

EL SHOCK Y LA HEMORRAGIA SUPRARRENAL EN LA ENFERMEDAD MENINGOCOCICA

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dr. Alejandro Gómez Iglesias*, Dra. María Aurora Campa Huergo*, Dr. Romelio Rodríguez León** y
Dr. Eric Martínez Torres***

Gómez Iglesias, A. y otros: *El shock y la hemorragia suprarrenal en la enfermedad meningocócica.*

Se estudian 40 pacientes menores de 15 años que fallecieron con el diagnóstico definitivo de enfermedad meningocócica. Se analiza la incidencia del *shock* y su relación con las alteraciones de las glándulas suprarrenales y con algunos datos de laboratorio. El *shock* fue más frecuente en la forma meningocócica de la enfermedad y se asoció en este caso con trombocitopenia y cifras normales o bajas de leucocitos, por lo que pudiera estar, en esta forma clínica, mediado por mecanismos sistémicos. Se sugiere que el *shock* en los niños con meningococemia pueda ser de origen nervioso central. La hemorragia suprarrenal predominó también en la forma clínica meningocócica, donde no se asoció en todos los casos con coagulación intravascular diseminada o trombocitopenia. Se analizan la relación del sodio y potasio plasmáticos y el aumento de eosinófilos como signos indirectos de insuficiencia suprarrenal. Se concluye que el daño hemorrágico a las glándulas suprarrenales no es imprescindible en la aparición del fallo circulatorio.

INTRODUCCION

La endotoxina meningocócica liberada en el torrente sanguíneo, provoca reacción de Shwartzman (local y generalizada) y *shock*. Estos efectos difieren en su patogenia, pero juntos funcionan para producir las principales manifestaciones de la meningococemia fulminante.¹

La asociación de una infección grave, colapso vasomotor, púrpura y hemorragia suprarrenal, se conoce como síndrome de Waterhouse Friderichsen desde las primeras décadas de este siglo.^{2,3} Se sabe actualmente que en los casos mortales no es obligado que haya hemorragia de la suprarrenal.⁴

En la patogenia del *shock* endotóxico de la meningococemia, se enfatiza en la participación del complemento con agregación y lisis de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y plaquetas^{5,6} (figura 1). El *shock* puede presentarse, además, por un mecanismo neurogénico:⁷ la endotoxina es capaz de actuar directamente sobre el cerebro y, a través del sistema nervioso autónomo (SNA), producir estasis pulmonar⁸ y esplácnico⁹ con disminución del retorno venoso, hipotensión y *shock* "normovolémico" (figura 2). En este caso hay poca o ninguna alteración en las cifras de plaquetas y leucocitos PMN.

* Residente de Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "William Soler".

** Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "Hermanos Cordové". Manzanillo, Granma.

*** Especialista de II Grado en Pediatría. Instructor de Pediatría del ISCM-H. Hospital Pediátrico Docente "William Soler".



Figura 1. Mecanismo de producción del shock endotóxico.



Figura 2. Patogenia del shock neurogénico en la enfermedad meningocócica.

Realizamos este trabajo, con el objetivo de determinar la relación entre colapso circulatorio y hemorragia suprarrenal en pacientes fallecidos por enfermedad meningocócica aguda. Además, se trataba de analizar el valor de algunos datos hematológicos de laboratorio como indicadores de los cambios fisiopatológicos ocurridos en estas infecciones, a veces fulminantes, para contribuir a un tratamiento más racional y efectivo.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 40 pacientes menores de 15 años que fallecieron en 9 hospitales de Ciudad de La Habana, durante el período de enero de 1982 a diciembre de 1983, ambos inclusive, con diagnóstico de enfermedad meningocócica, según los criterios emitidos por el MINSAP.¹⁰

Se consideraron 2 formas clínicas: a) meningoencefalitis meningocócica, cuando los pacientes mostraron un franco predominio de manifestaciones neurológicas, un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) compatible con una infección del sistema nervioso central (SNC) y diagnóstico bacteriológico de *N. meningitidis* en LCR o sangre y b) meningococemia, cuando los pacientes mostraron manifestaciones predominantemente generalizadas como síndrome purpúrico, fallo circulatorio y afectación multivisceral. Siete pacientes fallecieron con meningoencefalitis y 33 pacientes lo hicieron con meningococemia.

