

Revisión

José María Cabrera-Maqueda¹
Luna Fuentes Rumi¹
Gabriel Valero López¹
Ana Esther Baidez Guerrero¹
Estefanía García Molina¹
José Díaz Pérez¹
Elisa García-Vázquez²

Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia

²Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. IMIB-Murcia

Article history

Received: 20 July 2017; Revision Requested: 7 September 2017; Revision Received: 24 October 2017; Accepted: 24 October 2017

RESUMEN

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) causadas por patógenos mutiresistentes suponen un reto terapéutico. El paso de fluidos y de solutos al SNC está estrechamente regulado a través de la barrera hematoencefálica (BHE). La penetración de cualquier fármaco, inclusive los antibióticos, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) depende del tamaño molecular, la lipofiliidad, la unión a proteínas plasmáticas y su afinidad por transportadores de la BHE. La relación entre el área bajo la curva en el LCR y el suero AUC_{CSF} (Área Bajo la Curva en LCR) / AUC_S (Área Bajo la Curva en suero) de una sustancia es el parámetro más preciso para determinar su capacidad de difusión. Linezolid, algunas quinolonas y metronidazol consiguen altas concentraciones en LCR y son útiles para tratar microorganismos sensibles. Algunos antibióticos cuya permeabilidad a través de la BHE es baja pueden ser administrados directamente en el ventrículo a la vez que se realiza infusión intravenosa. El antibiótico ideal para tratar una infección del SNC es pequeño, no tiene alta tasa de unión a proteínas plasmáticas, es moderadamente lipofílico y no es un ligando de alta afinidad a bombas de expulsión de la BHE. Conocer la farmacocinética de los antibióticos y su interacción con la BHE permitirá mejorar el tratamiento de los pacientes con infecciones del SNC. En este artículo se exponen las propiedades físico-químicas de los principales grupos de antibióticos para evaluar cuáles son más prometedores en el tratamiento de las infecciones del SNC y cómo usarlos en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Antibióticos; Sistema Nervioso Central; Barrera hematoencefálica; Líquido cefalorraquídeo; Absceso; Meningitis.

Antibiotic diffusion to central nervous system

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) infections caused by pathogens with a reduced sensitivity to drugs are a therapeutic challenge. Transport of fluid and solutes is tightly controlled within CNS, where vasculature exhibits a blood-brain barrier (BBB). The entry of drugs, including antibiotics, into the cerebro-spinal fluid (CSF) is governed by molecular size, lipophilicity, plasma protein binding and their affinity to transport systems at the BBB. The ratio of the AUC_{CSF} (Area under the curve in CSF) / AUC_S (Area under the curve in serum) is the most accurate parameter to characterize drug penetration into the CSF. Linezolid, some fluoroquinolones and metronidazole get high CSF concentrations and are useful for treating susceptible pathogens. Some highly active antibiotic compounds with low BBB permeability can be directly administered into the ventricles together with concomitant intravenous therapy. The ideal antibiotic to treat CNS infections should be that with a small moderately lipophilic molecule, low plasma protein binding and low affinity to efflux pumps at BBB. Knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics at the BBB will assist to optimize antibiotic treatment in CNS infections. This article reviews the physicochemical properties of the main groups of antibiotics to assess which compounds are most promising for the treatment of CNS infections and how to use them in the daily clinical practice.

Keywords: Antibiotics; Central Nervous System; Blood-brain barrier; Cerebro-spinal fluid; Abscess; Meningitis.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la penicilina y el posterior desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos han representado uno de los grandes hitos en la historia de la Medicina. Sin embargo, las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen to-

Correspondencia:
José María Cabrera Maqueda
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120, El Palmar (Murcia).
Tlfno: 968 36 95 00
Fax: 968 36 97 76
E-mail: josemaria.olvera@gmail.com

davía una importante amenaza para la vida de aquellos que la padecen [1]. Las razones que justifican esta gravedad son múltiples, pero entre las más importantes se encuentran el relativo aislamiento del SNC del sistema inmunológico sistémico y la dificultad que los agentes antimicrobianos tienen para su difusión [2]. El tratamiento eficaz de las infecciones bacterianas del SNC depende en gran parte de la capacidad para alcanzar concentraciones antibióticas óptimas y de la resistencia de los microorganismos causantes (*Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Staphylococcus* spp. resistente a meticilina, bacilos gramnegativos multirresistentes, etc.).

LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

El medio interno del SNC se encuentra aislado de la circulación sanguínea a través de la barrera hematoencefálica (BHE) [2]. La BHE puede definirse como una propiedad funcional de los vasos sanguíneos del SNC por la que se limita el intercambio libre de solutos entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso. Así pues, excepto el agua, gases solubles y pequeñas moléculas liposolubles (400-600 Da), el resto de moléculas orgánicas no pueden atravesar libremente el endotelio, sino a través de sistemas de transporte específicos. Las células endoteliales del cerebro y la médula espinal desempeñan un papel fundamental en esta BHE, pudiendo destacar varias características que diferencian esta estructura capilar de la existente en el resto del árbol vascular [3]:

1. La presencia de un sellado intercelular del endotelio a través de "tight junctions" que impiden cualquier comunicación directa entre los espacios intravascular y extracelular cerebral [4].

2. La ausencia de fenestraciones en las células endoteliales, excepto en los vasos de las áreas cerebrales sin BHE [5].

3. La carencia relativa de vesículas de endocitosis intraendoteliales para la internalización de moléculas solubles, en comparación con el elevado número de vesículas observable en el endotelio de otros órganos. No obstante, también se ha identificado una vía transcelular para las proteínas de mayor peso molecular.

4. El elevado número de mitocondrias por célula endotelial, como indicador de mayor actividad metabólica.

5. La existencia de una lámina basal simple y no doble como la de los capilares fenestrados [6].

6. La interacción con el astrocito y la implicación de éste en el acoplamiento entre la actividad sináptica y los requerimientos metabólicos a través de la BHE, constituyendo una unidad metabólico-funcional neurona-glia [7].

