

11227
29/12/68

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DETERMINACION DE ELECTROFORESIS DE PROTEINAS Y PERFIL DE LIPIDOS
EN PACIENTES CON EMBOLIA GRASA POSTRAUMATICA. POSIBLES FACTORES
DE PREDICCION.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. JAIME ALBERTO RIVAS RUIZ

MEXICO, D.F. 1987.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El síndrome de embolia grasa postraumática, fue descrito inicialmente - por Zenker en 1981 (1). Sin embargo, se reconoció ampliamente hasta la década de los cuarentas, durante la Segunda Guerra Mundial, debido al - incremento de muertes por traumatismos. Informándose que se encontraron datos de embolia grasa, hasta en el 65% de los pacientes muertos en batalla (2).

Respecto a su definición, la mayoría de los autores, se refieren a este padecimiento, como una variante de otro síndrome ampliamente conocido - con el nombre de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (IRPA) (1.3).

Aún cuando, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, han sido importantes, no se ha logrado resolver uno de los - problemas que desde el punto de vista clínico es crucial, me refiero específicamente al del diagnóstico precoz.

El diagnóstico oportuno es importante, ya que la embolia grasa tiene la peculiaridad, de que una vez que se presentan las primeras manifestaciones clínicas, su evolución hacia la insuficiencia respiratoria grave, se lleva a cabo en minutos a pocas horas (3). De ahí que, una de las preocupaciones de los investigadores clínicos, ha sido el de encontrar una variable que permita prever, que pacientes desarrollarán esta entidad, -- con el objeto de administrar un tratamiento adecuado y oportuno.

Para tal efecto, se han analizado el comportamiento, de una serie de características como son: edad de los pacientes, sexo, tipo de fractura, - cuantificación de plaquetas en sangre venosa, presencia de lípidos en la orina, determinación de lípidos en secreción bronquial y la cuantificación de oxígeno en sangre arterial (4,5,6). Hasta el momento ha quedado razonablemente demostrado, que únicamente la determinación de oxémia ar-

terial, es la única variable que podemos considerar útil en la detección precoz de la embolia grasa (3,4). Dicho lo anterior, parecería que no tendría objeto el buscar otro parámetro predictivo, sin embargo, en la práctica clínica, nos enfrentamos al problema que la cuantificación de oxígeno arterial puede ser fácilmente alterada, por diversos factores como son: hiperventilación, uso indiscriminado de oxígeno por cáteter nasal, anemia aguda, traumatismos tórácicos; así como enfermedades pulmonares subyacentes. Por lo que, en el presente estudio se investigó el comportamiento de las proteínas conocidas como de respuesta de fase aguda y se determinó el perfil de lípidos, en pacientes quienes sufrieron fracturas de huesos largos, con el objeto de demostrar la utilidad predictiva de las alteraciones en las dos variables mencionadas, en el síndrome de embolia grasa.

DEFINICION

Literalmente el término de embolia grasa significa: obstrucción de vasos por macroglobulos de grasa que circulan en la sangre.

La mayoría de los autores definen al síndrome de embolia grasa como una forma de insuficiencia respiratoria progresiva, secundaria a la presencia de globulos de grasa en el pulmón; provenientes del sitio de fractura o traumatismo (1,3).

Otros prefieren hacer mención de este síndrome en relación con algunas de sus características histopatológicas y lo definen: como una lesión difusa del pulmón, ocasionada por embolos de grasa, que producen un edema no cardiogénico (no hidrostático); e insuficiencia ventilatoria aguda -- (1.3).

En realidad estas definiciones son incompletas ya que no reflejan, todos los cambios patológicos y la gravedad clínica con la que cursan los pacientes que padecen esta enfermedad. Sin embargo, si nos tuviésemos que inclinar por alguna de ellas, la más correcta desde nuestro punto de vista sería la primera, ya que nos permite inferir que dicha obstrucción de vasos, es a un nivel general y no solamente en el pulmón.

Complementando lo anteriormente escrito, podríamos decir, que se trata de una enfermedad sistémica, desencadenada por un traumatismo en tejidos blandos y/o huesos, que secundariamente y por mecanismos aún no bien precisados, se forman macroglobulos de grasa, se incrementa la agregabilidad plaquetaria, se activan leucocitos y complemento; todo lo cual interviene para causar una lesión endotelial con aumento de la permeabilidad y formación de edema intersticial, siendo más aparente en el pulmón y en el sistema nervioso central.

