

ARTÍCULO ORIGINAL

Dr. José de Jesús Coria
Lorenzo¹
Dra. Tania Gadea Álvarez²
Dr. Demóstenes Gómez
Barreto³

1. **Pediatra Infectólogo** adscrito al Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. **Pediatra Infectóloga** egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Jefe de Infecciones nosocomiales.
3. **Jefe del Laboratorio de Bacteriología Intestinal** del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

SOLICITUD DE SOBRETITROS:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo,
Departamento de Infectología,
Hospital Infantil de México
Federico Gómez,

Dr. Márquez #162, Col Doctores,
Delegación Cuahutémoc, México,
D.F. C.P. 06720.

e-mail: jjcoril@yahoo.com

Eficacia y seguridad de Linezolid IV / VO vs. Vancomicina IV en el tratamiento de infecciones por cocos Gram-positivos en niños.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por Gram-positivos son causa común de enfermedades nosocomiales y comunitarias. Linezolid ha demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* contra estos patógenos. **Objetivo.** Evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Linezolid IV y su cambio a VO, comparando a Vancomicina IV, en el tratamiento de infecciones por cocos Gram-positivos en niños.

Material y Métodos. De Octubre a Diciembre del 2001 se realizó un ensayo clínico, aleatorio, abierto, comparativo, en 16 niños de 3 meses a 11 años de edad, hospitalizados con sospecha o confirmación de infección por bacterias Gram-positivas. Hubo dos grupos: los que recibieron Linezolid IV / VO y los que recibieron Vancomicina IV. La duración del tratamiento fue de 10 – 14 días con seguimiento hasta 49 días. Se tomaron muestras de: BHC, QS, PFH y cultivos de áreas basales afectadas en los días 3, 10, y al final del tratamiento, así como en los días 12 y 28 posteriores a la última dosis. **Resultados.** Se estudió a 16 pacientes, 8 en cada grupo. Los diagnósticos fueron: sepsis, neumonía e infección de piel y tejidos blandos. Se aisló *Staphylococcus coagulasa negativa* (18.8%) además de otros Gram-positivos resistentes (12.6%). La tasa de respuesta clínica al tratamiento en cada grupo fue similar ($p=1.00$). La erradicación microbiológica fue 100% para Linezolid y 75% para Vancomicina, $p=1.00$. En los pacientes tratados con Linezolid VO al tercer día, se redujo la estancia hospitalaria a 5 días contra 13 del manejo IV. **Conclusiones.** Linezolid fue tan efectivo clínica y microbiológicamente como Vancomicina en el tratamiento de infecciones bacterianas por Gram-positivos, ofrece mayor seguridad y tolerabilidad con la ventaja de poder emplearse por vía oral, que reduce la estancia hospitalaria.

Palabras clave: Linezolid, Vancomicina, Gram-positivos.

ABSTRACT

Introduction. Gram-Positive bacterial infections are common causes of both nosocomial and community-acquired illnesses. Linezolid has shown *in vitro* and *in vivo* activity against these pathogens.

Objective. To evaluate the efficacy, safety, and acceptance of Linezolid IV and VO, compared with vancomycin IV in suspected or confirmed Gram-positive bacterial infectious in children. **Material and Methods.** From October to December 2001 a randomized, opened, comparative clinical trial was made, in children of 3 months to 11 years of age, hospitalized with suspicion or confirmed infection by Gram-positive bacteria. Two groups were formed: those who received Linezolid IV/VO and those that received Vancomycin IV. Treatment duration was 10 - 14 days with follow up until 49 days. The patients were followed with: CBC, blood chemistry and cultures of the affected areas on admission and 3rd, 10th day, at end of treatment, and then on the 12th or 28th day post last dose.