Además, dentro del concepto anatomofuncional, podemos diferenciar otras dos estructuras [8]:

- La barrera hematoliquoral, presente en los plexos coroideos, constituida por vasos fenestrados tapizados por un epitelio periendoelital para evitar el paso directo de moléculas desde los plexos al líquido cefalorraquídeo (LCR).

- BHE subaracnoidea, entre la pared de los vasos duros-arac-

noideos y el LCR, formada a expensas de células planas aracnoideas.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL SNC

Desde el punto de vista farmacodinámico, no podemos considerar el SNC como un espacio único. Desde un punto de vista teórico, debemos diferenciar el LCR del espacio intra y extracelular del cerebro y la médula espinal. Entre ellos, la barrera difusional más importante que existe es la que establece la BHE; es decir, una vez que la molécula se encuentra en LCR, puede difundir libremente hasta el espacio intersticial [8].

Además, la concentración que un fármaco puede alcanzar varía según el compartimento e incluso dentro del mismo; así por ejemplo, se ha comprobado que la mayoría de los fármacos, tras la infusión intravenosa, alcanzan mayores concentraciones en el LCR de la región lumbar espinal que en los ventrículos [9,10].

Aproximadamente dos tercios del LCR se producen por los plexos coroideos como un ultrafiltrado del plasma; el tercio restante se origina en el espacio intersticial del encéfalo y de la médula, pero se establece un flujo continuo entre ambos espacios que tenderán a igualar composición. Por lo tanto, a la hora de estudiar farmacológicamente la concentración de un fármaco en tejido nervioso, se considera que su concentración en el LCR está estrechamente relacionada con la que alcanza en líquido intersticial del parénquima cerebral, al no existir una barrera limitante entre ambas [11].

En infecciones de órganos con penetración limitada (SNC, ojo, hueso), la concentración del antimicrobiano en suero puede distar mucho de la alcanzada en el tejido a tratar por lo que las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas adquieren aún más relevancia. En el caso del SNC, podemos hacernos una idea sobre la penetración de un antibiótico al LCR describiendo la relación del área bajo la curva que alcanza un antimicrobiano en suero y en LCR tras su administración intravenosa (AUC_{LCR}/AUC_{SUERO}), siendo este valor de 1 cuando la concentración es igual en ambos compartimentos y menor de 1 cuando es menor en LCR [12,13]. En la tabla 1 se recogen los datos de las dosis recomendadas de los distintos antibióticos de uso más común en infecciones del SNC, así como información sobre su difusión a tejido nervioso.

PRINCIPIOS GENERALES DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL SNC

La concentración de un antibiótico medida en ausencia de inflamación meníngea representa la concentración mínima que podemos encontrar al inicio de la infección o durante su resolución. El objetivo será conseguir que esa concentración, independientemente del estado de las meninges, sea lo suficientemente elevada para destruir las bacterias causantes del proceso infeccioso en el SNC.

La entrada de cualquier fármaco al LCR y al espacio extracelular del cerebro está determinada por los siguientes factores:

Tabla 1 Difusión y dosis de antibióticos en infecciones del SNC. Referencia [26], con permiso del autor

ANTIBIÓTICO	DOSIS INTRAVENOSA (para adultos)	DOSIS INTRATECAL (dosis diaria en mg)	Concentración en LCR en relación con concentración sérica (%)
Amikacina	5 mg/kg/8 h	5-50	10
Ampicilina	2 g/4 h	--	10
Anfotericina B	1-3 mg/kg/día	0,1-0,5mg/día	<10
Aztreonam	2 g/6-8 h	--	5-10
Cefepima	2 g/8h	--	20
Cefotaxima	2 g/4-6 h	--	20
Ceftazidima	2 g/6-8 h	--	10
Ceftriaxona	2 g/12 h	--	10
Ciprofloxacino	400 mg/ 8-12 h	--	40
Cloranfenicol	1-2 g/6 h	--	50-80
Cloxacilina	2 g/4 h	--	<5
Colistina	1-2 mU/8 h	10-20	5-25
Cotrimoxazol	320/1600 mg/6-8 h	--	30-50
Etambutol	12-25mg/kg/día	--	25
Fosfomicina	100-300 mg/kg/día	--	25
Gentamicina	5 mg/kg/24 h	5 mg/día	10
Daptomicina	6 mg/kg/día	5-10 mg/3 días	<5
Isoniazida	5mg/kg/día	--	80
Levofloxacino	500 mg/12 h	--	80
Linezolid	600 mg/12 h	--	90
Metronidazol	500 mg/6-8 h	--	80
Meropenem	1-2 g/6-8 h	--	30
Moxifloxacino	400 mg/24 h	--	80
Penicilina G	4 mU/4 h	--	5-10
Pirazinamida	25-35 mg/kg/día	--	90
Rifampicina	600 mg/24 h	--	20
Teicoplanina	200 mg/12 h	5-40 mg/día	<5
Tobramicina	5 mg/kg/8 h	5-20 mg/día	10
Vancomicina	10-25 mg/kg/8-12h	5-20 mg/día	20

- Tamaño molecular: a menor masa molecular, mayor facilidad para la difusión [14].
- Unión a proteínas plasmáticas: en presencia de una barrera intacta, sólo la fracción plasmática de antibiótico no unido a proteínas plasmáticas (fundamentalmente, albúmina y globulina) atravesaría la BHE.
- Liposolubilidad: las moléculas liposolubles atraviesan las meninges por vía transcelular con mayor afinidad que las hidrosolubles [15,16]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que:
 - Una liposolubilidad muy elevada suele acompañarse de un

alto grado de fijación proteica, que disminuirá la cantidad de fármaco libre, que es la que puede difundir al SNC.

- La liposolubilidad disminuye si el fármaco se ioniza por el pH del medio. Así pues, para aquellas moléculas que pueden estar tanto en su forma ionizada como no ionizada (ej. ácidos débiles como la penicilina o las cefalosporinas [17]), su penetración en el SNC es pH dependiente, de forma que penetran más fácilmente a través de las bicapas lipídicas en su forma no ionizada. En el contexto de una meningitis el pH puede descender a menos de 7, por lo que el fármaco se ionizará menos dentro de LCR y se creará un flujo reverso hacia la sangre [18].