ETIOLOGIA

Las enfermedades que pueden originar el síndrome de embolia grasa son:

- 1.- Traumatismos que se acompañan de lesión severa de tejidos blandos y habitualmente de fracturas de huesos largos como son: fémur, húmero, tibia, etc. y pelvis. (3).
- 2.- Quemaduras, de segundo y tercer grado. (4.5)
- 3.- Cirugía Abdominal. (4.5).
- 4.- Circulación Extracorporea. (4.5).
- 5.- Etilismo. (5.6).
- 6.- Diabetes Mellitus. (5.6).
- 7.- Colagenopatías. (7).
- 8.- Anemia drpanocítica o de células falciformes. (6).
- 9.- Masaje cardíaco. (4.6).
- 10.- Infecciones. (6).
- 11.- Alimentación Parenteral. (6).

Cabe señalar que en todas las entidades mencionadas, esta involucrado en forma directa o indirecta, el metabolismo de lípidos o lesión de tejido adiposo.

Es necesario enfatizar que aún cuando potencialmente, todas estas entidades pueden producir la embolia grasa, son especialmente los traumatismos quienes más frecuentemente la desencadenan. Reportándose como casos aislados

dos y curiosos por las otras causas mencionadas, y de hecho no existe una casuística significativa.

FRECUENCIA.

Durante la Segunda Guerra Mundial, el comité para el estudio de la severidad de las lesiones, informó que se encontraron datos de embolia grasa en los pulmones del 65% de 60 pacientes muertos por heridas producidas en batalla (2). Robb-Smith en 1941 estudió 789 pacientes traumatizados, 41 de ellos presentaron datos de embolia grasa (8). Newman en 1948 reportó cinco casos de embolia grasa, después de haber analizado 89 pacientes con fracturas de huesos largos (9). Schuttemeyer y Flasch en 1950 realizaron un estudio en 95 pacientes lesionados, informaron que cinco de ellos fallecieron por embolia grasa (10). Pollak y colaboradores en 1970 presentaron un estudio, en el cual se analizaron 100 casos de pacientes con fracturas de huesos largos, 17 de los cuales presentaron embolia grasa (11). Steven A. Schonfeld en 1983, informaron de cinco casos de embolia grasa postraumática de 64 pacientes estudiados (12).

Otros autores, en base a estudios histopatológicos, informan que la enfermedad se presenta del 67 al 97% de los casos de trauma agudo (13). Sin embargo, se reconoce sólo en el 5% al 30% de los casos (6,13,14).

En cuanto a mortalidad, los informes concuerdan en que la embolia grasa postraumática, es la causa de muerte en el 5% al 15% en los pacientes traumatizados (6,15).

La frecuencia del padecimiento, es baja en los dos extremos de la vida, afectando principalmente a la población que comprende de los 15 a los 50 años de edad (3,7).

Los diversos estudios, han demostrado que esta enfermedad afecta por igual a ambos sexos (6,16).

En nuestro país no existen estudios de tipo epidemiológico, que nos indiquen cual es la frecuencia del padecimiento.

En resumen, es evidente que no existe un acuerdo entre los hallazgos clínicos y patológicos, aparentemente la mayoría de los pacientes que cursan con fracturas de huesos largos, presentan en algún momento embolia - grasa, no siendo clínicamente evidente en muchos de ellos.

PATOLOGIA.

Hallazgos Macroscópicos e Histopatológicos en el Pulmón.

A simple vista, los pulmones presentan una coloración rojiza-oscuro e incremento uniforme de su peso y densidad, posterior a las primeras horas de evolución. En etapas más tardías la coloración se torna café, - con áreas amarillentas y presencia de quistes (13,17,18).

Microscopía de Luz.

En la fase aguda se identifica; congestión de venulas, capilares y arteriolas; leucostásis, disrupción del endotelio capilar; presencia de macro y microtrombos en la luz de las pequeñas arterias, formados por plaquetas, fibrina y lípidos (13,18,19), a nivel intersticial hay edema, - leucocitos, macrófagos, hemorragia, depósitos de fibrina; lípidos en forma de gotas de grasa; en los alveolos hemorragia alveolar, gotas de grasa, fibrina; restos de sustancia tensoactiva, membrana hialina (13,18).

