



The Cochrane Library

Evidence for healthcare decision-making



Fluid therapy for acute bacterial meningitis

| Maconochie, H Baumer, MER Stewart

Year: 2008

[Record](#)

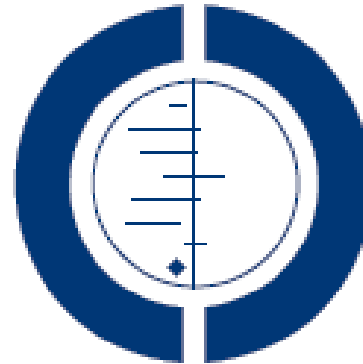
[Update](#)

[Review](#)

MG Celani: Cochrane Neurological Network

Fluid therapy for acute bacterial meningitis (Review)

Oates-Whitehead RM, Maconochie I, Baumer H, Stewart MER



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Status: *Updated*

This is a reprint of a Cochrane review prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 4

<http://www.thecochranelibrary.com>



PLAIN LANGUAGE SUMMARY

There is some evidence to support not restricting fluids for people in developing countries where death rates are high and where people often seek help late

Bacterial meningitis is an infection of the fluid in the spinal cord and surrounding the brain. Antibiotics are prescribed as treatment. Treatment of secondary symptoms, including brain swelling and shock, require other medications and intravenous fluids. There has been disagreement as to how much fluid should be given as it has been thought that the sufferer may not be able to rid themselves of excess fluid. The review found some evidence to support not restricting fluids in countries where death rates are high and where patients seek help late. However, there are no trials in other settings.

Gli antibiotici rappresentano il trattamento che rimuove la causa principale

Sintomi conseguenti secondari quali l'edema cerebrale e lo shock necessitano di altri interventi tra i quali il supporto di liquidi

Vi è disaccordo su quanti liquidi debbono essere somministrati nei pazienti critici, qual è la miglior via di somministrazione e che tipo di liquido

L'iponatremia è stata da anni trattata con la restrizione di liquidi in quanto attribuita alla

"syndrome of inappropriate ADH secretion" (SIADH).

- Aumentata secrezione di ADH
- Ritenzione di acqua,
- Eliminazione di sodio con le urine



Iponatremia



- Crisi epilettiche
- Gravità della sintomatologia clinica
- Prognosi infausta (edema cerebrale)

**Restrizione di liquidi
in fase acuta**

- Scarsa assunzione di liquidi
- Vomito
- Risposta infiammatoria sistemica
- Aumentata permeabilità capillare



Ipovolemia



- Shock
- Edema cerebrale
- Prognosi infausta

Aumentata secrezione di ADH
Ritenzione di acqua

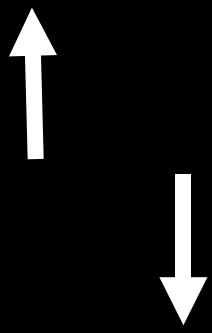


**Mantenimento
della euvoolemia**



Liquidi endovena

- Presidi
- Costo dei liquidi
- Pericolo dell'eccessiva idratazione



Liquidi via SNG

- Rigurgiti
- Aspirazione

Bacterial meningitis in children

Xavier Sáez-Llorens, George H McCracken Jr

In the past, many patients with bacterial meningitis were believed to have inappropriate secretion of antidiuretic hormone, a condition which would require fluid restriction in the initial management of patients with neuroinfection. However, results of experimental and clinical investigations in the past decade have suggested that the raised concentration of antidiuretic hormone in serum is an appropriate host response to unrecognised hypovolaemia, and that liberal use of parenteral fluids can be beneficial.^{48–49} This knowledge is important, because systemic blood pressure should be maintained at levels sufficient to prevent compromise of cerebral perfusion.

Panel 4: Commonly-used supportive and adjunctive treatment in bacterial meningitis

Rationale	Strategies	Cautions
Reduction of raised intracranial pressure	30° bed head elevation, antipyretic agents, avoidance of vigorous and frequent intratracheal suctioning and intubation, correction of hyponatraemia and SIADH, hyperventilation, use of mannitol, high-dose barbiturate therapy	<u>Fluid restriction can be dangerous</u> if patient has dehydration or hypovolaemia; significant reduction of PaCO ₂ (<25 mm Hg) can affect cerebral blood flow; cardiac toxicity with pentobarbital
Control and prevention of seizures	Anticonvulsant drugs (lorazepam, diazepam, phenytoin, phenobarbital)	Respiratory depression and hypotension with benzodiazapines and phenobarbital; cardiac arrhythmias with phenytoin
Amelioration of meningeal inflammation	Dexamethasone	Potential delayed eradication of highly-resistant pneumococci from CSF; rare risk of GI bleeding; possibly, long-term cognitive impairment due to cell apoptosis in hippocampus