- Transporte activo: la concentración que un antibiótico puede alcanzar en el SNC puede alterarse si actúa como ligando de un sistema de transporte que extraiga sustancias tóxicas del espacio intracraneal [19]. La glucoproteína P es un transportador proteico presente en toda la BHE y claro ejemplo del fuerte impacto que un sistema de bombeo puede tener en la concentración de un fármaco en el SNC [20,21]. Aunque la mayoría de los estudios publicados son *in vitro*, y es difícil predecir basándonos sólo en las propiedades fisicoquímicas qué fármacos serán un ligando potente para este sistema, se ha comprobado como el tratamiento con rifampicina o inhibidores de la proteasa origina una sobreexpresión de la glucoproteína-P que puede disminuir la concentración final de otros fármacos [22]. Otro ejemplo serían Oat3 y PEPT2, que se localizan principalmente en los plexos coroideos, y que funcionan como sistemas de expulsión de varias penicilinas y cefalosporinas de primera generación, pero que tienen muy poca afinidad por las cefalosporinas de tercera generación y las carbapenemas [23].

Difusión en inflamación meníngea. Una infección del SNC supone un cuadro inflamatorio que favorece el incremento de la concentración de antibióticos en LCR [24]. Existen tres mecanismos fundamentales que contribuyen a ello y que dejan en un segundo plano la influencia en la difusión de las propiedades físico-químicas del antibiótico en ausencia de inflamación meníngea:

Tabla 2 Propiedades físico-químicas de los principales grupos de antibióticos y su capacidad de difusión a través de la BHE.

	Tamaño molecular	Unión a proteínas plasmáticas	Lipofilicidad	Transporte activo	Difusión global
Linezolid	++	+	+++	+	+++++
Fosfomicina	+	+	+	+	+++++
Trimetoprim y sulfametoxazol	++	++	+++++	+	++++
Quinolonas	++	+	+++	+	++++
Metronidazol	++	++	+++++	+	++++
β -lactámicos	++	++++	+	++	+++
Cloranfenicol	++	++	+	+	+++
Tetraciclinas	++	++++	+++	+	+++
Isoniacida	++	+	+++	+	+++
Pirazinamida	++	+	+++	+	+++
Rifampicina	+++	++++	++++	+	++
Etambutol	++++	+	+	+	++
Clindamicina	++	+++++	+++	+	++
Aminoglucósidos	++	++	+	+	++
Glucopéptidos	+++++	++++	+	+	++
Macrólidos	+++	+++	++++	+++++	++
Daptomicina	+++	+++++	++	+	++
Colistina	++++	++	++	+	++

- Borramiento de las *tight junctions* [24].

- Incremento de la resistencia al flujo de LCR, lo que conlleva una reducción moderada de la producción y la reabsorción del mismo [24].

- La actividad de la glucoproteína P puede quedar inhibida por el aumento en la concentración de citoquinas proinflamatorias disminuyendo así su actividad como bomba de eflujo [25].

En la tabla 2, se recogen las propiedades físico-químicas de los principales grupos de antibióticos y su capacidad de difusión a través de la BHE.

β -lactámicos. Por lo general, son moléculas de baja masa molecular (400 Da) con una unión variable a proteínas plasmáticas (0-95%), una liposolubilidad baja y con afinidad variable por las bombas de expulsión. En ausencia de inflamación meníngea su penetración es relativamente escasa [13,26]. Sin embargo, dado que la concentración que alcanzan en LCR es suficiente para superar la CMI de patógenos sensibles y que presentan una toxicidad relativamente baja, la dosis administrada se puede aumentar para garantizar concentraciones altas en LCR sin asumir un alto riesgo de efectos secundarios [27]. Dado que su administración intratecal favorece el desarrollo de crisis epilépticas no está indicada su administración por esta vía. Además, es necesario tener en cuenta que ciertas carbapenemas (sobre todo imipenem y ertapenem) disminuyen el umbral epiléptico también tras su administración por vía parenteral,

por lo que no se recomienda su uso en infecciones del SNC si existe otra alternativa [28]. El potencial epileptógeno de meropenem es menor y de hecho es el carbapenem recomendado, aunque también es capaz de favorecer el desarrollo de crisis, sobre todo en pacientes que toman ácido valproico, ya que disminuye los niveles plasmáticos de este antiepileptico. También cefepima, especialmente cuando se utiliza a dosis altas en pacientes con insuficiencia renal, puede producir convulsiones.

Aminoglucósidos. Presentan características bioquímicas similares a los β -lactámicos pero, al contrario de lo que ocurría con éstos [13], aparece la limitación de no poder aumentar las dosis debido a su nefro y ototoxicidad [29]. Su uso intratecal sería una alternativa terapéutica, rescatada recientemente en los pacientes con ventriculitis asociadas a sistemas de derivación ventricular y ocasionadas por bacterias gramnegativas multirresistentes (*Pseudomonas* spp., bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido -BLEE-, *Acinetobacter* spp., etc.) [26,30].

Trimetoprim y sulfametoxazol (cotrimoxazol). Ambas moléculas son de pequeño tamaño y de carácter liposoluble [31], presentando buena difusión y siendo de elección en infecciones por *Nocardia* spp., una alternativa en el tratamiento de infecciones por *Listeria* spp. o en la toxoplasmosis. Asimismo, se consideran también una buena opción una vez conocemos los datos de sensibilidad en el antibiograma en caso de infecciones por *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus pneumoniae* [26].

Tabla 3 Clasificación de los abscesos cerebrales según origen, localización, agentes etiológicos más frecuentes y tratamiento empírico.