En la fase tardía se encuentra infiltración celular consistente en: mononucleares y macrófagos, engrosamiento de tabiques alveolares. El líquido presente en los alveolos, contiene proteínas y sangre que se organiza y forma una trama de fibrosis intra-alveolar. (18).

Microscopía Electrónica.

Ultra estructuralmente, se han encontrado trombos constituidos por plaquetas y fibrina, así como embolos de grasa, en las células endoteliales: edema, con dilatación del retículo endoplásmico y de las mitocondrias, - estas células endoteliales se separan de la membrana, necrosándose y se colectan en la luz de los capilares. Las plaquetas se adhosen a la pared capilar denudada incrementándose los trombos que ocluyen la luz de los vasos. Los linfáticos pulmonares también muestran alteraciones estructurales, encontrándose dilatados en forma prominente (18,20,21,22).

En etapas tardías se identifica, engrosamiento y formación de nuevas membranas basales capilares, células endoteliales hipertróficas, macrófagos

a nivel intersticial, fibrosis, tortuosidad de los capilares y engrosamiento de las membranas alveolares (20).

Los hallazgos descritos, son encontrados en diferentes estadios en los pulmones de un mismo paciente, por lo que ha sido necesario reproducir experimentalmente el síndrome de embolia grasa, para conocer más o menos con certeza cual es la secuencia y el tiempo en que se presentan los cambios mencionados.

Estos estudios experimentales han demostrado que la congestión capilar; el edema intersticial y la presencia de glóbulos de grasa, están presentes desde la primera hora posterior al daño inicial. La leucostásis y el edema alveolar son evidentes a las 24 hrs. Los cambios anteriormente descritos son, bajo microscopía de luz. Por microscopía electrónica se aprecia edema intersticial, microtrombosis, embolos de grasa, desde la primera hora posterior al daño. La leucostasis y el edema alveolar es evidente desde las 4 hrs. posterior al evento lesivo. (20).

Hallazgos Macroscópicos e Histopatológicos en el Cerebro y Riñón.

A simple vista ambos órganos muestran aumento de su volumen; y su peso y densidad se incrementan. En la superficie se aprecian zonas hemorrágicas pequeñas, así como lesiones petequiales. (19, 20).

Los cortes de riñón analizados con microscopio de luz muestran; embolos de grasa a nivel de glomérulos y túbulos, microtrombos con necrosis tubular. Los embolos de grasa también se identifican en el cerebro predominantemente en la materia grís, edema, microinfartos. (13).

No se han encontrado cambios significativos en otros órganos.

FISIOPATOLOGIA.

Siendo la insuficiencia respiratoria progresiva, el hecho más sobresaliente del síndrome de embolia grasa, la mayoría de los estudios que investigan la fisiopatología; están orientados a descubrir los mecanismos de lesión pulmonar y pocos son los que analizan las lesiones en otros órganos.

Para explicar el mecanismo de daño pulmonar, clásicamente se reconocen las siguientes teorías:

- 1.- Teoría Mecánica: Postula que el bloqueo mecánico de los capilares, - por los embolos de grasa provenientes de la medula ósea es capaz de explicar los cambios patológicos y clínicos tanto a nivel pulmonar - como a nivel de sistema nervioso central, ya que la oclusión de estos vasos produce necrosis de las células endoteliales con disrupción y formación de edema intersticial (3,15).
- 2.- Teoría Química: En base a que se ha demostrado, que los ácidos grasos y en especial el ácido oleico, son capaces de reproducir la insuficiencia respiratoria que se presenta en la embolia grasa; se postula en esta teoría que son estos ácidos los responsables junto con - una actividad incrementada de la lipasa a nivel pulmonar, del daño - endotelial (3,15).
- 3.- Teoría de la Inestabilidad de los Lípidos: En esta se postula que la cantidad de grasa presente en los huesos fracturados o tejido adiposo lesionado, no es suficiente para explicar la cantidad de embolos de grasa presentes en el pulmón, cerebro y riñón, por lo que se propone que existe una alteración en la inestabilidad de los lípidos, -- aunque no llega a especificarse el mecanismo por la cual los lípidos pierden su solubilidad (23). Paradojicamente es una de las teorías menos estudiadas y más atractivas.
- 4.- Teoría de la Microtrombosis: Se propone que los trombos constituidos

por plaquetas y fibrina, ocluyen los vasos capilares tanto a nivel pulmonar como renal y sistema nervioso central y que la presencia de grasa es sólo un fenómeno agregado (24).