Obiettivo della revisione

Valutare l'efficacia del trattamento nella meningite batterica di **differenti quantità di liquidi somministrati in fase acuta** (*fino a 72 ore* dalla presentazione iniziale) sulla **morte e sugli esiti neurologici**

Tipi di studi

- ❖ Studi randomizzati
- ❖ Si considerano includibili anche studi in cui i liquidi erano utilizzati per trattare lo shock in fase acuta

Tipo di partecipanti

Qualunque fascia di età, con diagnosi di meningite batterica posta sia clinicamente sia con coltura del liquido cefalorachidiano

Tipo di intervento

- ❖ Somministrazione di liquidi nella fase iniziale indipendentemente dalla via di somministrazione, dal tipo di soluzione o dalla quantità
- ❖ Comparazione delle quantità di liquidi somministrate nella fase iniziale di malattia

Obiettivi di prognosi primari

- ❖ Morte
- ❖ Esiti neurologici a breve termine (entro le prime settimane di malattia)
a lungo termine (dopo le prime 4 settimane)

Obiettivi di prognosi secondari

- ❖ Edema, incluso edema cerebrale
- ❖ Acqua corporea totale
- ❖ Acqua extracellulare
- ❖ Sodio nel siero e nelle urine
- ❖ Osmolarità plasmatica ed urinaria
- ❖ Durata del ricovero ospedaliero
- ❖ Aumento della pressione intracranica
- ❖ Crisi comiziali
- ❖ Stato epilettico

Ricerca degli studi

COCHRANE Central Register of Controlled Trials,
MEDLINE, CINHAI, EMBASE

Dal **1966** ad oggi: revisione aggiornata al **gennaio 2008**

CONTATTO PERSONALE CON ESPERTI PER TRIALS
NON PUBBLICATI

Selezione degli studi

Selezione effettuata da due autori in cieco,
discrepanze risolte da un terzo autore

Valutazione qualità metodologica

Valutata indipendentemente da quattro revisori

❖ Validità interna

- Trattamento "concealed"
- Analisi "Intention to treat"
- Valutazione della prognosi in cieco
- Bilanciamento tra trattati e controlli
- Cecità dei partecipanti
- "Care" identica nei due gruppi
- Interruzione del trattamento in studio entro il 10%

B. Validità esterna

- Definizione dei criteri inclusione ed esclusione
- Obiettivi di prognosi chiaramente definiti
- Obiettivi di prognosi valutati con accuratezza, precisione, e riproducibilità
- Valutazione della prognosi in tempi adeguati alla patologia
- Risultati chiaramente espressi

ANALYSES

Comparison 01. Maintenance versus restricted fluids

Outcome title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Death			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Subtotals only
02 Severe neurological sequelae			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Subtotals only
03 Mild to moderate neurological sequelae			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
04 Hemiparesis/hemiplegia			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
05 Spasticity			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
06 Seizures			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
07 Visual impairment			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
08 No response to sound			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
09 Oedema			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Totals not selected
10 Total body water - fall after 48 hours			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
11 Extracellular water - fall after 48 hours			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
12 Serum sodium			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
13 Plasma osmolality - change after 48 hours			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
14 Urinary sodium			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected

Analisi per sottogruppi

- Età
- Tipo di agente patogeno
- Quantità di liquidi somministrati
- Condizioni di deplezione plasmatica all'inclusione
- Diagnosi clinica vs diagnosi confermata da dati strumentali

REFERENCES

References to studies included in this review

Duke 2002 *(published data only)*

1 Duke T, Mokela D, Frank D, Michael A, Paulo T, Mgone J, Kurubi J. Management of meningitis in children with oral fluid restriction or intravenous fluid at maintenance volumes: a randomised trial. *Annals of Tropical Paediatrics* 2002;22(2):145–57.

2 Powell 1990 *(published data only)*

Powell K, Sugarman L, Eskenazi A, Woodin K, Kays M, McCormick K. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *Journal of Pediatrics* 1990;117(4):515–22.

