

Linezolid: una nueva alternativa en infecciones por gram positivos

A. GÓMEZ-GENER, P. SALVADOR, M. BOJ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona

Resumen

Linezolid es un nuevo antibiótico perteneciente a la familia de las oxazolidinonas que ejerce su acción por inhibición de la fase de iniciación de la síntesis proteica. Posee un amplio espectro de actividad frente a microorganismos gram positivos que incluye estafilococos resistentes a meticilina, neumococos resistentes a penicilina y *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* resistentes a vancomicina. Linezolid ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad y nosocomiales, infecciones cutáneas y de tejidos blandos complicadas y no complicadas e infecciones por enterococos resistentes a vancomicina. La dosis recomendada de linezolid es de 600 mg cada 12 horas tanto por vía oral como intravenosa, en general es bien tolerado, siendo los efectos adversos que se observan con más frecuencia los trastornos gastrointestinales.

Palabras clave: Linezolid. Oxazolidinonas. Gram positivos.

Summary

Linezolid is a new antibiotic belonging in the oxazolidinone class that acts by inhibiting the initiation stage of protein synthesis. It has a wide activity spectrum against Gram-positive organisms, including methicillin-resistant staphylococcus strains, penicillin-resistant pneumococcus, and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *E. faecium*. Linezolid has been FDA-approved for the treatment of both nosocomial and community-acquired pneumonia, complicated and uncomplicated skin and soft tissue infection, and infection by vancomycin-resistant pneumococcus. Linezolid recommended dosage is 600 mg every 12 hours, via both the oral and intravenous routes. Overall tolerability is good, whereas gastrointestinal disorders are the most commonly seen adverse effects.

Key words: Linezolid. Oxazolidinones. Gram-positive germs.

Recibido: 15-06-2001

Aceptado: 5-11-2001

Correspondencia: Ana Gómez Gener. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. C/ Sant Joan s/n. 43201 Reus. Tarragona. e-mail: agener@coft.org

INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones por bacterias gram positivas y la aparición de resistencias a estos gérmenes ha ido aumentando en los últimos años y ello ha motivado el desarrollo de nuevas familias de antibióticos (estreptograminas, oxazolidinonas) que puedan ser utilizadas como mejores opciones terapéuticas.

Las oxazolidinonas constituyen un nuevo grupo de antimicrobianos sintéticos que empezaron a desarrollarse en los años 80. Los dos primeros compuestos estudiados (DUP 721 y DUP 105) no pudieron ser evaluados clínicamente debido a los importantes efectos tóxicos que se observaron. Posteriormente aparecieron dos nuevos análogos fluorados, eperezolida (PNU 100592) y linezolid (PNU 100766) de similar actividad *in vitro* que sus predecesores pero con un mejor perfil de seguridad. (Fig.1).

Linezolid es el primer fármaco de la familia de las oxazolidinonas que ha sido desarrollado con aplicación clínica (1).

MATERIAL Y MÉTODO

La base de datos seleccionada como fuente de información para realizar esta revisión ha sido *Medline*. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en el periodo com-

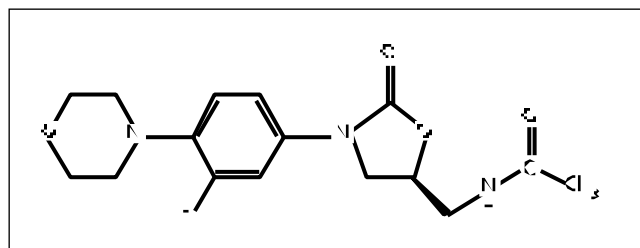


Fig. 1.- Linezolid.

prendido entre 1996 y 2000 utilizando como palabras clave: linezolidina y oxazolidinonas. Se han consultado también los *abstracts* publicados en libros de resúmenes pertenecientes a congresos relacionados con la terapia antiinfecciosa.