Results. We analyzed 16 patients, 8 in each group, the diagnoses were: sepsis, pneumonia and skin and soft tissue infection. *Staphylococcus coagulase negative* was isolated in 18.8% of cases. The rate of clinical answer to treatment in each group was similar ($p=1.00$). Microbiological eradication was 100% for Linezolid and 75% for Vancomicina, $p=1.00$. The patients that were changed to Linezolid VO on the third day, showed a reduction in hospital stay of 5 days versus 13 that received only IV treatment. **Conclusions.** Linezolid as effective, both clinic and microbiologically, as vancomycin in the treatment of Gram-positive bacterial infections, it offers a better acceptance, because it has the advantage to be used orally.

Key words. Linezolid, Vancomycin, Gram-positive.

INTRODUCCIÓN.

Durante las últimas dos décadas, las infecciones causadas por microorganismos Gram-positivos se convirtieron en los patógenos prevalecientes en mucha partes del mundo, incluyendo a los Estados Unidos de América.¹ Datos obtenidos a través del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de los CDC (NNIS), revelaron los dramáticos incrementos en los porcentajes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus spp.*² Los patógenos Gram-positivos son la principal causa de neumonía en niños, tanto nosocomial como adquirida en la comunidad, requiriendo ésta última de atención hospitalaria. El *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, representa una creciente preocupación para las formas invasivas donde se incluye a la neumonía comunitaria. La neumonía nosocomial representa únicamente el 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, sin embargo su tasa de mortalidad es muy elevada (8%-20%) en la mayoría de los casos. La incidencia se incrementa en 15% a 20% en pacientes con ventilación mecánica.³⁻⁴ También se observó la prevalencia de infecciones por gram positivos en infecciones complicadas de la piel y anexos, bacteriemias y sepsis asociada. De hecho, los pediatras enfrentan muy seguido este tipo de infecciones de piel y anexos, teniendo a los Gram-positivos incluyendo al *S. aureus* como las causales más frecuentes. Preocupa que estas infecciones en niños sean causadas por *S. aureus* metilino resistente (SARM)⁵⁻⁷. Con frecuencia la bacteriemia y sepsis asociadas a patógenos Gram-positivos se han relacionado al origen primario de la infección, por ejemplo; neumonía, celulitis, abscesos o infecciones por catéter. Hay que considerar que la bacteriemia y la sepsis en niños, también se puede presentar sin un origen identificado. Como tal, se identificó al *S.aureus* como uno de los principales patógenos de infecciones nosocomiales teniendo participación en: sepsis, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos (donde se

incluyen celulitis, infección de herida quirúrgica, abscesos intraabdominales, endocarditis), artritis séptica, infecciones de derivación ventrículo peritoneal (DVP), entre otras.^{1-2,8} En los últimos años se reportaron infecciones por SAMR, tanto de forma nosocomial como de la comunidad incluso en niños sin factores de riesgo identificados.⁹⁻¹⁰ De igual forma, cada día es más frecuente reconocer en edad pediátrica a cepas de *Enterococcus faecalis* y *faecium* resistentes a Vancomicina, y los pacientes con infecciones asociadas a estos microorganismos, pueden tener hasta dos veces más probabilidad de desarrollar bacteriemia y sepsis.¹¹⁻¹²

Las oxazolidinonas demostraron actividad *in vitro* e *in vivo* contra microorganismos gram positivos, incluyendo a aquellos con resistencia a penicilina y otros betalactámicos. Se demostró su utilidad en infecciones causadas por cepas de *E. faecium* resistente a Vancomicina, *S. aureus* metilino sensible y metilino resistente, *S. pneumoniae*, *S pyogenes* y *S. agalactie*. Su mecanismo de acción actúa inhibiendo la síntesis protéica bacteriana. Bloquea el inicio de la translación bacteriana hasta su unión específica a las subunidades ribosomales tanto 30S como 50S, por lo que muestra un lento desarrollo de resistencia cruzada con otros fármacos.¹³⁻¹⁵ La Vancomicina es un glucopéptido empleado en el tratamiento de infecciones serias por patógenos gram positivos β -lactamasa resistentes, tratamiento de infecciones por patógenos Gram-positivos en pacientes con serios problemas de alergia a antibióticos β -lactámicos, colitis por antibióticos (*Clostridium difficile*) cuando falla el manejo con metronidazol y si el cuadro es grave y potencialmente fatal y en infecciones por *S. aureus* o *S. epidermidis* metilino resistente.¹⁶