El sexo que predominó fue el masculino (60 %). Según el grupo de edad, correspondió a los menores de 1 año el 25 %, al grupo de 1 a 4 años el 22,5 % y el 52,5 % restante al grupo de 5 a 14 años (tabla 1). El 77,5 % (31 pacientes) falleció antes de las primeras 24 h de ingresado y, de este grupo, 19 niños (47,5 % del total) lo hicieron en las primeras 12 h (tabla 2). El 52,5 % (21 niños) de los pacientes estudiados quedó ingresado la primera vez que consultaron al facultativo, o sea; no tuvieron consulta previa al ingreso, el 35 % (14 niños) había tenido una consulta previa y el 12,5 % (5 niños) había tenido 2 o más consultas previas.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo (n = 40)

Edad (años)	Sexo				Total	
	Masculino	%	Femenino	%		%
1	6	25	4	25	10	25
1 a 4	5	20	4	25	9	22,5
5 a 14	13	54	8	50	21	52,5
Total	24	60	16	40	40	100

Tabla 2. Distribución de los pacientes según número de consultas previas al ingreso y estadía hospitalaria

Estadía hospitalaria (horas)	No. de consultas previas						Total	
	0	%	1	%	2 ó más	%		%
0 a 11	7		10		2		19	47,5
12 a 23	10		1		1		12	30
24 a 40	3		1		1		5	12,5
> 48	1		2		1		4	10
Total	21	52,5	14	35	5	12,5	40	100

La información clínica fue tomada de las observaciones hechas por los facultativos, contenidas en las historias clínicas revisadas, así como los resultados de los exámenes complementarios realizados. Se tomaron los resultados de los estudios necrópsicos realizados por los departamentos respectivos de Anatomía Patológica, tanto lo relacionado con la hemorragia suprarrenal como la coagulación intravascular diseminada (CID). Fueron establecidas las relaciones clínico-patológicas pertinentes y discutidos los resultados.

La muestra estudiada se dividió en grupo I, integrado por pacientes que mostraron hemorragia suprarrenal en la autopsia (28 pacientes) y grupo II, integrado por aquellos a quienes no se les encontró hemorragia suprarrenal (12 pacientes). Se estudió en uno y otro grupo la incidencia de los diferentes tipos de hallazgos necrópsicos.

RESULTADOS Y DISCUSION

SHOCK

El *shock* se diagnosticó en 38 de 40 pacientes estudiados, para el 95 % (tabla 3). Desglosado según forma clínica encontramos que el 100 % de los fallecidos con meningococemia presentó *shock*, mientras que en la forma clínica meningoencefálica, 5 de un total de 7 fallecidos presentó este estado clínico, para el 71 %.

Tabla 3. Incidencia de shock, trombocitopenia y cifras de leucocitos, según forma clínica

Incidencia	Forma clínica					
	Meningoencefalitis n = 7		Meningococemia n = 33		Total n = 40	
	No.	%	No.	%	No.	%
<i>Shock</i>	5	71,4	33	100	38	95
Plaquetas ≤ 100 000 x mm ³	0		16	48,5	16	40
Leucocitos ≤ 10 000 x mm ³	3	42,8	21	63,6	24	
No recuento plaquetario	1	14,2	5	15,2	6	15
No recuento leucocitario	0		1	3,0	1	2,5

La endotoxina, al actuar por vía sistémica, puede provocar *shock*, la reacción de Shwartzman generalizada o ambos fenómenos. Hjort y Rapaport¹ señalan que estos pacientes mueren con relación de Shwartzman, pero de *shock* endotóxico.¹ Modernamente se enfatiza en la participación del complemento en la patogenia del *shock* endotóxico,¹¹ tanto por la vía alterna¹² como por la clásica,¹³ mediante la activación del sistema de la coagulación y la liberación de péptidos vasoactivos. El *shock* también puede ser de origen nervioso central⁷ producido por estasis pulmonar⁸ o esplácnico,⁹ sin que necesariamente exista alteración en el volumen total de sangre.