MECANISMO DE ACCIÓN

Linezolidina inhibe la síntesis proteica bloqueando el inicio de la traducción. Actúa uniéndose a la subunidad 50s, distorsiona el punto de unión del tRNA^{met} y evita la formación del complejo de iniciación 70s (2,3). Otros antibióticos ejercen su acción bloqueando la síntesis de proteínas y algunos como cloranfenicol, estreptograminas, macrólidos y lincomicina también lo hacen uniéndose a la subunidad 50s, pero linezolidina actúa en una fase más precoz de la síntesis de proteínas bacterianas. Linezolidina posee pues un nuevo mecanismo de acción por lo que difícilmente presentará resistencia cruzada con otros antibióticos (4).

In vitro se ha observado que linezolidina también inhibe la producción de los factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* (alfa-hemolisina, delta-hemolisina y coagulasa) y de *Streptococcus pyogenes* (estreptolisina O y DNAsa) (5).

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

El espectro antibacteriano de linezolidina incluye preferentemente bacterias gram positivas (activo frente a cepas multirresistentes) pero también posee cierta actividad frente a algunos gérmenes anaerobios. Aunque *in vitro* presenta cierta actividad frente a bacterias gram negativas, ésta no ha podido ser clínicamente demostrada.

Linezolidina posee actividad bacteriostática frente a la mayoría de gérmenes sensibles y actividad bactericida frente a algunas cepas de neumococos, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* (6,7).

Actividad frente a bacterias gram positivas

—*Staphylococcus spp: in vitro* linezolidina presenta una buena actividad frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* incluyendo cepas sensibles y resistentes a la meticilina, dicha actividad es comparable a la que presentan vancomicina y quinupristina/dalfopristina (8,9).

Es activo también frente a cepas de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (10,11).

La sensibilidad de linezolidina en dichas bacterias no se ve afectada por la resistencia a otros antibióticos (ciprofloxacino, meticilina o penicilina) (12).

—*Streptococcus pneumoniae*: linezolidina es activo frente a cepas sensibles, cepas de sensibilidad intermedia y cepas resistentes a penicilina. Ha demostrado también

actividad frente a cepas resistentes a ceftriaxona, clindamicina, eritromicina y tetraciclina (13-15).

—*Enterococcus spp: in vitro* linezolidina es activo frente a *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* sensibles o resistentes a vancomicina a diferencia de la asociación quinupristina/dalfopristina que no es activa frente a *Enterococcus faecalis* (8-10,16).

Linezolidina es activo también frente a otros gérmenes Gram positivos como cepas multirresistentes de *Nocardia*, *Streptococcus pyogenes*, especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Rodococcus*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis* (6,17).

Actividad frente a bacterias gram negativas

Aunque *in vitro* linezolidina es activo frente a diferentes gérmenes gram negativos (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis* y especies de *Legionella*), *in vivo* su utilidad clínica no ha podido ser claramente demostrada (6,7,18).

Actividad frente a anaerobios

Frente bacterias anaerobias linezolidina ha demostrado actividad frente a diferentes especies de *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella* y frente a *Fusobacterium nucleatum* (6,7,19).

EFFECTO POSTANTIBIÓTICO

In vitro se ha observado que linezolidina posee un efecto postantibiótico de 0,6 horas en *S. aureus* resistente a meticilina, de 1,1 horas en *S. epidermidis* sensible a meticilina y de 1,4 horas en *E. faecium* resistente a vancomicina (8,15,20).

In vivo se observó que dosis de 20 y 80 mg/kg producen un efecto postantibiótico de 3,6 y 3,8 horas en neumococos sensibles a penicilina y de 3,9 y 3,7 horas en *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina respectivamente (21).

RESISTENCIAS

Linezolidina presenta un mecanismo de acción único y diferente al resto de antibióticos ya existentes, lo que disminuye las posibilidades de aparición de resistencias. Linezolidina tiene un bajo poder de generación de resistencias *in vitro* frente a gérmenes gram positivos y no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos inhibidores de la síntesis proteica como cloranfenicol, macrólidos, estreptograminas (4,22). Sin embargo en el programa de uso compasivo aparecieron 2 casos de resistencia a linezolidina (15).