Por todo lo anterior, se realizó este estudio para evaluar la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad de Linezolid administrado por vía intravenosa (IV) con cambio a VO y comparándolo con Vancomicina IV, en el tratamiento de infecciones en niños, que se sospecha o confirma que son causadas por cocos Gram-positivos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se analizó a pacientes que ingresaron en forma consecutiva durante Octubre a Diciembre del 2001, que cumplieran con los criterios de inclusión tales como: Sexo indistinto, de 3 meses a 11 años de edad, autorización de los padres y del comité de ética del hospital, tener expectativa de sobrevida con la terapéutica empleada y tener sospecha de infección (signos y síntomas clínicos de infección activa, y datos indirectos de infección por laboratorio), o la confirmación (por cultivo o tinción de gram para bacterias gram positivas) a nivel de piel y tejidos blandos, de vías aéreas superiores e inferiores (neumonía), sepsis o bacteriemia, y que no estuvieran en otro protocolo de investigación. Se excluyeron a aquellos con más de 24 horas de tratamiento antibiótico potencialmente efectivo durante las últimas 48 horas previas al ingreso a este estudio, con afecciones pulmonares preexistentes, infecciones que requirieran terapia sistémica concomitante, infecciones debidas a patógenos gram positivos con resistencia demostrada a los medicamentos empleados, infecciones asociadas a catéter que no pudiera removerse, pacientes con endocarditis, infecciones musculoesqueléticas y del sistema nervioso central, y si presentaban reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los antibióticos empleados.

Además de las variables de edad, sexo diagnóstico de ingreso, tipo de germen aislado y días de estancia, se analizaron variable de desenlace tales como: *Curado* (resolución de signos y síntomas clínicos al compararse con los datos del registro basal. *Mejorado* (resolución incompleta de signos clínicos al final del tratamiento) y *Falla terapéutica* (persistencia o empeoramiento de signos y síntomas clínicos basales de infección, o desarrollo de nuevos signos y síntomas clínicos de infección).

La distribución de los grupos fue en forma aleatoria a uno de los dos brazos de tratamiento. Se inició éste por vía intravenosa, y en el caso de Linezolid se evaluó el cambio al tercer día de tratamiento vía oral. La dosis empleada de Linezolid tanto IV y VO

fue de 10mg/k/dosis cada 8 horas (dosis máxima de 600 mg) y de Vancomicina fue 15mg/k/dosis cada 8 horas. Para el caso de la vía intravenosa, Linezolid se administró en 30 minutos y Vancomicina en el lapso de 2 horas.

Se tomaron muestras séricas de: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático (PFH), renal y cultivos de las áreas basales afectadas tanto en los días 3, 10, y al final del tratamiento, así como en los días 12 y 28 posteriores a la última dosis, con el objeto de evaluar alguna alteración durante la fase de tratamiento antibiótico.

Manejo. Por último se realizó el análisis descriptivo de las variables demográficas. También se hizo un análisis comparativo de eficacia y seguridad de Linezolid vs. Vancomicina. Las pruebas estadísticas empleadas (X^2 y prueba exacta de Fisher) se realizaron a dos colas y una $p = < 0.05$ que se consideró estadísticamente significativa. Se calcularon las tasas de respuesta clínica al tratamiento, considerando en estas la normalización de temperatura corporal, la normalización leucocitaria, curación de las lesiones de piel y anexos y la mejoría clínica y radiológica de neumonía. Se calcularon también las tasas de erradicación microbiológica. Se evaluó estadísticamente el resultado de eventos adversos y alteraciones de laboratorio con las pruebas antes mencionadas. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo con un IC del 95%.

RESULTADOS.