3 Singhi 1995 *(published data only)*

Singhi S, Singhi P, Srinivas B, Narakesri H, Ganguli N, Sialy R.

Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1995;14(6):495–503.

References to studies excluded from this review

Brown 1994

4 Brown L, Feigin R. Bacterial meningitis: fluid balance and therapy. *Pediatrics Annals* 1994;23(2):93–8.

Duke 1998

5 Duke T. Fluid management of bacterial meningitis in developing countries. *Archives of Diseases in Childhood* 1998;79(2):181–5.

Floret 1999

6 Floret D. Hydration in meningitis. *Archives de Pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 1999;6(2):199–202.

3 studi inclusi

POPOLAZIONE

1

Nuova Guinea,
1997- 2000

357 pazienti

Durata media di malattia: 6 gg
2/3 con crisi epilettiche precoci,
20% ipoglicemici
25% bimbi malnutriti

2

USA,
1985-1988
24 pazienti

Inclusi bimbi "sani"

3

India
pub: 1995
50 pazienti

Durata media di malattia
da 1 a 10 giorni
Esclusi bimbi malnutriti

415 inclusi
età

1mese - 12 anni

3mesi - 16 anni

2mesi - 7anni

Obiettivi di prognosi

1

Nuova Guinea,
Duke

357 pazienti

- ✓ Morte
- ✓ Esiti neurologici
- ✓ Edema incluso l'edema cerebrale
- ✓ Concentrazione di Na sia sierica che urinaria
- ✓ Crisi epilettiche

2

USA,
Powell

24 pazienti

- ✓ Osmolarità sierica
- ✓ Osmolarità urinaria

3

India
Singhi

50 pazienti

- ✓ Morte
- ✓ Sopravvivenza con esiti neurologici
- ✓ Acqua corporea totale
- ✓ Acqua extracellulare
- ✓ Osmolarità plasmatica del Na
- ✓ Na urinario
- ✓ Osmolarità urinaria

1

QUANTO: Liquidi via SNG al 60% del totale necessario

TIPO: latte materno o altro latte diviso in pasti ogni 3 ore

QUANTO: 100% del totale necessario, ev

TIPO: 0.45% NaCl + 5% destrosio con 10 mmol/L KCl /litro

48 h

totale necessario

100ml/kg/die primi 10 kg

50 ml/kg/die secondi 10 kg

20 ml/kg per altri 20 kg

2

QUANTO: 2/3% del totale necessario ev

QUANTO: 100% del totale necessario, ev + ripristino liquidi .

COME: 10-15 ml /kg con infusione rapida

24 h

totale necessario

100ml/kg/die primi 10 kg

50 ml/kg/die secondi 10 kg

20 ml/kg per altri 20 kg

3

QUANTO: 65% del totale necessario ev

TIPO: 1/5 salina normale in 5% destrosio x 24 h, mantenimento 10 ml/kg/8 h dopo 24 ore

24 h

totale necessario

110ml/kg/die primi 10 kg

50 ml/kg/die secondi 10 kg

25 ml/kg per altri 20 kg

Qualità degli studi

Randomizzazione

A: 3

Cecità al trattamento

2 assente, 1 non chiaro

Potenza del campione

2 studi *2/3 degli eventi avversi
*25% di sopravvivenza in più
25 pazienti invece di 31