Ya Banks,¹⁴ en el año 1948, describió 4 formas de meningococemia aguda: la común u ordinaria, la "adrenal", la encefálica y la forma mixta. Esto se corresponde aproximadamente con las formas clínicas, según Lewis:¹⁵ aquella en que la conciencia y la tensión arterial están normales, la que muestra *shock* solamente, la caracterizada por coma solamente y, por último, la forma clínica en la cual coma y *shock* se muestran asociados.

En los pacientes con *shock* mediado por mecanismos neurogénicos, la hipotensión está precedida por hiperventilación, afectación de la conciencia y una disminución en el retorno venoso sin cambios en la volemia.⁹ Todos los pacientes fallecidos con la forma meningoencefálica a los cuales se les realizó estudio de plaquetas (80 % del total), presentaron cifras mayores de 100 000 por mm³ (tabla 3 figura 3). No se encontró trombocitopenia en este grupo. En estudios experimentales en animales, se ha provocado *shock* suministrando pequeñas cantidades de endotoxina meningocócica en el SNC (intraventricular),

sin haberse comprobado trastornos en los mecanismos de la coagulación ni alteraciones metabólicas comunes en el shock por la acción de endotoxinas sistémicas.⁷

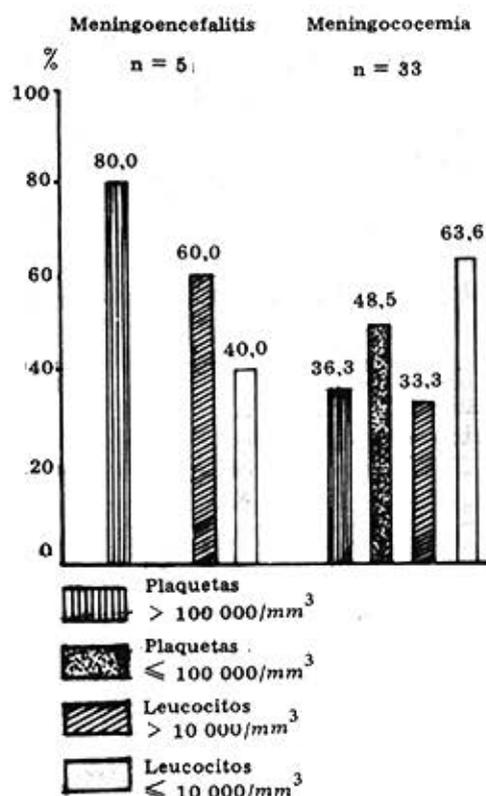


Figura 3. Shock, recuento plaquetario y de leucocitos, según forma clínica.

En la forma clínica meningocócica se comprobó caída de las cifras de plaquetas a valores de 100 000 por mm^3 o menos en el 48,5 % y recuentos normales en el 36,3 % de los pacientes estudiados. En el 15,2 % restante no se realizó este estudio. Se plantea que producto de la interacción entre bacterias y mecanismos de defensa del huésped, se produce muerte de bacterias con aumento del nivel de endotoxinas en sangre, la cual se une a las plaquetas y al complemento, lo que da lugar, por un lado, a agregación plaquetaria que al unirse a agregados de leucocitos provoca bloqueo microcirculatorio y, por otro lado, destrucción de plaquetas que liberan sustancias vasoactivas.¹²

Respecto a la relación entre shock y recuento de leucocitos, 3 pacientes fallecidos con la forma meningocócica tenían cifras de leucocitos por encima de 10 000 por mm^3 , para el 60 % del total, los otros 2 tenían cifras inferiores. En la forma clínica meningocócica, 21 pacientes de un total de 33 presentaron cifras de leucocitos iguales o inferiores a 10 000 por mm^3 , para el 63,3 %, y 11 mostraron cifras superiores, para el 33,3 %; en el paciente restante no apareció este dato.