Ingresaron al estudio un total de 16 pacientes, nueve niñas (56.3%) y siete niños (43.7%), con una mediana de edad de 49 meses (4.08 años) y un límite de tres meses a once años. Ocho de ellos se asignaron al grupo de Linezolid y los otros ocho al grupo de Vancomicina. Los diagnósticos de base a los pacientes ingresados fueron: seis previamente sanos, cuatro con alteraciones del aparato digestivo, tres con afección neurológica y tres más con padecimientos

quirúrgicos. El diagnóstico infectológico por el que principalmente ingresaron fue sepsis asociada a catéter en cuatro pacientes, seguida de celulitis, neumonía e infección de herida quirúrgica y dos pacientes con absceso retrofaríngeo. El límite en cuanto a días de estancia fue de 4 a 17 días. La duración del tratamiento para las infecciones específicas fue de 10-14 días con promedio de administración IV de 10-14 días y por vía oral de 4-7 días (Tabla 1).

Del total de pacientes, se aisló con mayor frecuencia (de hemocultivo central y punta de catéter) *Staphylococcus coagulasa negativa* (18.8%), seguido de *Streptococcus pyogenes* (de punción aspira-

ción de celulitis) (6.3%), *Streptococcus pneumoniae* (Hemocultivo periférico) resistente a la oxacilina (6.3%), *Enterococcus sp* (de punta de catéter) (6.3%) y *Staphylococcus aureus* (de punción aspiración de celulitis) resistente a la meticilina (6.3%) con un caso para cada uno. En nueve pacientes (56.3%) no se aisló ningún agente infeccioso.

La proporción en cuanto a gérmenes aislados por grupos de tratamiento se muestran en la tabla 2. Todos los aislamientos fueron susceptibles a Vancomicina. Al momento de realizar el estudio no se contaba con discos de kirby-Bauer para Linezolid, por lo que éste basó en la respuesta terapéutica.

Tabla 1. Características generales de los niños estudiados

Variables	Total de pacientes y porcentaje	Tratamiento con linezolid n=8	Tratamiento con Vancomicina n=8
Sexo			
Femenino	9 (56.3%)	4 (44.4%)	5 (55.5%)
Masculino	7 (43.7%)	4 (57.1%)	3 (42.8%)
Edad			
Mediana	49 meses	57 meses	43 meses
Rango mínimo	3 meses	6 meses	3 meses
Rango máximo	11 años	7.5 años	11 años
Diagnóstico de base			
Sano	6 (37.5%)	2 (25%)	4 (50%)
Paciente quirúrgico	4 (25%)	2 (25%)	2 (25%)
Paciente neurológico	3 (18.8%)	2 (25%)	1 (12.5 %)
Paciente con afección de aparato digestivo	3 (18.8%)	2 (25%)	1 (12.5%)
Diagnóstico infeccioso			
Sepsis Asociada a catéter	4 (25%)	2 (25%)	2 (25%)
Neumonía	4 (25%)	3 (37.5%)	1 (12.5 %)
Celulitis	4 (25%)	1 (12.5 %)	3 (37.5%)
Infección de herida quirúrgica	2 (12.5 %)	1 (12.5 %)	1 (12.5 %)
Absceso retrofaríngeo	2(12.5 %)	1 (12.5 %)	1 (12.5 %)
Días de estancia hospitalaria			
Rango	4-17	4-12	10-17
Promedio IV	8/8 = 14 días	5/8 = 10 días	10-14 días
Promedio VO	3/8 = 7 días	3/8 = 7 días	- - -

Se evaluó la eficacia terapéutica del tratamiento recibido en todos los pacientes, considerándose curados al final del tratamiento a 13 pacientes (81.3%)

(Siete manejados con Vancomicina y seis con Linezolid), con una $p = 1.00$; con sólo dos pacientes mejorados, uno para cada grupo de tratamiento; y solamente una falla terapéutica en el grupo de Linezolid, sin embargo durante su seguimiento hospitalario presentó un evento de sobreinfección por un bacilo Gram negativo nosocomial multirresistente (*Klebsiella pneumoniae*). Este paciente recibió 10 días de tratamiento intravenoso con Linezolid demostrando erradicación del coco Gram-positivo aislado (*Streptococcus pyogenes*), (Tabla 3). Tres de los pacientes (37.5%) del grupo de Linezolid con infecciones de piel y anexos pudieron ser egresados a

su domicilio después del tercer día de tratamiento intravenoso para continuar su manejo por vía oral y completar 10 días con el fármaco.