ORIGEN	LOCALIZACIÓN	AGENTES ETIOLÓGICOS	TRATAMIENTO EMPÍRICO
Por contigüidad (suelen ser únicos y de etiología polimicrobiana)			
Otitis media crónica, otomastoiditis	Temporal/Cerebeloso	<i>Streptococcus</i> spp. (aerobios y anaerobios), <i>Anaerobios</i> (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.), <i>Pseudomonas</i> spp., enterobacterias, <i>Haemophilus</i> spp.	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol
Serios paranasales frontales, etmoidales maxilares esfenoidal	Frontal, parietal, esfenoidal	<i>Streptococcus</i> spp. (aerobios y anaerobios), anaerobios (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.), <i>Pseudomonas</i> spp., enterobacterias, <i>Haemophilus</i> spp.	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol
Cavidad oral	Frontal, temporal	<i>Streptococcus</i> spp. (aerobios y anaerobios), anaerobios (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.), <i>Pseudomonas</i> spp., enterobacterias, <i>Haemophilus</i> spp., <i>Actinomyces</i> .	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol
Infección facial, osteomielitis craneal	Frontal o contigua a la infección	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i>	Linezolid/vancomicina + cefotaxima o ceftriaxona
Meningitis	Variable	Enterobacterias, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus</i>	Consultar tratamiento específico según microorganismo
Por vía hematógena (suelen ser múltiples y de etiología monomicrobiana; frecuentemente localizados en el territorio de la arteria cerebral media ACM)			
Origen pulmonar (absceso, empiema, bronquiectasias)	Territorio ACM	<i>Streptococcus</i> spp. (aerobios y anaerobios), <i>Anaerobios</i> (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.), <i>Pseudomonas</i> spp., enterobacterias, <i>Haemophilus</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Cryptococcus</i>	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol (en inmunodeprimidos añadir cotrimoxazol para tratamiento de posible infección por <i>Nocardia</i>)
Endovascular, endocarditis		<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> del grupo viridans	Cloxacilina o vancomicina + gentamicina
Inmunodepresión (inclusive VIH)		<i>Nocardia</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> , micorales, <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> , hongos dematiáceo, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , enterobacterias, <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Acanthamoeba</i> , <i>Balamuthia</i> .	Consultar tratamiento específico según microorganismo
Áreas tropicales		<i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Paragonimus</i> , <i>Naegleria fowleri</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Echinococcus</i> .	Consultar tratamiento específico según microorganismo
Inoculación directa			
Posttraumáticos	Contiguo	<i>S. aureus</i> , enterobacterias; anaerobios, <i>Streptococcus</i> spp.	Linezolid/vancomicina + ceftazidima ± metronidazol
Postneurocirugía	Meningitis o absceso post-cirugía	Más frecuente: bacilos gramnegativos (<i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Acinetobacter</i>), <i>S. aureus</i> , ECN, <i>Enterococcus</i> .	Linezolid/vancomicina/Teicoplanina+ceftazidima/cefepima/meropenem
	Derivación de LCR	Más frecuente: ECN, <i>S. aureus</i> , bacilos gramnegativos, <i>Propionibacterium acnes</i> .	Linezolid/vancomicina/teicoplanina+ceftazidima/cefepima/meropenem + rifampicina
Sin foco aparente			
"Criptogénicos"	Territorio ACM	<i>Streptococcus</i> spp. anaerobios, <i>S. aureus</i> ; enterobacterias, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Actinomyces</i>	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol ± linezolid/vancomicina (en inmunodeprimidos añadir ampicilina por posible infección por <i>L. monocytogenes</i>)

ACM: arteria cerebral media

ECN: estafilococo coagulasa negativo

Tabla 4 Agentes etiológicos y tratamiento empírico según edad y enfermedades concomitantes.		
EDAD	AGENTES ETIOLÓGICOS	TRATAMIENTO EMPÍRICO
Neonatos	<i>Streptococcus</i> spp. (grupo B) <i>Bacilos gramnegativos (E. coli)</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilina + cefotaxima
Menores de 6 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> H. influenzae tipo b	Cefotaxima + vancomicina
Mayores de 6 años y adultos jóvenes	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> H. influenzae tipo b	Cefalosporina 3ª + vancomicina o linezolid
Mayores de 50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> Bacilos gramnegativos <i>L. monocytogenes</i>	Cefalosporina 3ª+vancomicina o linezolid+ ampicilina
ENFERMEDADES DEBILITANTES Y/O CONCOMITANTES		
Neurocirugía y derivaciones de LCR	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> Bacilos gramnegativos nosocomiales <i>P. acnes</i>	Ceftazidima o cefepima o meropenem + vancomicina o linezolid
Fistulas de LCR y TCE y fracturas craneales	<i>S. pneumoniae</i> H. influenzae tipo b <i>Enterobacterias</i> <i>Staphylococcus</i> spp.	Cefalosporina 3ª o cefepima + vancomicina o linezolid
Neumonía, esplenectomía, alcoholismo, cirrosis	<i>S. pneumoniae</i> H. influenzae <i>N. meningitidis</i>	Cefalosporina 3ª + vancomicina o linezolid
Diabetes mellitus y otras enfermedades debilitantes	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacterias</i> <i>L. monocytogenes</i>	Cefepima o ceftazidima o meropenem +vancomicina o linezolid+ ampicilina
Inmunodeprimidos y pacientes oncológicos	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> Bacilos gramnegativos	Cefepima o ceftazidima o meropenem +vancomicina o linezolid+ ampicilina
Sinusitis, otomastoiditis	<i>S. pneumoniae</i> H. influenzae tipo b <i>N. meningitidis</i> Bacilos gramnegativos	Cefalosporina 3ª + vancomicina o linezolid

TCE: traumatismo cráneo-encefálico.

Tabla 5 Tratamiento de la meningitis bacteriana aguda [10, 19,20].