Se evidencia que en el shock asociado con la forma meningocócica predominó el recuento leucocitario igual o inferior a 10 000 por mm^3 (de éstos, el 45 % tenía menos de 5 000 leucocitos por mm^3).

De los 21 pacientes de la forma meningocócica con cifras de leucocitos iguales o inferiores a 10 000 por mm^3 , 11 (52,3 %) presentaron trombocitopenia, sin tener en cuenta 2 pacientes en que no apareció realizado este estudio.

Se encontró la tendencia a coexistir la disminución de ambos tipos de células en los estudios de sangre periférica, al menos durante los períodos de mayor gravedad.

Las microembolias de glóbulos blancos y plaquetas pueden ser muy extensas y originar gran trombocitopenia y leucopenia, ya que las células quedan aprisionadas en el pulmón. Esto ocurre sin que se produzca ningún depósito de fibrina durante la fase inicial de shock séptico. Los agregados de leucocitos quedan ocultos por los agregados de plaquetas mucho mayores.¹⁶ También se conoce que los productos de activación plaquetaria y otras sustancias que intervienen en el escape a los tejidos del plasma en la microcircula-

ción, como las anafilatoxinas (C5_a) y leucotrienes B₁, dependen del leucocito polimorfo-nuclear.¹⁷

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La hemorragia suprarrenal estuvo presente en 28 de los 40 pacientes estudiados (70 %). Fue más frecuente en la forma clínica meningocócica (27 de 33, para el 81,8 %) que en la forma meningoencefálica (1 de 7, para el 14,2 %) (tabla 4). Se acepta en los textos clásicos de Patología, que la causa más frecuente de hemorragia suprarrenal es la infección y el microorganismo que más a menudo participa es el meningococo,⁴ aunque algunos autores insisten en la frecuencia de la infección por otros gérmenes como causa de la misma, por ejemplo, el bacilo piocianico (*P. aeruginosa*).¹⁸

Tabla 4. Incidencia de hemorragia suprarrenal, CID y algunos aspectos de laboratorio, según forma clínica

Incidencia	Forma clínica					
	Meningoencefalitis n = 7		Meningococemia n = 33		Total n = 40	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hemorragia suprarrenal	1	14,7	27	81,8	28	70
CID	0		8	24,2	8	20
Eosinófilos > 50 x mm ³	1	14,7	11	33,3	12	30
Relación Na/k < 30	1	14,7	2	6,0	3	7,5
Relación Na/k ≥ 30	2	29,4	21	52,2	23	57,5
Ionogramas no realizados	4	58,8	10	30,3	14	35

La asociación de infección grave, comienzo brusco, progreso rápido, exantema purpúrico difuso, aumento súbito de temperatura, colapso profundo y hemorragia suprarrenal, se conoce como síndrome de Waterhouse Friderichsen desde las primeras décadas de este siglo. No obstante, actualmente se acepta que en los casos mortales no es obligado que exista hemorragia suprarrenal.¹⁴

La frecuencia de hemorragia suprarrenal en el grupo de fallecidos estudiados fue alta, lo cual coincide con varios investigadores,¹ aunque otros señalan haberla encontrado relativamente poco¹⁹ y otros concluyen que la hemorragia suprarrenal en la meningococemia fulminante fue solamente una lesión asociada.²⁰ En la necropsia de estos pacientes puede encontrarse solamente sangramiento microscópico, lesiones unilaterales o aun suprarrenales de aspecto completamente normal.¹