Se calculó la tasa de respuesta clínica al tratamiento de acuerdo a normalización de temperatura corporal, siendo 62.5% en cada grupo; normalización leucocitaria, 75% para el grupo de Linezolid y 62.5% para el de Vancomicina, con una $p = 1.00$; en el caso de infecciones de piel y anexos, mejoría de las lesiones al final del tratamiento, 75% para ambos grupos. En el caso de neumonía, se obtuvo en ambos grupos una tasa de respuesta clínica y radiológica del 100% al final del tratamiento. No hubo diferencia significativa en cuanto a la evolución de signos vitales y signos y síntomas en el transcurso del estudio. En cuanto a la tasa de erra-

Tabla 2. Germen es aislados por grupos de tratamiento

GERMEN	TRATAMIENTO CON LINEZOLID n=3	TRATAMIENTO CON VANCOMICINA n=4	TOTAL PACIENTES n=7
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	1 (33.3 %)	2 (50%)	3 (42.8%)
<i>Staphylococcus aureus</i> metililino resistente	0	1 (25%)	1 (14.2 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (25%)	0	1 (14.2 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a oxacilina	0	1 (25%)	1 (14.2 %)
<i>Enterococcus sp</i>	1 (25%)	0	1 (14.2 %)

Tabla 3. Porcentaje de eficacia terapeutica en los niños estudiados

DESENLACE	TRATAMIENTO CON LINEZOLID n=8	TRATAMIENTO CON VANCOMICINA n=8	TOTAL PACIENTES n=16
CURADO	6 (75%)	7 (87.5%)	13 (81.3%)
MEJORADO	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
FALLA TERAPEUTICA	1 (12.5%) *	0	1 (6.3%)

* Se consideró falla terapéutica por mala evolución debida a sobre infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae*. Pero se logro erradicar el coco gram positivo.

dicación microbiológica, se evaluaron únicamente los pacientes con germen aislado, encontrando una tasa del 100% en los tratados con Linezolid y del 75% en los que recibieron Vancomicina.

Se analizaron los parámetros de seguridad, incluyendo el monitoreo de eventos adversos y los resultados de las pruebas de laboratorio. En 15 pacientes (93.8%) no se presentó ninguna alteración en lo que respecta a glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos, bicarbonato, PFH, amilasa, hierro y transferían. En la evolución basal y seguimiento de éstos parámetros, en un paciente del grupo de Linezolid, se presentó un incremento leve de las bilirrubinas y aminotransferasas, sin embargo éste se encontraba recibiendo NPT (nutrición parenteral total), por lo que no se considero como un evento anormal asociado al fármaco en estudio. La evaluación de seguridad se señala en la tabla 4. Dentro de los eventos adversos reportados, en los pacientes que recibieron Vancomicina están; el síndrome de niño rojo que se asoció a tres pacientes, colitis pseudomembranosa en un paciente, cabe aclarar que este paciente no recibió ningún otro antibiótico, y uno más con dolor

abdominal. De los que recibieron Linezolid; sólo un paciente con dolor abdominal y otro con constipación. Al final de tratamiento y durante el seguimiento no se registraron otros eventos adversos. En la evolución general se encontró que Vancomicina mostró una diferencia estadísticamente significativa con una $p= 0.04$ en cuanto a la producción de eventos adversos comparados con Linezolid.

DISCUSION.