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	DURACIÓN
MAB por bacteria desconocida (Gram no disponible, ausencia lesiones cutáneas y/o foco primario)	Cefalosporina 3ª generación ^a + vancomicina o linezolid + ampicilina (si >50 años o inmunodeprimido)	Meropenem + ampicilina	14-21 días
MAB y tinción de Gram orientadora			
Diplococos grampositivos	Cefalosporina 3ª generación ^a ± vancomicina	Meropenem, fluoroquinolona	10 días
Cocos grampositivos en racimo	Cloxacilina o vancomicina ± rifampicina	Linezolid ± rifampicina	10-14 días
Cocobacilos gramnegativos	Cefalosporina 3ª generación ^a	Cefepima, meropenem, fluoroquinolona	7 días
Diplococos gramnegativos	Cefalosporina 3ª generación ^a	Penicilina G sódica, cloranfenicol, aztreonam,	7 días
Bacilos gramnegativos	Cefalosporina 3ª generación ^a o meropenem	Fluoroquinolona	21-28 días
Bbacilos grampositivos	Ampicilina ± gentamicina	Cefepima, meropenem, fluoroquinolona, meropenem	21-28 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
CMI penicilina <0,1 mg/l	Penicilina G sódica o ampicilina	Cefalosporina de 3ª generación	10-14 días
CMI penicilina 0,1-1 mg/l	Cefalosporina 3ª generación ^a	Meropenem, cefepima	
CMI penicilina ≥2 mg/l	Cefotaxima + vancomicina	Fluoroquinolona	
CMI cefotaxima 0,5-1 mg/l	Cefotaxima + vancomicina	Vancomicina + rifampicina o fluoroquinolona	
CMI cefotaxima ≥2 mg/l	Cefotaxima + vancomicina + rifampicina	Cefotaxima ± vancomicina + rifampicina o meropenem	
<i>Neisseria meningitidis</i>			
CMI penicilina < 0,1 mg/l	Penicilina G sódica o ampicilina	Cefalosporina de 3ª generación	7 días
CMI penicilina 0,1-1 mg/l	Cefalosporina de 3ª generación ^a	Meropenem, fluoroquinolona o aztreonam	7 días
<i>Haemophilus influenzae</i>			
No productor de β-lactamasas	Ampicilina	Cefalosporina de 3ª generación, cefepima, cloranfenicol o meropenem	7 días
Productor de β-lactamasas	Cefalosporina 3ª generación ^a	Meropenem, fluoroquinolona, cefepima, azteonam o cloranfenicol	7 días
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina o ampicilina + gentamicina	Cefalosporina de 3ª generación o vancomicina	14-21 días
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina ± gentamicina	TMP-SMX o meropenem	21-28 días
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Sensible a cloxacilina	Cloxacilina ± rifampicina	Vancomicina o linezolid ± rifampicina	10-14 días
Resistente a cloxacilina	Vancomicina ± rifampicina	Linezolid, TMP-SMX, o daptomicina ± rifampicina	10-14 días
<i>Enterococcus spp.</i>			
Sensible a ampicilina	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina o meropenem + tobramicina	21 días
Resistente a ampicilina	Vancomicina + gentamicina	Linezolid, ampicilina+subactam, meropenem	21días
Resistente a ampicilina y vancomicina	Linezolid	Daptomicina	21días
<i>Staphylococcus epidermidis</i> y otros <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos			
Sensible a cloxacilina	Cloxacilina ± rifampicina	Vancomicina o linezolid ± rifampicina	10-14 días
Resistente a cloxacilina	Vancomicina o linezolid ± rifampicina	Linezolid, TMP-SMX, o daptomicina ± rifampicina	10-14 días
Bacilos gramnegativos (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , ...)	Cefalosporina de 3ª generación ^a	Meropenem o fluoroquinolonas o aztreonam	21 días
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima o Cefepima + tobramicina ± tobramicina intratecal	Cefepima o meropenem o aztreonam ± intratecal	21 días
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem o sulbactam ± rifampicina	Colistina ± rifampicina ± colistina intratecal o tigeciclina + rifampicina	21 días
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicilina G sódica + rifampicina	Vancomicina o linezolid + rifampicina	21 días
<i>Bacillus spp.</i>	Vancomicina + gentamicina	Meropenem o ciprofloxacino	14-21 días

MAB: meningitis aguda bacteriana; ^acefotaxima o ceftriaxona

Glucopéptidos. Se trata de grandes moléculas hidrosolubles con una considerable unión a proteínas. Por su elevado peso molecular, la penetración de los glucopéptidos al LCR está muy limitada cuando la BHE está intacta, consiguiendo una concentración en LCR por debajo o que escasamente llega a la CMI [13]. Incluso en presencia de inflamación meníngea, la concentración de vancomicina en LCR puede ser baja, por lo que será necesaria la administración inicialmente de altas dosis (60 µg/Kg/día) para luego ajustar y obtener un nivel valle de vancomicina de 15-20 µg/ml [32]. Debido a la fuerte unión a proteínas plasmáticas [33], la penetración de la teicoplanina en el SNC es aún más baja que vancomicina y queda relegado al uso intratecal [34].

Quinolonas. Se trata de pequeñas moléculas moderadamente liposoluble con baja unión a proteínas plasmáticas [13,35]. Su difusión es mayor que la de los β-lactámicos; sin embargo, su uso se ve reducido porque la actividad *in vitro* de la mayoría de las quinolonas es demasiado baja para tratar pacientes con meningitis por neumococo [36]. Son útiles para el tratamiento de infecciones del SNC producidas por bacilos gramnegativos aerobios (ciprofloxacino) una vez contemos con los datos de sensibilidad en el antibiograma y como segunda línea en el tratamiento de la meningitis tuberculosa (moxifloxacino o levofloxacino) [37]. *Neisseria meningitidis* es muy sensible a ciprofloxacino y levofloxacino y constituyen una alternativa en pacientes alérgicos a betalactámicos. Su uso intratecal se considera innecesario dado el buen perfil de difusión.

Macrólidos. Los macrólidos presentan una liposolubilidad alta; sin embargo, en ausencia de inflamación meníngea, no alcanza suficiente nivel en LCR probablemente por su alta afinidad por la glucoproteína P [38,39]. Debido a esto y a los malos datos de sensibilidad *in vitro* en las infecciones neumocócicas, apenas se usan en infecciones del SNC [40]. Además, el perfil antimicrobiano puede ser superponible al de las quinolonas, cuya difusión a SNC es mucho mejor.