En la patogenia de la afectación suprarrenal se invocan distintos factores: la acción directa del meningococo o el efecto de la toxina sobre las paredes capilares, la actividad tromboplástica desencadenada por la endotoxina que da lugar a la CID y otros.²¹

La CID (tal como fue señalada por los patólogos) estuvo presente en 8 pacientes del total de 40 estudiados (20 %). Siempre se halló en pacientes fallecidos con la forma meningocócica. En el único fallecido de la forma meningoencefálica que tuvo hemorragia suprarrenal, no se encontró CID ni caída de las plaquetas. Ya se ha hecho referencia a la existencia de manifestaciones coagulopáticas (incluyendo congestión y sangramiento de suprarrenales) en animales de experimentación, mediante la acción directa de la endotoxina meningocócica en el SNC a través del sistema autónomo⁷ (figura 4), sin embargo, de los fallecidos con meningococemia que tuvieron hemorragia suprarrenal (27 de 33 pacientes), el 55,5 % tuvo trombocitopenia y el 25,9 % evidencias de CID al microscopio de luz. *Margaretten*,²² mediante la microscopía electrónica, demostró estructuras con la periodicidad propia de la fibrina en la microvasculatura de suprarrenales y otros órganos, lo que reafirma la participación de la CID en la génesis de esta complicación. Se ha insistido por algunos¹ que la no demostración de coágulos de fibrina en los tejidos no excluye la coagulación intravascular diseminada, pues la acción fibrinolítica que continúa después del fallecimiento impide en ocasiones poner esto en evidencia.

En cuanto a la asociación de hemorragia suprarrenal con algunos elementos de laboratorio clínico, encontramos que el paciente que falleció con la forma meningoencefálica tuvo una relación sodio-potasio de 22,5, mientras que 2 de los 27 fallecidos con meningococemia y hemorragia suprarrenal (7,4 %) tuvieron esta relación por debajo de 30. Al respecto de la utilidad de los exámenes de laboratorio en el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda, ha dicho *Güell*²³ que raramente la determinación inmediata del índice sodio-potasio en el suero revela una variación precoz de su valor normal de 30 al de 20, y agrega que en casos de comienzo brusco, el ionograma puede ser normal al inicio.

El recuento de los eosinófilos puede ser útil para el diagnóstico de insuficiencia adrenal aguda, ya que éstos se elevan a 50 por mm^3 en el *shock* por otras causas, pero en la insuficiencia suprarrenal puede estar por encima de esta cifra.²³

Este aumento de los eosinófilos (o, como otros han dicho, ausencia de la eosinopenia esperada para una infección aguda), estuvo presente en el 33,3 % de los fallecidos con meningococemia que mostraron hemorragia suprarrenal, lo que se comprobó también en el fallecido con la forma clínica meningoencefálica. Esta cifra se obtuvo del leucograma realizado al ingreso del paciente y no de un recuento absoluto de eosinófilos, lo cual probablemente hubiera arrojado una mayor positividad. Sin embargo, un descenso por



Figura 4. Acción de la endotoxina meningocócica por mecanismos neurogénicos.

debajo de la cifra señalada no descarta la insuficiencia suprarrenal, puesto que los eosinófilos son susceptibles a cantidades muy pequeñas de corticoides.

El criterio de que el daño a las glándulas suprarrenales determinaba la irreversibilidad del *shock* y explicaba la mortalidad por infecciones sobreagudas, ha sido familiar a clínicos y pediatras. Existen, sin embargo, múltiples evidencias de que la insuficiencia suprarrenal no sea la causa del fallo circulatorio.⁹ Así, se ha visto que no siempre han aparecido hemorragias adrenales en pacientes fallecidos con *shock* y viceversa, tales cambios se han encontrado en la necropsia de pacientes que no presentaron fallo circulatorio durante la enfermedad. En nuestra casuística, 12 pacientes fallecidos no tuvieron hemorragia suprarrenal, incluyendo 4 que tuvieron meningococemia y *shock*. Por el contrario, en un paciente fallecido que padecía de una forma clínica meningoencefálica, el cual no presentó signos de *shock*, la necropsia puso en evidencia la hemorragia suprarrenal.