FARMACOCINÉTICA

Linezolida es absorbida rápida y totalmente después de su administración oral alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en 1-2 horas (T_{máx}). La biodisponibilidad de linezolida es del 103%. La presencia de alimentos disminuye la C_{máx} en un 23% pero el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC), el T_{máx} y la biodisponibilidad no se ven modificados. Tras la administración oral de dosis de 375mg, 500 mg y 625mg cada doce horas y una vez alcanzado el estado de equilibrio se obtienen valores de C_{máx} de 13, 15 y 18 mg/l respectivamente y valores de C_{mín} superiores a la CIM90 (4 mg/l) para gérmenes sensibles (23). Tras la administración endovenosa de 500 y 625 de la misma pauta posológica se obtuvieron valores similares de C_{mín}. El tiempo sobre la CMI (tiempo del intervalo entre dosis en que la concentración del fármaco se encuentra sobre la CMI) fue de 9-10 horas del intervalo posológico de 12 horas (24).

Su unión a proteínas plasmáticas es del 31% y su volumen de distribución de 50l.

Linezolida es metabolizada por oxidación no enzimática y parece ser que el citocromo P-450 (CYP) no está implicado en dicho proceso.

Linezolida posee una semivida de eliminación de aproximadamente unas 5 horas y su aclaramiento plasmático total es de 120 ml/min (70 ml/min no renal y 50 ml/min renal). Un 85% del fármaco se excreta por orina (un 35% forma intacta y el 50% restante en forma de dos metabolitos no activos) y un 7-12% en heces (23, 24).

Las propiedades farmacocinéticas de linezolida tras la administración por vía oral no se ven influenciadas por la edad, no siendo necesario el ajuste de dosis en ancianos (25). No es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leve o moderada aunque los datos son limitados. En pacientes en hemodiálisis debe administrarse una dosis tras la hemodiálisis (26,27).

EFFECTOS ADVERSOS

Linezolida suele ser bien tolerado tras su administración por vía oral o por vía endovenosa.

Los efectos adversos más frecuentes observados han sido fundamentalmente alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), alteraciones del color de la lengua y del gusto, cefalea, reacciones cutáneas o elevación de los enzimas hepáticos (23,24,28,29).

Ha sido descrito también algún caso de trombocitopenia relacionada con el uso de linezolida, por ello se recomienda controlar el recuento plaquetario en aquellos enfermos con riesgo de sangrado, trombocitopenia de base, tratamiento con otros fármacos que puedan reducir el número de plaquetas o en aquellos pacientes en los que el tratamiento con linezolida se prolongue más de 2 semanas (29-31).

INTERACCIONES

Estudios *in vitro* demostraron que linezolida es un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la monoaminooxidasa por ello se recomienda evitar tomar grandes cantidades de tiramina debido al riesgo de producirse hipertensión (28).

Se debe tener precaución con el uso simultáneo de simpaticomiméticos como pseudoefedrina, fenilpropanolamina, epinefrina y dopamina debido a una potencial interacción farmacológica que produciría un incremento del efecto vasopresor.

También debe tenerse precaución con el uso simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina debido a la posible aparición de un síndrome serotoninérgico caracterizado por hiperpirexia y disfunción cognitiva (30,31).

USO TERAPÉUTICO

Linezolida ha demostrado su eficacia en diferentes estudios abiertos y estudios comparativos con otros antibióticos. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas de la piel y tejidos blandos e infecciones causadas por enterococos resistentes a vancomicina.

Neumonía adquirida en la comunidad

La eficacia de linezolida por vía oral, intravenosa y con dos dosis diferentes ha sido demostrada en un estudio abierto fase II en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad debida fundamentalmente a *Streptococcus pneumoniae* (32). Otro estudio abierto se realizó en pacientes pediátricos a dosis de 10 mg/kg de linezolida cada 12 horas obteniéndose una tasa de curación del 95,3% (15).

En dos estudios aleatorizados y a doble ciego realizados en enfermos con neumonía adquirida en la comunidad ambulatorios y hospitalizados se observó que la eficacia de linezolida 600 mg/12h vía oral o en terapia secuencial, era similar a cefpodoxima 200 mg/12h vía oral en régimen ambulatorio o a ceftriaxona 1g/12h IV seguida de cefpodoxima 200 mg/12h en pacientes hospitalizados. Las tasas de curación clínica fueron de 90% con linezolida y 91% con cefpodoxima en pacientes ambulatorios y de 91% con linezolida y 89% con ceftriaxona/cefepodoxima en pacientes hospitalizados. Sin embargo linezolida demostró una eficacia superior a ceftriaxona/cefepodoxima en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad y bacteriemia asociada por *Streptococcus pneumoniae* con tasas de curación clínica del 93 y 70% respectivamente (33).