Tetraciclinas. La tetraciclina más usada en infecciones del SNC ha sido la doxiciclina, fármaco liposoluble con buena biodisponibilidad oral pero con alta unión a proteínas [41]. Se puede conseguir superar la CMI de patógenos sensibles con un incremento de dosis (400 mg/día) [42]. Tigeciclina, una gliciliciclina, presenta una estructura similar a las tetraciclinas pero apenas alcanza en LCR el 10% de la concentración a la que llega en suero [13]. Solamente se han descrito casos aislados de tratamiento en infecciones del SNC y en general no está indicada su administración en infecciones del SNC excepto vía intratecal, con buenos resultados [43].

Oxazolidinonas. Las infecciones por cepas de microorganismos grampositivos resistentes a los antibacterianos de primera línea han motivado la búsqueda de nuevas moléculas antibacterianas. Entre ellas, cabe destacar linezolid por su efectividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp., resistente a vancomicina y *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina y ceftriaxona. La peculiaridad de esta molécula es su carácter anfipático, al

poseer un extremo polar o hidrofílico y otro apolar/hidrófobo, de forma que pueden adquirir una morfología estructural que facilita su difusión por la BHE, llegando a alcanzar relaciones AUC_{LCR}/AUC_{SUERO} cercanas a 1 [44,45]. Aunque se utiliza con éxito y son diversas las publicaciones en este sentido, tanto de casos como series de casos [46], no se reconoce como una indicación en ficha técnica pero ya aparece en alguna guía de meningitis [47]. Otra ventaja es que su biodisponibilidad por vía oral es cercana al 100%, por lo que esta propiedad permite plantear un tratamiento secuencial oral en pacientes estables, con la consiguiente reducción en las estancias hospitalarias y costes sanitarios, sobre todo en pacientes con infecciones que precisan tratamientos antibióticos prolongados (abscesos cerebrales) [48]. Tradicionalmente se ha criticado el uso de antibióticos bacteriostáticos, como linezolid, en infecciones graves, como las que puedan afectar al SNC, pero el concepto de bacteriostático y bactericida hace referencia a datos *in vitro* y no tiene en cuenta factores como la difusión a SNC.

Con tedizolid no hay experiencia y solo se dispone de una publicación que analiza las concentraciones alcanzadas en SNC [49]. Aunque su uso no está muy extendido [50], cabría esperar que sea superponible a linezolid, con potenciales ventajas en cuanto a toxicidad en tratamientos prolongados e interacciones con otros fármacos al ser un inhibidor de la MAO-A y B débil y reversible, por lo que en principio el desarrollo de síndrome serotoninérgico con la administración simultánea de inhibidores de la recaptación de serotonina sería menos probable que con linezolid.

Metronidazol y clindamicina. Agrupamos estos dos fármacos por su actividad frente a anaerobios. El metronidazol es una molécula pequeña y liposoluble con buena penetración en la mayoría de los tejidos, inclusive en el SNC, donde se utiliza en el tratamiento empírico de infecciones que pudieran tener en su etiología microorganismos anaerobios (abscesos de foco dental, pulmonar o sinusal) [13,51]. Por el contrario, la clindamicina no difunde de forma adecuada al SNC y requeriría una administración a dosis muy elevadas para alcanzar niveles terapéuticos en el SNC [52].

En las tablas 3 y 4 se resumen el tratamiento empírico de los pacientes con infecciones del SNC según origen y localización, así como el tratamiento dirigido según agentes etiológicos más frecuentes.

Antimicrobianos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. El tratamiento de los pacientes con meningitis tuberculosa se basa en la combinación de 4 fármacos (3 si no hay datos de resistencia a isoniacida ni rifampicina) durante los 2 primeros meses (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) para continuar hasta completar el año con rifampicina e isoniazida. Algunos aspectos interesantes de estos fármacos son:

- Pirazinamida e isoniazida son moléculas pequeñas moderadamente lipofílicas, con buena difusión al SNC, por lo que siempre deberían estar incluidas en el esquema terapéutico, a menos que estemos ante una cepa resistente o haya que usar una cobertura de segunda línea por alguna otra razón (quinolonas y amikacina) [53,54].

- Etambutol es una molécula grande e hidrofílica y rifampicina presenta una alta tasa de unión proteínas en relación con su liposolubilidad por lo que ambas tienen una difusión más limitada al SNC [13].

Cloranfenicol. Es un fármaco de amplio espectro pero de uso muy limitado en los países desarrollados por su riesgo de inducción de anemia aplásica. Actualmente, en nuestro medio, se reserva para casos de pacientes con alergia a β -lactámicos o para patógenos multirresistentes sin muchas opciones terapéuticas [55]. En países subdesarrollados sigue utilizándose para el tratamiento de la meningitis meningocócica, en relación con su alta eficacia *in vitro* y buena difusión a SNC.

Fosfomicina. Es un antibiótico bactericida. A pesar de ser hidrofílico, al no unirse apenas a proteínas y ser de pequeño tamaño, su difusión en el SNC es mayor aún que la de los antibióticos β -lactámicos por lo que podría ser una opción adecuada en el tratamiento de infecciones del SNC [56], aunque no hay estudios al respecto y solo se han publicado algunos casos de pacientes con buena respuesta [57].

Daptomicina. Se trata de una gran molécula cíclica peptídica (parte hidrofílica) a la que se une una cadena lateral de ácido graso (parte lipofílica) que posee una gran actividad frente a bacterias grampositivas, sobre todo ante SARM o *Enterococcus* spp., resistente a ampicilina. A pesar de que su difusión está teóricamente limitada por su gran tamaño, existen algunas publicaciones que analizan su uso, con resultados aceptables en infecciones por microorganismos multirresistentes, probablemente impregnadas de un sesgo de publicación de casos con buena respuesta [58].