Se han aportado, además, elementos de otro tipo para demostrar que la insuficiencia suprarrenal no es la causa del *shock*. En experiencias con animales, la adrenalectomía total no produjo fallo circulatorio agudo.²⁴ Además, se han encontrado niveles altos, tanto de epinefrina como de 17-hidroxicorticosteroides, en las venas adrenales de animales sometidos a *shock* experimental.²⁵ Tampoco hay demostración suficiente para sostener el criterio de insuficiencia "relativa" de hormonas suprarrenales en el *shock*.⁹ *Bosworth*²¹ también apoya el criterio de que no existe relación necesaria entre *shock* e insuficiencia suprarrenal.

Diversos autores^{1, 9, 18, 19, 26} coinciden en que la muerte en la meningococemia fulminante no resulta de la insuficiencia suprarrenal aguda, sino de la endotoxemia aguda y *shock*. Por tal motivo, se distribuyeron los 40 fallecidos estudiados en 2 grupos (tabla 5). El grupo I integrado por 28 pacientes que mostraron hemorragia suprarrenal en la necropsia y el grupo II, formado por 12 pacientes sin hemorragia suprarrenal, con el fin de encontrar su correlación con otros hallazgos anatomopatológicos.

En el grupo I predominó en forma porcentual la coagulación intravascular diseminada, el edema pulmonar, la hemorragia endocárdica y la hemorragia cerebral, en relación con el grupo II.

En el grupo I y en II hubo una incidencia porcentual semejante de los siguientes aspectos: neumonía, miocarditis, herniación cerebelosa y herniación cerebral. En el grupo II, o sea, sin hemorragia suprarrenal, fue mayor la incidencia de los aspectos restantes: hemorragia pulmonar, edema cerebral y encefalitis, en comparación con el grupo I, que presentó hemorragia suprarrenal.

Como se aprecia, tanto en el grupo I como en el II se presentaron indistintamente manifestaciones hemorrágicas o inflamatorias, así como repercusión en los mismos órganos: corazón, cerebro y pulmón, sin que se pueda establecer un patrón que se asociara con mayor frecuencia con la hemorragia suprarrenal. Esto apoya el criterio de que se trata de una manifestación coagulopática más, de mecanismo multicausal, en dependencia de la acción de una reacción de Shwartzman, tanto local como generalizada, cuya expresión depende de factores tales como el grado de inflamación local, la extensión de la coagulación intravascular, el estado funcional del sistema reticuloendotelial, el flujo sanguíneo y otros factores.¹

Tabla 5. Hemorragia suprarrenal: su relación con otros aspectos anatomopatológicos

Aspectos anatomopatológicos	Grupo I		Grupo II		Total	
	Pacientes con hemorragia suprarrenal n = 28		Pacientes sin hemorragia suprarrenal n = 12		n = 40	
	No.	%	No.	%	No.	%
CID	7	25,0	1	8,3	8	20,0
Edema pulmonar	13	46,4	3	25,0	16	40,0
Hemorragia endocárdica	15	53,5	3	25	18	45
Hemorragia cerebral	7	25,0	2	16,6	9	22,5
Neumonía	6	21,4	3	25	9	22,5
Miocarditis	6	21,4	3	25	9	22,5
Herniación cerebelosa	2	7,14	1	8,3	3	7,5
Herniación cerebral	1	3,6	1	8,3	2	5
Hemorragia pulmonar	13	46,4	8	66,6	21	52,5
Edema cerebral	11	39,2	9	75,0	20	50,0
Encefalitis	3	10,7	3	25,0	6	15,0