Numero di centri/studio

1 multicentrico, 2 singolo centro

Analisi intention-to-treat nessuno

Pazienti persi al fu

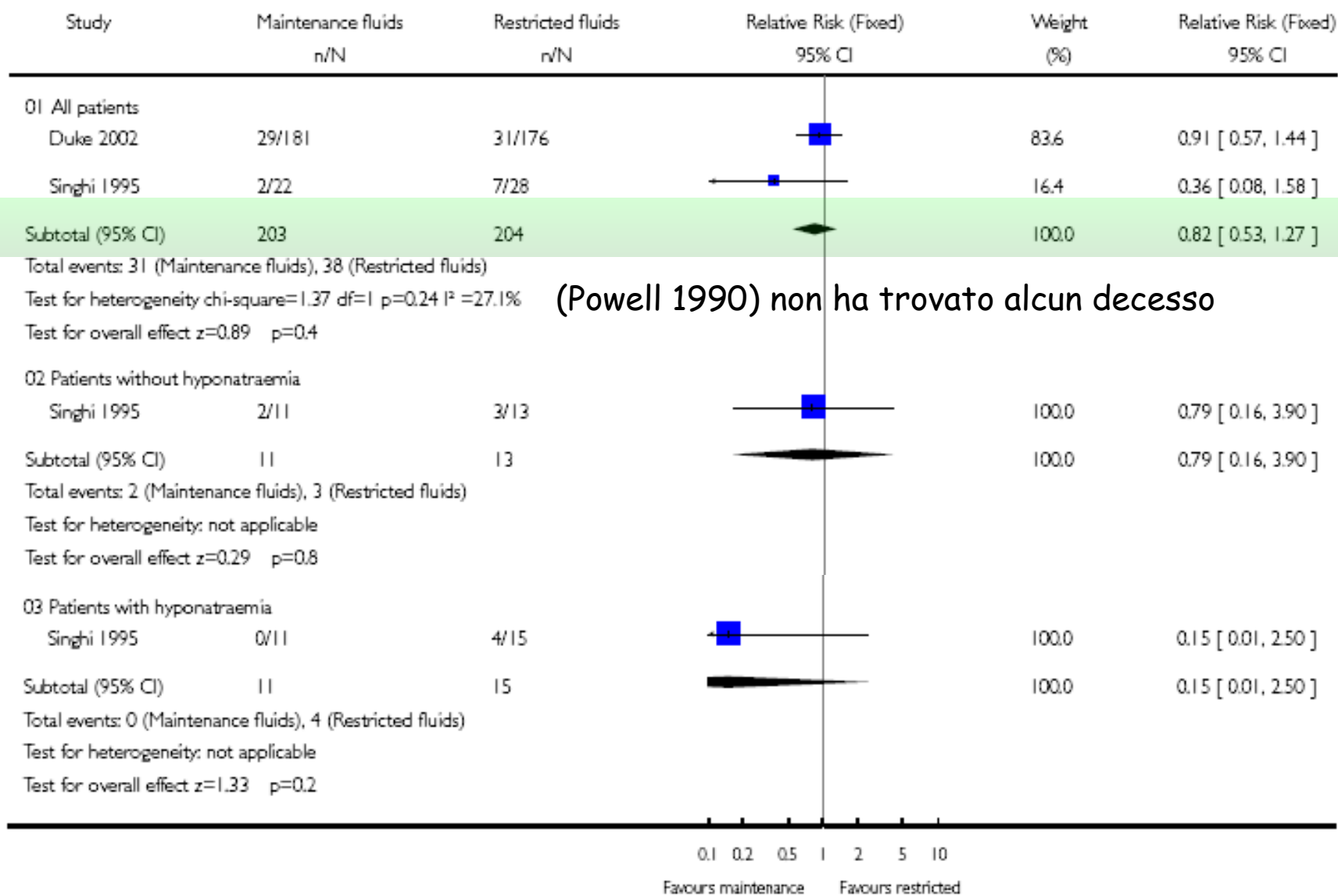
11 + 5

Analysis 01.01. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 01 Death

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis

Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids

Outcome: 01 Death



Analysis 01.02. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 02 Severe neurological sequelae

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis

Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids

Outcome: 02 Severe neurological sequelae

Study	Maintenance fluids n/N	Restricted fluids n/N	Relative Risk (Fixed) 95% CI	Weight (%)	Relative Risk (Fixed) 95% CI
01 Acute (within the first 4 weeks)					
Duke 2002	17/181	26/176		75.0	0.64 [0.36, 1.13]
Singhi 1995	6/22	10/28		25.0	0.76 [0.33, 1.78]
Subtotal (95% CI)	203	204		100.0	0.67 [0.41, 1.08]
Total events: 23 (Maintenance fluids), 36 (Restricted fluids)					
Test for heterogeneity: chi-square=0.12 df=1 p=0.72 I ² =0.0%					
Test for overall effect: z=1.66 p=0.1					
02 Chronic (after the first 4 weeks)					
Duke 2002	9/177	21/174		100.0	0.42 [0.20, 0.89]
Subtotal (95% CI)	177	174		100.0	0.42 [0.20, 0.89]
Total events: 9 (Maintenance fluids), 21 (Restricted fluids)					
Test for heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: z=2.25 p=0.02					

Analysis 01.02. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 02 Severe neurological sequelae