Colistina. Se trata de un antibiótico bactericida cuyo papel fundamental en infecciones del SNC es su actividad frente a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas [54]. Su difusión al SNC tras la administración intravenosa puede llegar a ser de hasta un 25%. Su elevada nefrotoxicidad, aunque teóricamente reversible, dificulta los incrementos de dosis necesarios para contrarrestar la limitación de una CMI elevada. Dado que *A. baumannii* normalmente se asocia a infecciones de drenajes ventriculares externos, se recomienda su administración por vía intratecal [59].

ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS POR VÍA INTRATECAL

La vía intratecal permite la administración directa en LCR de un antibiótico a través de un drenaje ventricular externo. Se considera una opción terapéutica en pacientes con meningitis o ventriculitis de carácter nosocomial y asociadas a procedimientos neuroquirúrgicos y/o derivaciones ventriculares externas (DVE) o internas, en las que los microorganismos presentan perfiles de multirresistencia a antibióticos y que precisan una DVE por alguna razón neuroquirúrgica (dilatación ventricular), aunque no está indicada ni contemplada por la FDA. Se debe administrar lentamente y con un volumen de líquido pequeño, y tras la infusión, es preciso cerrar el drenaje durante 30-60 minutos, algo que no todos los pacientes que precisan una DVE pueden tolerar. Por lo general, se

recomienda su administración simultánea por vía parenteral, para conseguir un "equilibrio" entre las concentraciones en LCR y en plasma que favorezca la entrada del antibiótico a través de la BHE. Algunos autores consideran que la administración de antibióticos por esta vía podría alterar la "compliance" ventricular como consecuencia de la manipulación frecuente de la DVE, ocasionando "ventrículos rígidos" o hidrocefalias complejas [60].

Los antimicrobianos que más se han usado han sido gentamicina, vancomicina, colistina y, recientemente, daptomicina. Las mayores concentraciones de estos antimicrobianos se obtienen al usar la vía intraventricular en comparación a la vía intralumbar. Su vida media prolongada en LCR permitiría una administración diaria. No hay consenso sobre la duración del tratamiento intratecal en una ventriculitis, aunque habitualmente se efectúa hasta obtener unos 3-4 cultivos consecutivos de LCR negativos [61].

En las tablas 4 y 5 se recogen los antibióticos recomendados en el tratamiento de las infecciones del SNC y otros aspectos relacionados con el tratamiento de los pacientes con meningitis bacterianas.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata G, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(9):1595-611. DOI: 10.1007/s10096-017-2973-0.
2. Goldstein GW, Betz AL. The blood-brain barrier. *Sci Am*. 1986; 255(3):74-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3749857>
3. Pascual Garvi JM, González Llanos F, Prieto Arribas R, Cerdán S, Roda JM. Blood brain barrier: development of a structure which supports the functional heterogeneity of the central nervous system. *Rev Neurol*. 2004; 38(6):565-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054722>
4. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol*. 1967; 34(1):207-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6033532>
5. Nabeshima S, Reese TS, Landis DM, Brightman MW. Junctions in the meninges and marginal glia. *J Comp Neurol*. 1975; 164(2):127-69. DOI: 10.1002/cne.901640202
6. Banerjee S, Bhat MA. Neuron-Glial Interactions in Blood-Brain Barrier Formation. *Annu Rev Neurosci*. 2007; 30:235-58. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094345

7. Magistretti PJ, Pellerin L. The astrocyte-mediated coupling between synaptic activity and energy metabolism operates through volume transmission. *Prog Brain Res.* 2000; 125:229–40. DOI: 10.1016/S0079-6123(00)25013-9
8. Liu X, Van Natta K, Yeo H, Vilenski O, Weller PE, Worboys PD, et al. Unbound drug concentration in brain homogenate and cerebral spinal fluid at steady state as a surrogate for unbound concentration in brain interstitial fluid. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2009; 37(4):787–93. DOI: 10.1124/dmd.108.024125
9. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med.* 1975; 293(4):161–6. DOI: 10.1056/NEJM197507242930402
10. Kaiser AB, McGee ZA. Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. *N Engl J Med.* 1975; 293(24):1215–20. DOI: 10.1056/NEJM197512112932401
11. Reese TS, Feder N, Brightman MW. Electron microscopic study of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers with microperoxidase. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971; 30(1):137–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5542523>
12. Fenstermacher JD, Blasberg RG, Patlak CS. Methods for Quantifying the transport of drugs across brain barrier systems. *Pharmacol Ther.* 1981; 14(2):217–48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7031708>
13. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(4):858–83. DOI: 10.1128/CMR.00007-10
14. Felgenhauer K. Protein filtration and secretion at human body fluid barriers. *Pflugers Arch.* 1980; 384(1):9–17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7189872>
15. Levin VA. Relationship of octanol/water partition coefficient and molecular weight to rat brain capillary permeability. *J Med Chem.* 1980; 23(6):682–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7392035>
16. Ohno K, Pettigrew KD, Rapoport SI. Lower limits of cerebrovascular permeability to nonelectrolytes in the conscious rat. *Am J Physiol.* 1978; 235(3):H299–307. DOI: 10.1152/ajpheart.1978.235.3.H299
17. Radouane A, Pêhourcq F, Tramu G, Creppy EE, Bannwarth B. Influence of lipophilicity on the diffusion of cephalosporins into the cerebrospinal fluid. *Fundam Clin Pharmacol.* 1996; 10(3):309–13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836706>
18. van Bree JB, de Boer AG, Danhof M, Ginsel LA, Breimer DD. Characterization of an "in vitro" blood-brain barrier: effects of molecular size and lipophilicity on cerebrovascular endothelial transport rates of drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 247(3):1233–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3204515>
19. Spector R. Nature and consequences of mammalian brain and CSF efflux transporters: four decades of progress. *J Neurochem.* 2010; 112(1):13–23. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06451.x
20. Miller DS, Bauer B, Hartz AMS. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2008; 60(2):196–209. DOI: 10.1124/pr.107.07109
21. Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science.* 2009; 323(5922):1718–22. DOI: 10.1126/science.1168750
22. Nagata Y, Kusuhara H, Endou H, Sugiyama Y. Expression and functional characterization of rat organic anion transporter 3 (rOat3) in the choroid plexus. *Mol Pharmacol.* 2002; 61(5):982–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961115>
23. Spector R. Ceftriaxone pharmacokinetics in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986; 236(2):380–3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3080583>
24. Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, Welsh JE, Jane JA, Sande MA. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest.* 1980; 66(2):243–53. DOI: 10.1172/JCI109850
25. von Wedel-Parlow M, Wölte P, Galla H-J. Regulation of major efflux transporters under inflammatory conditions at the blood-brain barrier in vitro. *J Neurochem.* 2009; 111(1):111–8. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06305.x
26. Mensa J, Gatell J M, García-Sánchez, J E, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 27th ed. Barcelona: Antares; 2017.
27. Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(1):218–20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8787909>
28. Wong VK, Wright HT, Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim KS. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(2):122–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062603>
29. Nau R, Scholz P, Sharifi S, Rohde S, Kolenda H, Prange HW. Netilmicin cerebrospinal fluid concentrations after an intravenous infusion of 400 mg in patients without meningeal inflammation. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 32(6):893–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8144430>
30. Mitjà O, Pignau C, Ruiz I, Vidal X, Almirante B, Planes A-M, et al. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(2):416–23. DOI: 10.1093/jac/dkp180
31. Wang EE, Prober CG. Ventricular cerebrospinal fluid concentrations of trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Antimicrob Chemother.* 1983; 11(4):385–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602124>
32. Caricato A, Pennisi M, Mancino A, Vigna G, Sandroni C, Arcangeli A, et al. Levels of vancomycin in the cerebral interstitial fluid after severe head injury. *Intensive Care Med.* 2006; 32(2):325–8. DOI: 10.1007/s00134-005-0015-3
33. Stahl JP, Croize J, Wolff M, Garaud JJ, Leclercq P, Vachon F, et al. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 1987; 20(1):141–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2957347>