SUMMARY

Gómez Iglesias, A. et al.: *Shock and suprarenal hemorrhage in meningococcal disease.*

Forty patients aged less than 15 years, who died with determined diagnosis of meningococcal disease, are studied. Incidence of shock and its relation to alterations of suprarenal glands and with some laboratory data is analyzed. Shock was more frequent in the meningococemic form of disease and was associated, in this case, with thrombocytopenia and normal or low leukocyte figures, therefore, in this clinical form, it could be mediated by systemic mechanisms. It is suggested that shock in children with meningoenkephalitis can be central nervous originated. Suprarenal hemorrhage also prevailed in the meningococemic clinical form, but in all the cases it was not associated with disseminate intravascular coagulation or thrombocytopenia. Plasma sodium and potassium relation and increased eosinophiles as indirect signs of suprarenal insufficiency are analyzed. It is concluded that hemorrhagic damage to suprarenal glands is not imperative to the onset of circulatory failure.

RÉSUMÉ

Gómez Iglesias, A. et al.: *Le choc et l'hémorragie surrénalienne dans la maladie méningococcique.*

L'étude a porté sur 40 patients âgés de moins de 15 ans qui sont décédés avec le diagnostic définitif de maladie méningococcique. Il est analysé l'incidence du choc et son rapport avec les altérations des glandes surrénales et avec certaines données de laboratoires. Le choc a été plus fréquent dans la forme

méningococcémique de la maladie et dans ce cas il s'est associé à une thrombocytopenie et à des chiffres normaux ou réduits de leucocytes, donc dans cette forme clinique il pourrait avoir comme intermédiaire des mécanismes systémiques. Les auteurs suggèrent que le choc chez les enfants atteints de méningo-encéphalite pourrait avoir une origine nerveuse centrale. L'hémorragie surrénalienne a aussi prédominé dans la forme clinique méningococcémique, où il ne s'est pas associé dans tous les cas à la coagulation intravasculaire disséminée ou à la thrombocytopenie. Il est analysé le rapport du sodium et du potassium plasmatiques, et l'augmentation des éosinophiles comme signes indirects d'insuffisance surrénalienne. Les auteurs concluent que l'atteinte hémorragique aux glandes surrénales n'est pas indispensable dans l'apparition de l'atteinte circulatoire.