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis

Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids

Outcome: 02 Severe neurological sequelae

03 Patients with hyponatraemia



04 Patients without hyponatraemia

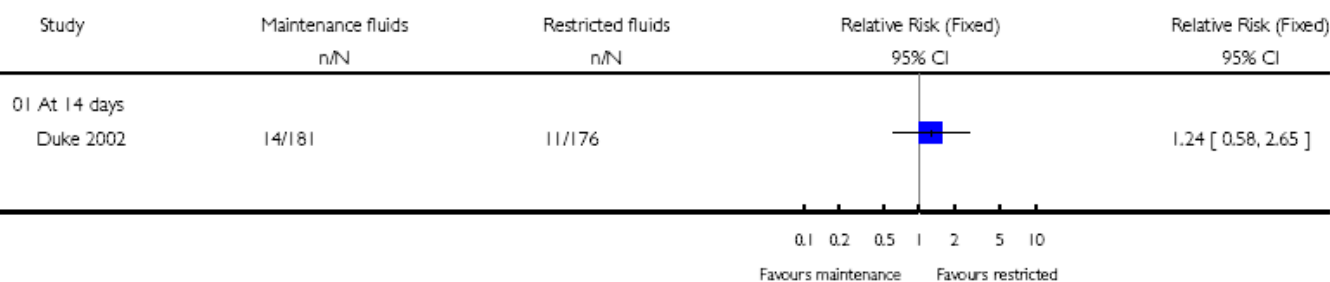


0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
 Favours maintenance Favours restricted

Analysis 01.03. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 03 Mild to moderate neurological sequelae

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis
 Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids
 Outcome: 03 Mild to moderate neurological sequelae

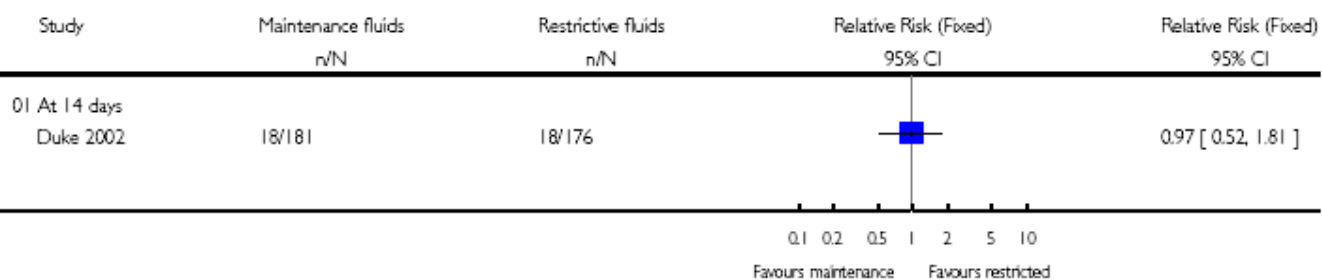
**ESITI
NEUROLOGICI**



Analysis 01.04. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 04 Hemiparesis/hemiplegia

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis
 Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids
 Outcome: 04 Hemiparesis/hemiplegia

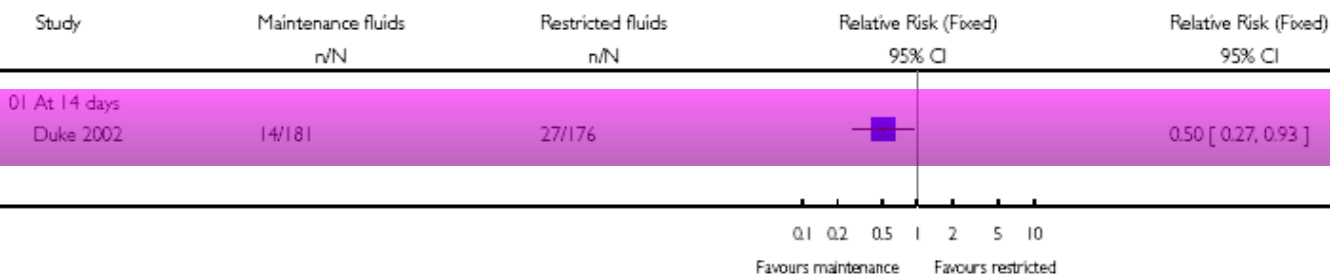
**EMIPLEGIA
OD EMIPARESI**



Analysis 01.05. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 05 Spasticity

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis
 Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids
 Outcome: 05 Spasticity

SPASTICITA'