Las oxazolidinonas se han estudiado desde hace un poco más de 30 años, sin embargo Linezolid es el primer fármaco en alcanzar la fase IV de investigación en el tratamiento clínico aprobado por la FDA. Demostró excelente actividad contra bacterias Gram positivas sensibles y resistentes y por su mecanismo de acción único a nivel de la unión específica de las subunidades ribosomales 30S y 50S en estadios tempranos de la replicación bacteriana, evita incluso la resistencia cruzada.^{14,17-18}

Las características generales de ambos grupos de tratamiento fueron muy similares en cuanto al tipo de

Tabla 4. Evaluación de los parámetros de seguridad

PARAMETROS	TOTAL PACIENTES Y PORCENTAJE n=16	TRATAMIENTO CON LINEZOLID n=8	TRATAMIENTO CON VANCOMICINA n=8	P *
Alteración de la Química sanguínea	1	1 **	0	1.00
Alteración en la BH	0	0	0	1.00
Eventos adversos				
Síndrome niño rojo	3 (18.8%)	0	3 (37.5%)	0.04 ***
Dolor abdominal	2 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	
Diarrea	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	
Constipación *	1 (6.3%)	1 (12.5%)	0	
Colitis pseudomembranosa	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	
Choque séptico *	1 (6.3%)	1 (12.5%)	0	
* Atribuidos a eventos ajenos al tratamiento en estudio.				
** Se considero indeterminado a la acción del tratamiento en estudio, ya que recibió NPT concomitantemente.				
*** Evaluación global de eventos adversos.				

infección, la intensidad de la gravedad, los diagnósticos de base, la edad de presentación y las características de gérmenes aislados. A pesar de no ser una muestra grande de pacientes, con estas características señaladas, Linezolid demostró tener una eficacia similar a la de Vancomicina en cuanto a la respuesta clínica y microbiológica, esto último resulta relevante dado que en la mitad de los pacientes, pudo aislarse el agente causal desde la evaluación basal, lo cual concuerda con lo referido en la literatura de que el aislamiento microbiológico de agentes Gram-positivos es < 50%¹⁹⁻²⁰ Y aunque en la otra mitad no se logró aislamiento, los resultados clínicos fueron comparativos y sugieren que la respuesta al tratamiento fue similar en ambos grupos. La tasa de erradicación del agente infeccioso, tanto para Linezolid y Vancomicina fueron equivalentes, independientemente del microorganismo aislado, incluyendo *S. aureus* resistente a metilicina y *S. pneumoniae* resistente a oxacilina, ya que ambos fármacos demostraron una actividad eficaz contra estas bacterias.

Se ha investigado ampliamente acerca de la seguridad y eficacia de Linezolid, sin embargo hay pocas publicaciones en niños, de aquí la importancia de este trabajo y de su comparación con Vancomicina, fármaco cuya actividad esta bastante comprobada hacia patógenos Gram-positivos.²⁰⁻²⁴ Sobre todo porque en el momento actual en el ámbito hospitalario se esta observando un rápido desarrollo de resistencia bacteriana como lo referido por ejemplo de *Enterococcus faecalis* y *faecium* resistentes a Vancomicina o incluso en infecciones comunitarias en las que se ha detectado a SAMR como un agente ya importante.^{7,11,25-27} Y contar con alternativas terapéuticas como es el caso de antibiótico estudiado, en caso de que este tipo de problemas de resistencia rebase el poder de los antibióticos de uso común, representa una ventaja y opción de manejo.

A pesar de las similitudes de ambos fármacos en respuesta global al tratamiento, este estudio Linezolid representó una ventaja sobre Vancomicina, con respecto a la utilización de una presentación vía

oral, que no hay con Vancomicina debido a que su biodisponibilidad por esta ruta es del 3%, y como se muestra en la tabla 1 los pacientes que pudieron ser egresados tempranamente con manejo vía oral con Linezolid, además de una respuesta clínica del 100%, también se redujo la estancia intrahospitalaria a 4 días contra 10-14 del grupo tratado con Vancomicina. Además mostró también ventaja en cuanto a los efectos adversos como lo señala la tabla 4.

En conclusión Linezolid puede ser tan efectivo como Vancomicina, en el tratamiento de infecciones por Gram-positivos, con una mejor seguridad y tolerabilidad.