BIBLIOGRAFIA

1. Hjort, P. F. et al.: The Shwartzman reaction: pathogenic mechanisms and clinical manifestations. *Ann Rev Med* 16: 135-168, 1964.
2. Waterhouse, R.: A case of renal apoplexy. *Lancet* 1: 576, 1911. (Citado por Thomison.)
3. Thomison, J. B.; J. L. Shapiro: Adrenal lesions in acute meningococemia. *Arch Pathol Arch Pathol* 63: 527-531, 1957.
4. Robbins, S. L.: Patología estructural y funcional. Ed. Revolucionaria, La Habana, 1978.
5. Mizock, B.: Septic shock, *Arch Intern Med* 144: 579-585, March, 1984.
6. Sheagren, J. N.: Septic Shock and Corticosteroids. *N Engl J Med* 305: 456, 1981. (Editorial.)
7. Ducker, T. B.; R. L. Simmons: The pathogenesis of meningitis. *Arch Neurol* 18: 123-128, 1968.
8. Udhoji, V. N. et al.: Hemodynamic studies on clinical shock associated with infection. *Am J Med* 288: 1261-1264, 1963.
9. May, C. D.: Circulatory failure (shock) in fulminant meningococcal infection. *Pediatrics* 25: 316-328, 1960.
10. MINSAP: Enfermedad meningocócica: criterios de diagnóstico definitivo o de certeza. La Habana, 1983.
11. Heideman, M. et al.: Complement activation early in endotoxic shock. *J Surg Res* 26: 74, 1979.
12. Rowe, M. L.: Gram-negative septicemic shock, In: *Pediatric Surgery*. 3ed ed., Chicago, Ravitch, Benson et al.: Year Book Medical Publishers, 1979. Pp. 39-53.
13. Manson-Bahr, P. E. C.; F. I. C. Apter: *Manson's Tropical Diseases*. London, Bailliere Tindall, 1982. P. 397.
14. Banks, H. S.: Meningococcosis: a protean disease. *Lancet* 2: 635-640, 677-681, 1948.
15. Lewis, L. S.: Prognostic factors in acute meningococemia. *Arch Dis Child* 54: 44-48, 1979.
16. Gelin, L. E. et al.: Choque séptico. *Clin Quir North Am* 1: 159-172, 1980 (*Surg Clin North Am* 60 (1), 1980).
17. Lundberg, C. et al.: Polymorphonuclear leukocyte (PMNL) dependent and independent microcirculatory plasma leakage. *Prog App Microcirc* 1: 86-99, 1983.
18. Margaretten, W. et al.: Septicemic adrenal hemorrhage. *Am J Dis Child* 105: 346-351, 1963.
19. De Voe, I. W.: The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev* 46(2): 162-190, 1982.
20. Ferguson, J. H.; D. D. Chapman: Fulminating meningococcal infections and the so-called Waterhouse Friderichsen syndrome. *Am J Pathol* 24: 763-795, 1948. (Citado por De Voe.)
21. Bosworth, C.: Reversible adrenocortical insufficiency in fulminant meningococemia. *Arch Intern Med* 139: 823-824, 1979.
22. Margaretten, W. et al.: An electron microscope study of a case of meningococemia in man. *Am J Dis Child* 114: 268-277, 1967.
23. Güell, R.: *Temas de Endocrinología Infantil*. La Habana, Instituto Cubano del Libro, y Barcelona, Editorial Espaxs, 1975. P. 181.
24. Greep, R. O. et al.: Adrenal cortical insufficiency in the rhesus monkey. *Endocrinology* 50: 644, 1952.

25. *Egdahl, R. H.*: The differential response of the adrenal cortex and medulla to bacterial endotoxin. *J Clin Invest* 38: 1120, 1959. (Citado por May.)
26. *Bell, W. E.*; *D. L. Silber*: Meningococcal meningitis: past and present concepts. *Mil Med* 136: 601-611, 1971.

Recibido: 17 de abril de 1985. Aprobado: 12 de octubre de 1985.

Dr. *Alejandro Gómez Iglesias*. Ave. 227 No. 21805 entre 216 y 222, Reparto Fontanar, municipio Boyeros, Ciudad de La Habana, Cuba.



Usted puede adquirir en la Red de ventas de libros del Ministerio de Cultura. Aspectos quirúrgicos de interés para el cirujano cubano-internacionalista.

REVISTA

**COR et
VASA**

**PARA LA INVESTIGACION
CARDIOVASCULAR**

Se publica en Praga como órgano representativo y conjunto de los cardiólogos de Checoslovaquia, URSS, RDA, Polonia, Bulgaria, Cuba, Hungría y Rumanía y ya arriba a su vigésimo segundo aniversario de existencia.

COR et VASA publica artículos del campo de la cardiología y la angiología (patogénesis, diagnóstico clínico, epidemiología, prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares), la fisiología y fisiopatología del sistema cardiovascular, los problemas relacionados con la cirugía cardíaca, así como los métodos y técnicas de tratamiento e investigación.

Esta revista se publica 6 veces al año, en 2 ediciones. Una edición aparece en inglés, con algunos artículos en francés o alemán, y otra edición en idioma ruso.

Usted puede suscribirse en el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, en Ciudad de La Habana o en los centros provinciales. El precio de la suscripción anual es de \$12.00. Podrá suscribirse por la cantidad de números que usted desee.

COR et

VASA

COR et COR et COR et

VASA VASA VASA