el modelo experimental de endocarditis por SARM, la eficacia de linezolid estuvo relacionada con la concentración de la droga. Cuando ésta fue superior a la concentración mínima inhibitoria durante el tiempo entre las dosis, linezolid disminuyó las cantidades de bacterias en las vegetaciones.⁴⁰

Farmacodinamia en osteomielitis. Antes de la realización de estudios experimentales con linezolid en osteomielitis se publicaron casos clínicos donde se obtuvo curación.^{41,42}

Las infecciones óseas tratadas incluyeron osteomielitis vertebral por SARM y *Enterococcus* resistentes a vancomicina, así como *E. faecium*.

En otro reporte infecciones asociadas a prótesis de cadera por SARM fueron tratadas con éxito con linezolid.⁴³

A pesar de estos éxitos terapéuticos, por el momento no existen estudios adecuados de penetración ósea para decidir si esta variante de tratamiento es la más adecuada para el manejo de otros tipos de osteomielitis.

Farmacodinamia en las biocapas bacterianas. Linezolid tiene un efecto similar al de otros inhibidores de síntesis proteica (clindamicina, eritromicina), sobre los factores de colonización de superficies, como catéteres, sondas etc, donde las bacterias pueden desarrollar resistencia más fácil y rápidamente a los antibióticos.

La producción de estos elementos responsables de biocapas se eliminaron por linezolid en un estudio *in vitro* utilizando *S. aureus* sensibles a la meticilina, así como SARM.⁴⁴ El efecto fue superior al testigo y al empleo de vancomicina.

Seguridad. Linezolid es un medicamento bien tolerado con pocas reacciones tóxicas o alérgicas reportadas en todos los estudios clínicos comparativos. En estos estudios linezolid repetidamente causó menos efectos colaterales que el medicamento en comparación. El efecto

hematológico de linezolid después de su administración prolongada (> 2 semanas) es uno de los efectos colaterales que por su naturaleza ha sido más estudiado.⁴⁵⁻⁴⁸

El efecto hematológico más frecuente después de su administración prolongada es el de trombocitopenia. La anemia puede ocurrir menos frecuentemente. Los efectos hematológicos de linezolid son usualmente ligeros, reversibles y siempre asociados a la duración de la terapia.⁴⁵ Se sugiere que estos parámetros hematológicos sean observados en aquellos pacientes que por su infección deban de ser tratados por más de 2 semanas.

Farmacoeconomía. Los costos de la terapia antimicrobiana dentro de los hospitales son superiores a los de la terapia ambulatoria. Así mismo, los costos de la terapia intravenosa son superiores a los de la terapia oral. Cuando un paciente puede ser rápidamente externado, para continuar con terapia oral en su casa con medicamentos que alcanzan niveles similares a los de la administración intravenosa, los pacientes reducen costos, logran una menor morbilidad hospitalaria y mejor calidad de vida, estos conceptos forman la base de la llamada farmacoeconomía.⁴⁹⁻⁵⁰

Se compararon los días que fueron necesarios para externar pacientes después de la administración de terapia IV, seguida por terapia oral con linezolid, con los días que necesitaron los pacientes únicamente tratados con terapia intravenosa de vancomicina para ser externados.

En la primera semana 38% de los pacientes tratados con linezolid, se externaron comparado con 15% de los tratados con vancomicina IV (figura 3). Estas diferencias fueron importantes en los pacientes acumulados a la segunda semana (63% vs 50% respectivamente). En esta comparación se analizaron 469 pacientes incluidos en estudios multicéntricos, al azar de la fase III de investigación clínica de linezolid. Los pacientes tenían infección con *S. aureus* resistente a meticilina. Los días promedio hospital para el grupo linezolid fueron de 5 y para el grupo tratado con vancomicina fueron 8 ($p = 0.05$).

El uso de una terapia secuencial de cambio rápido de vía intravenosa a vía oral, con un medicamento como linezolid, representa una disminución del 70-90% de los costos totales del tratamiento de una infección grave.⁵⁰

Esta reducción de costos son importantes para todos los países y representan una opción crucial para países como el nuestro con recursos económicos limitados.

REFERENCIAS

1. Moellering RC Jr. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. *Ann Intern Med* 1999;130(2):155-7.
2. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):146-51.
3. Plouffe JF. Emerging therapies for serious Gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):S144-9.
4. Shinabarger DL, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(10):2132-6.
5. Swaney SM, et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(12):3251-5.
6. 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):1791-7.
7. 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):1508-13.
8. Zurenko GE, et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(4):839-45.
9. 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):2059-62.
10. 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):421-3.
11. 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):1062-6.
12. 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):1838-41.
13. Betriu C, et al. Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin-intermediate coagulase-negative *Staphylococci*. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(6):911-3.
14. 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):1952-4.
15. Herwood 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):931-40.
16. 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 (Z4PS) in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(1-2):59-66.

17. Cercenado E, García-Garrote F, Bouza E. *In vitro* activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(1):77-81.
18. Ballow CH, et al. Multicenter Assessment of the Linezolid Spectrum and Activity Using the Disk Diffusion and Etest Methods: Report of the Zyvox (R) Antimicrobial Potency Study in Latin America (LA-Z4PS). *Braz J Infect Dis*, 2002;6(3):100-109.
19. Gee T, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1843-6.
20. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* 2001;61(4): 525-51.
21. Kaye KS, Fairinow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2): 293-319.
22. Chadwick PR, Wooster SL. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2000;40(3):211-7.
23. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2):463-74.
24. Paradisi F, Corti G, Messeri D. Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics. *Med Clin North Am* 2001;85(1):1-17.
25. Kaplan SL. Use of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;1(9):870-2.
26. Kaplan SL, et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(5): 488-94.
27. Graham PL, Ampofo K, Saiman L. Linezolid treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(8):798-800.
28. Kearns GL, et al. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1178-84.
29. Conte JE Jr, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1475-80.
30. Gentry-Nielsen MJ, Olsen KM, Preheim LC. Pharmacodynamic activity and efficacy of linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5): 1345-51.
31. Yanagihara K, et al. Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3288-91.
32. Zeana C, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):477-82.
33. Hachem R, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* meningitis with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(6):432-4.
34. Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001;33(5):375-9.
35. Villani P, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):936-7.
36. Pelton SI, et al. Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(3):654-7.
37. McNeil SA, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia with linezolid after failure of treatment with synergic (quinupristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis* 2000;30(2):403-4.
38. Babcock HM, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1373-5.
39. Patel R, et al. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(2):621-3.
40. Dailey CF, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(8): 2304-8.
41. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremias. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):208-9.
42. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2002;34(10):1412-4.
43. Bassetti M, et al. Linezolid treatment of prosthetic hip infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Infect* 2001;43(2):148-9.
44. Drago L, et al. Effect of linezolid in comparison with that of vancomycin on glycocalyx production: *in vitro* study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):598-9.
45. Gerson SL, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2723-6.
46. Attassi K, et al. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):695-8.
47. Kuter DJ, Tillotson GS. Hematologic effects of antimicrobials: focus on the oxazolidinone linezolid. *Pharmacotherapy* 2001;21(8):1010-3.
48. Lawyer MC, Lawyer EZ. Linezolid and reversible myelosuppression. *Jama* 2001;286(16):1974.
49. Li Z, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001;21(3):263-74.
50. Li JZ, et al. Approaches to analysis of length of hospital stay related to antibiotic therapy in a randomized clinical trial: linezolid versus vancomycin for treatment of known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections. *Pharmacotherapy* 2002;22(2 Pt 2):45S-54S.