REFERENCIAS

- 1.- Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29 SA:19-24.
- 2.- Center for Control and Prevention Diseases. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary for October 1986 – April 1998. Issued June 1998: A report from the NNIS System. Hospital Infections Program, National center for Infectious Diseases, U.S. Public Health Services, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia.
- 3.- Bartlett JG, Hospital- Acquired Pneumonia. In: Pine JE (ed). *Management of Respiratory Tract Infections*. Baltimore, MD. Williams & Wilkins. 1997:56-70.
- 4.- Binkhorn RJ. Hospital-Acquired Pneumonia. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB (eds). *Text Book of Pulmonary Disease*. 6th ed, Philadelphia, PA, Lippincott-Raven Publisher.1998:543-60.
- 5.- Tunnessen WW. A survey of Skin Disorders Seen in Pediatric General and Dermatology Clinics. *Pediatric Dermatology*.1984;1:219-22.
- 6.- Tack KL, Keyserling CH, McCarty J, Hedrick JA, et al. Study of Use of Cefnidir versus Cephalexin for treatment of Skin Infections in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;57:739-42.
- 7.- Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT & Braveny I. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Euro J Clin Microb Infect Dis.* 1994;13:50-5.
- 8.- Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, USA. 1995:1754-77.
- 9.- Herol BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-Acquired *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin in Children with no Identified Predisposing Risk. *JAMA*.1998;279:593-98.
- 10.- Dunkle LM, Naqvi SH, McCallum R, Lofgren JP. Eradication of epidemic methicillin-gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care nursery. *Am J Med*.1981;70:455-58.
- 11.- Linden PK, Pascule AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AS & Kusne. Differences in outcome of patients with bacteremia due to vancomycin-resistan *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis*.1996;22:663-70.

- 12.- Newwll KA, Millis JM, Arnow PM, Bruce DE, Woodle ES, Cronin DC, et al. Incidence and outcome of infections by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthoptic liver transplantation. *Transplantation*. 1998;65:439-42.
- 13.- Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, Marotti KR. Oxazolidinone eperzolid binds at the 50S ribosomal subunit and competes with the binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agent Chemother*. 1997;41:2127-31.
- 14.- Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of oxazolidinones-effects of Linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agent Chemother*. 1997;41:2132-36.
- 15.- Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, et al. The oxazolidinone Linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:3251-5.
- 16.- Drori-Zeides T, Raver D, Schelsinger Y, M.Yinnon A. Practical Guidelines for Vancomycin Usage, With Prospective Drug-Utilization Evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(1):45-47.
- 17.- Zureno G, Yagi B, Chaadt R, et al. In vitro activities of U-100592, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:839-45.
- 18.- Fresser L, Rybak M. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy*. 1998;18:456-62.
- 19.- Fagon J, Patrick H, Haa D. Treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia: prospective, randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161:753-62.
- 20.- Kaplan ShL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:677-85.
- 21.- Cammarata S, San Pedro G, Timm J. Comparison of Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Poster 237 of *European Society Microbiology of Infectious Disease*. 2000.
- 22.- Duval S, Seas C, Bruss J, Mc Connell M, Todd. Comparison of Linezolid to oral claritromycin in the treatment of uncomplicated skin infections: results from a multinational phase III trial. *Abstract of the 9th International Congress on Infectious Disease*. 2000:181.
- 23.- Rubinstein E, Cammarata K, Oliphant T, Wunderrink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of Hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2001;32:402-12.
- 24.- Kaplan ShL, Patterson L, Edwards KM, Azimi PH, Bradley JS, Blumer JL et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:488-94.
- 25.- Montecalvo MA, Shay DK, Patel P, Tacsá L, Maloney SA, Jarvis WR & Wormser GP. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Inter Med*. 1996;156:458-62.
- 26.- Miller D, Urdaneta V, Weltman A, Park S. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Pennsylvania, 2002. *MMWR*. 2002;51:902.
- 27.- Smith TL, Pearson ML, Wicox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 1999;340:493-501.