Neumonía nosocomial

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego realizado en 396 pacientes con neumonía nosocomial se comparó la eficacia y seguridad de linezolid 600 mg/12h IV con vancomicina 1 g/12h IV usados ambos en combinación con aztreonam. Las tasa de curación clínica fueron de 66% con linezolid y 68% con vancomicina (34).

Infecciones complicadas y no complicadas de la piel y tejidos blandos

En un estudio abierto fase II se demostró la eficacia y seguridad de linezolid vía oral e intravenosa en el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blando (35).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego realizado en pacientes con infecciones no complicadas se comparó la eficacia de linezolid 400 mg/12h con claritromicina 250 mg/12h durante 7-14 días. Las tasas de curación clínica fueron del 91 y 93% respectivamente (33).

En un estudio aleatorizado y a doble ciego realizado en infecciones complicadas se observó una eficacia comparable de linezolid 600 mg/12h en terapia secuencial con oxacilina IV 2 g/6h seguida de dicloxacilina oral 500 mg/6h. Las tasas de curación clínica fueron del 91 y 86% respectivamente (36).

Linezolid 600 mg/12h en terapia secuencial ha demostrado en un estudio aleatorizado una eficacia comparable a vancomicina 1 g/12h en infecciones de la piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (30).

Infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina

Linezolid administrado por vía intravenosa a dosis de 600 mg/12h en pacientes con infección producida por *E. faecium* resistente a vancomicina alcanzó una tasa de curación del 66,7% (37).

Uso compasivo

El programa de uso compasivo para el uso de linezolid en diversas infecciones producidas por gérmenes resistentes a otros antibióticos incluyó hasta octubre de 1999, 596 pacientes. La infección predominante fue la bacteriemia y el germen mayoritario *E. faecium* resistente a vancomicina (29).

Se trataron también 65 pacientes con neutropenia lográndose una curación clínica de 69,6% de los pacientes (38).

Durante el protocolo de uso compasivo aparecieron 2 casos de resistencia a linezolid en infecciones por *E. faecium* (15).

POSOLÓGIA

La dosis recomendada de linezolid es de 600 mg/12h tanto por vía oral como por vía intravenosa.

Linezolid ya se encuentra disponible en nuestro país con el nombre comercial de Zyvoxid® en forma de comprimidos de 600 mg, bolsas para perfusión intravenosa de 600 mg/300 ml y suspensión oral de 100 mg/5ml. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes geriátricos ni en insuficiencia renal o hepática leve o moderada, sin embargo debe utilizarse con precaución pues los datos son limitados (30).

DISCUSIÓN

Las infecciones causadas por microorganismos gram positivos resistentes a la terapia convencional cada vez son más frecuentes. En los últimos años ha incrementado el número de cepas de enterococos resistentes a vancomicina, neumococos resistentes a penicilina y estafilococos resistentes a meticilina, además han aparecido cepas de *Staphylococcus aureus* de sensibilidad intermedia a vancomicina.

Linezolid es un fármaco que pertenece a una nueva familia de antibióticos, posee un amplio espectro de acción frente a microorganismos gram positivos y ha demostrado ser útil en infecciones producidas por gérmenes resistentes a otros antimicrobianos. Linezolid puede administrarse por vía oral e intravenosa permitiendo establecer una terapia secuencial de tratamiento y abaratando así los costes que podría suponer el ingreso hospitalario.

La asociación quinupristina/dalfopristina (Synercid®) único fármaco disponible hasta el momento para el tratamiento de infecciones producidas por enterococos resistentes a vancomicina y que únicamente puede administrarse por vía intravenosa, sin embargo linezolid es activo también frente a *E. faecalis* resistente a vancomicina y con la ventaja adicional de poderse administrar por vía oral y por vía intravenosa. Pese a dichas ventajas linezolid debe reservarse para el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes resistentes a los fármacos utilizados habitualmente ya que un uso incorrecto y abusivo posibilitaría la aparición de resistencias con la consecuente pérdida de actividad de un fármaco que parece ser prometedor.