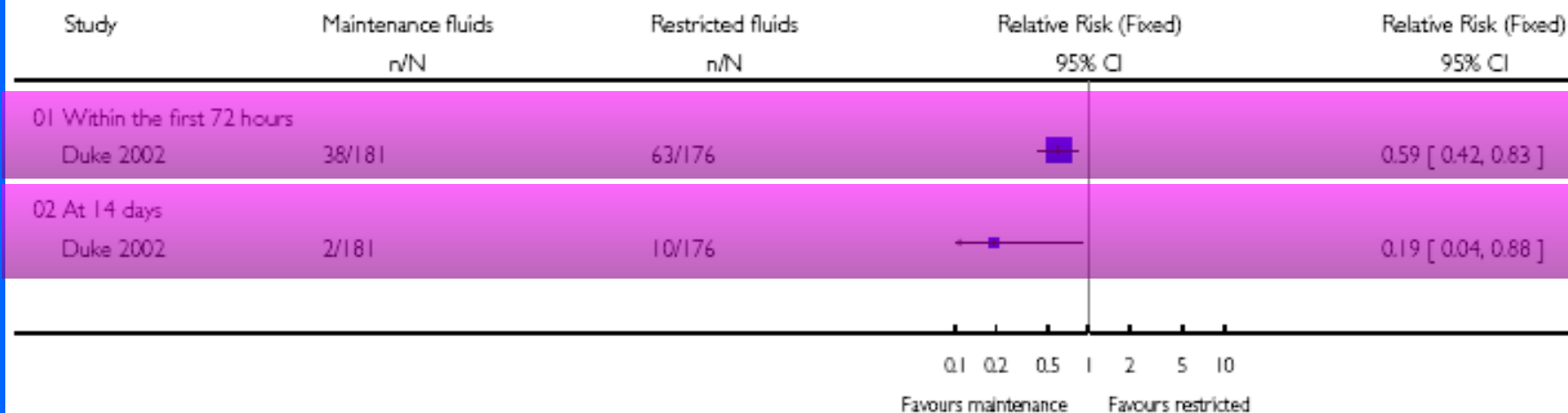
Analysis 01.06. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 06 Seizures

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis

Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids

Outcome: 06 Seizures

CRISI EPILETTICHE



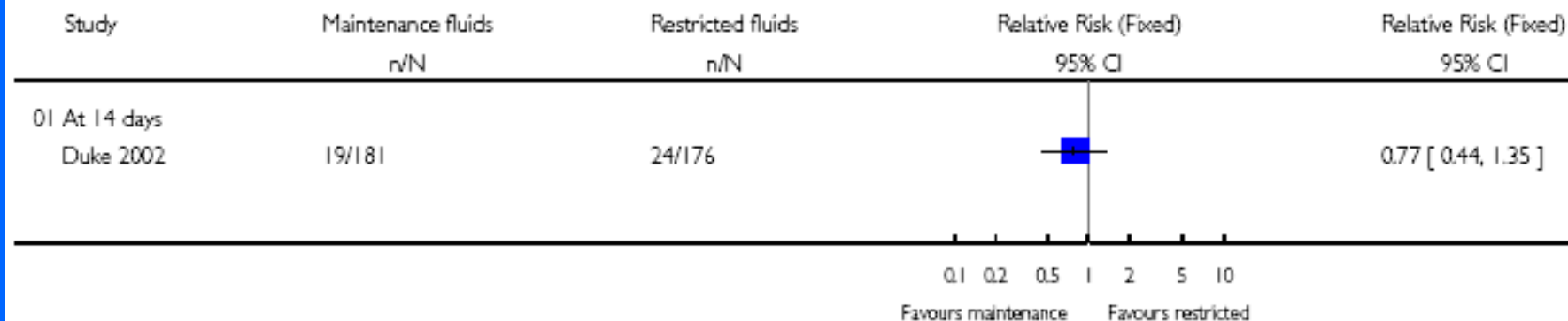
Analysis 01.07. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 07 Visual impairment