34. Losonsky GA, Wolf A, Schwalbe RS, Nataro J, Gibson CB, Lewis EW. Successful treatment of meningitis due to multiply resistant *Enterococcus faecium* with a combination of intrathecal teicoplanin and intravenous antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1994; 19(1):163–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7948523>
35. Bergogne-Bérézin E. Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(10):741–50. DOI: 10.2165/00003088-200241100-00004
36. Nau R, Schmidt T, Kaye K, Froula JL, Täuber MG. Quinolone antibiotics in therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(3):593–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7793857>
37. Alffenaar JWC, van Altena R, Bökkerink HJ, Luijckx GJ, van Soolingen D, Aarnoutse RE, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2009; 49(7):1080–2. DOI: 10.1086/605576
38. Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999; 36(2–3):179–94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837715>
39. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (Part II). *Clin Pharmacokinet*. 1989; 16(5):261–82. DOI: 10.2165/00003088-198916050-00001
40. Schmidt T, Froula J, Täuber MG. Clarithromycin lacks bactericidal activity in cerebrospinal fluid in experimental pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32(4):627–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8288505>
41. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicylines. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(2):256–65. DOI: 10.1093/jac/dkl224
42. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985; 28(2):347–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3834836>
43. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(6):1221–9. DOI: 10.1093/jac/dkl403
44. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(1):379–82. DOI: 10.1128/AAC.00515-06
45. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(3):936–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850294>
46. Sousa D, Llinares P, Meijide H, Gutiérrez JM, Miguez E, Sánchez E et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of neurosurgical infections. *Rev Esp Quimioter*. 2011; 24(1):42–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412669>
47. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 Suppl 3:S37–62. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.007
48. Rupprecht TA, Pfister H-W. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol*. 2005; 12(7):536–42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01001.x
49. Gómez J, García-Vázquez E, Martínez Pérez M, Martínez Lage JF, González Tortosa J, Pérez Espejo MA, et al. [Brain abscess. The experience of 30 years]. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(19):736–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570799>
50. Cattaneo D, Alffenaar J-W, Neely M. Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12(5):533–44. DOI: 10.1517/17425255.2016.1166204
51. Matin A, Sharma S, Mathur P, Apewokin SK. Myelosuppression-sparing treatment of central nervous system nocardiosis in a multiple myeloma patient utilizing a tedizolid-based regimen: a case report. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(4):488–92. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.032
52. Jokipii AM, Myllylä VV, Hokkanen E, Jokipii L. Penetration of the blood brain barrier by metronidazole and tinidazole. *J Antimicrob Chemother*. 1977; 3(3):239–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/873873>
53. Gatti G, Malena M, Casazza R, Borin M, Bassetti M, Cruciani M. Penetration of clindamycin and its metabolite N-demethylclindamycin into cerebrospinal fluid following intravenous infusion of clindamycin phosphate in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42(11):3014–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9797245>
54. Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(3):650–5. DOI: 10.1164/ajrccm/148.3.650
55. Jiménez-Mejías ME, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas FJ, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21(3):212–4. DOI: 10.1007/s10096-001-0680-2
56. Yogev R, Kolling WM, Williams T. Pharmacokinetic comparison of intravenous and oral chloramphenicol in patients with *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics*. 1981; 67(5):656–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6973130>
57. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomicin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection*. 1987; 15(6):422–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3436673>
58. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(5):848–52. DOI: 10.1093/jac/dkh158
59. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methi-

cillin-resistant staphylococcus aureus meningitis with daptomycin. Clin Infect Dis. 2008; 47(4):588–90. DOI: 10.1086/590257

60. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaris N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(11):4907–10. DOI: 10.1128/AAC.00345-09
61. Remeš F, Tomáš R, Jindrák V, Vaniš V, Setlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in post-neurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. J Neurosurg. 2013; 119(6):1596–602. DOI: 10.3171/2013.6.JNS122126
62. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017 Feb 14; DOI: 10.1093/cid/ciw861