Bibliografía

1. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones. *Drugs* 2000; 59: 7-16.
2. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3251-5.
3. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of

- linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2132-6.
4. Fines M, Leclercq R. Influence of mechanism of resistance to antibiotics that bind to the 50s ribosomal subunit on the activity of linezolid against gram-positive organisms (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones 2000; Jan 26-28; Seville, 08.02.
 5. Gemell CG, Ford CW. Expression of virulence factors by Gram-Positive cocci exposed to Sub-MIC levels of linezolid (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.08.
 6. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. *In vitro* activities of U-100582 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 839-45.
 7. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. *In vitro* antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 720-6.
 8. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. Comparative *in vitro* activities and postantibiotic effects of the oxazolidinones 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: 721-4.
 9. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Hacek D, Peterson LR. *In vitro* activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including Vancomycin-resistant *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2059-62.
 10. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz G. *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: 1062-6.
 11. Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity and spectrum of linezolid (Formerly U-100766) tested against nearly 3000 strains of multiple drug-resistant gram-positive organisms. (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, ketolides and oxazolidinones, 2000, Jan 26-28; Seville, 08.01.
 12. Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ. Comparative activities of Clinafloxacin, Grepafloxacin, Sparfloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin and Trovafloxacin and nonquinolones Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin, Gentamicin and Vancomycin against clinical isolates of Ciprofloxacin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 421-3.
 13. Mason Jr EO, Lamberth LB, Kaplan SL. *In vitro* activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1039-40.
 14. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), Cefditoren (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766) and other oral and parenteral agents against 203 Penicillin-susceptible and resistant *Pneumococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 481-4.
 15. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59: 815-27.
 16. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, Moellering RC. *In vitro* activities of new oxazolidinone antimicrobial agents against *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1745-7.
 17. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ. *In vitro* activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1295-7.
 18. Schülin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1520-23.
 19. 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: 1469-74.
 20. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. Characterization of *Staphylococci* with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1020-7.
 21. Andes D, Van Ogtrop ML, Craig WA. Pharmacodynamic activity of a new oxazolidinone, linezolid, in animal infection model (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.16.
 22. Kaatz GW, Seo SM. *In vitro* activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 799-801.
 23. Stalker DJ, Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance and pharmacokinetics following oral dosing twice daily for 14.5 days (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.21.
 24. Stalker DJ, Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance and pharmacokinetics after intravenous dosing twice daily for 7.5 days (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.20.
 25. Lasher Sisson T, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Effect of age and gender on the single-dose pharmacokinetics of linezolid (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.19.
 26. Hendershot PE, Jungbluth GL, Cammarata SK, Hopkins NK. Pharmacokinetics of linezolid in patients with liver disease (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.17.
 27. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with varying degrees of renal function and on dialysis (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.18.
 28. Wilks NE, McConnell-Martin MA, Oliphant TH, Batts DH. Safety and tolerance of Linezolid in Phase II trials (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.23.
 29. Birmingham MC, Zimmer GS, Flavin SM, Rayner CR, Welch KE, Smith PF, et al. Results of treating bacteremic patients with linezolid in a compassionate use trial for resistant Gram-positive infections (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.24.
 30. Linezolid. En <http://www.ashp.org/public/pubs/ahfs/Ff-linezolid.pdf>.
 31. Linezolid. *Med Lett Drugs and Ther* 2000; 22: 63-4.
 32. Cammarata SK, Hafkin B, Todd WM, Batts DH. Efficacy of linezolid in Community-Acquired *S. pneumoniae pneumonia*. (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.22.
 33. Plouffe JF. Emerging therapies for serious gram-positive bacterial infections: a focus on Linezolid. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 144-9.
 34. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG. 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.
 35. Cammarata SK, Hafkin B, Demke DM, Eckert SM, Batts DH. Efficacy of linezolid in skin and soft tissue infections (abstract). Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones, 2000; Jan 26-28; Seville, 08.25.
 36. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE. Randomized Comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-13.
 37. 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: 146-51.
 38. Smith PF, Birmingham MC, Zimmer GS et al. Clinical outcomes, safety and tolerance of linezolid for resistant gram-positive infections in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 960.