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis

Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids

Outcome: 07 Visual impairment

DEFICIT VISIVO

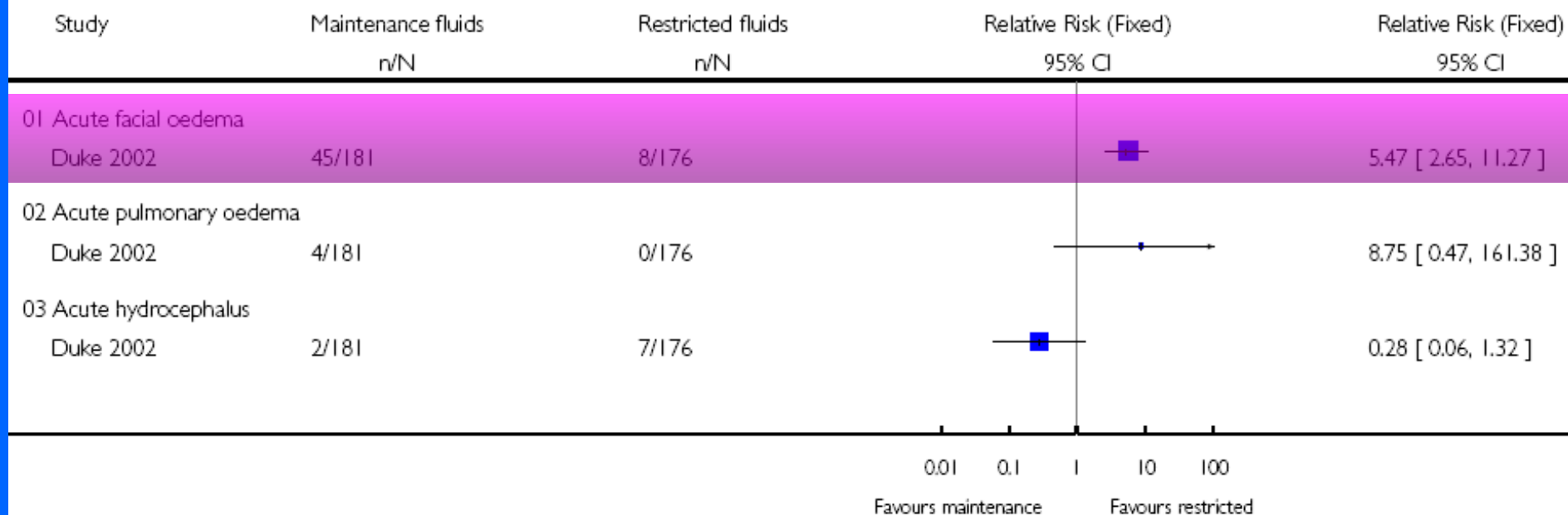


Analysis 01.09. Comparison 01 Maintenance versus restricted fluids, Outcome 09 Oedema

Review: Fluid therapy for acute bacterial meningitis

Comparison: 01 Maintenance versus restricted fluids

Outcome: 09 Oedema



Risultati

Sono stati identificati ad oggi **tre studi** che hanno trattato il problema della somministrazione

Di liquidi in fase acuta nei pazienti con menigite batterica

Non esiste alcuna differenza di mortalità nei due regimi di trattamento

Due dei tre studi hanno valutato **obiettivi clinici** e la meta analisi ha dimostrato che vi è una riduzione Statisticamente significativa nel gruppo "mantenimento di liquidi" nei confronti di **crisi epilettiche precoci spasticità ed esiti neurologici tardivi**

Non vi è alcuna differenza negli obiettivi; esiti neurologici precoci, rischio di emiparesi , perdita di vista od udito

Due dei tre studi inseriti nella revisione hanno **una grandezza del campione molto piccola** e sono stati svolti in **un singolo centro**

Lo studio di Duke domina i risultati sia della mortalità sia della morbilità

Il ritardo consistente prima della diagnosi e conseguentemente del trattamento, **l'elevata prevalenza di pazienti con malnutrizione** potrebbe condizionare una elevata percentuale di disidratazione con conseguente maggior numero di esiti neurologici a lungo termine nel gruppo tratto con restrizione di liquidi

Implicazioni per la pratica

E' preferibile somministrare una quantità di liquidi di mantenimento piuttosto che una quantità ridotta nelle prime 48 ore dalla presentazione
Presenza di deboli evidenze in condizioni di elevata mortalità o ritardo di trattamento

Implicazioni per la ricerca

Sono necessari ampi studi randomizzati e controllati sia in paesi ad alto reddito che in quelli a basso reddito, per valutare l'efficacia della restrizione di liquidi o quella della somministrazione di liquidi di mantenimento

Deve essere meglio studiata la popolazione di pazienti che si presentano precocemente e che hanno un tasso di mortalità bassa