En la actualidad conforme se van reconociendo una mayor cantidad de factores que pudieran estar interviniendo en la fisiopatología tiende a abandonarse el postular una teoría única y se prefiere analizar las alteraciones en el metabolismo de lípidos, coagulación, complemento, prostaglandinas, hormonas y asociarlas para que en forma conjunta se explique el daño endotelial. A continuación revisaremos los conceptos actuales en relación a estas alteraciones:

ALTERACION EN LOS LIPIDOS.

La característica esencial del síndrome; es la presencia de grasa en la sangre, no de una emulsión fina como se aprecia en las lipemias de tipo metabólico, sino de grandes glóbulos suficientes para ocluir arteriolas y capilares (25). El tamaño de los glóbulos oscila entre 7 y 14 μ m de diámetro (16,25). Una de las preguntas que aún son tema de controversia es: de donde procede la grasa detectada en los pulmones?; La composición química de los embolos es muy semejante a la grasa presente en la médula ósea, el contenido de ácido oleico es del 59.8%; el de ácido linoleico es de 8.73%, ácido linolenico 0.26%, araquidonico 0.47% acidos grasos saturados 30.7%, el valor de saponificación es de 197.0. La composición química de la grasa presente en el tejido subcutaneo también tiene porcentajes de ácidos grasos saturados e insaturados muy semejantes a los descritos, así tenemos que el ácido oleico representa el 63%, araquidónico 0.70%, Linoléico 7.03, ácidos grasos saturados 20% (26).

El análisis químico de la grasa procedente de médula ósea en niños han mostrado que los ácidos grasos saturados constituyen el 30% e insaturados el 70 un patrón diferente al adulto, aunque no concluyente para explicar la menor frecuencia de embolia grasa postraumática en este grupo de edad (26,27).

Los datos anteriormente mencionados apoyan la hipótesis de que la grasa

de los embolos procede enteramente de la médula ósea. Sin embargo, se ha postulado que la cantidad de grasa contenida en la médula ósea de los -- huesos, no es suficiente para producir embolia grasa sistémica; se ha -- calculado que el fémur contiene 60gr de grasa distribuido en 65 cm³ y la tibia 100 grs (26,27). Esto condujo a Bergenz en 1968 (24), a postular -- que existe una alteración en la tensión superficial que conlleva a la -- agregación de lípidos formando embolos. De tal manera que la pregunta an -- terior permanece sin resolverse en forma definitiva, es posible que es-- tén involucrados los dos fenómenos, es decir inestabilidad de lípidos -- más grasa procedente de la médula ósea.

Uno de los trabajos más interesantes y demostrativos de la participación de los ácidos grasos en la lesión endotelial son los realizados por Pel-- tier (28,29), quien demostró dos hechos sobresalientes: el primero, que detectó los embolos de grasa circulando en la sangre tanto en pacientes, como en animales de experimentación. Y el segundo y tal vez el más impor-- tante, que consiste en haber demostrado experimentalmente la toxicidad de los ácidos grasos, a continuación se describe las dosis letales en -- mg/kg administrados en conejos:

Material.	DL 50 mg/Kg.
Grasa de la médula ósea.....	900.
Trioleína.....	900.
Aceite mineral.....	500.
Acidos grasos libres	225.
Acido oleico.....	250.
Acido linoléico.....	225.
Acido linolénico.....	200

Se demostró histopatológicamente la reproducción de la embolia grasa.

Se ha informado de la presencia de glóbulos de grasa circulando posterior a la lesión del tejido subcutáneo, tanto en cirugía abdominal como trauma-- tismos sin fractura, en ambos casos se ha identificado embolia grasa (30), este hecho es del todo factible en base a que la composición química de la grasa subcutánea es muy semejante a la de la médula ósea.

Se ha postulado que la afinidad de los ácidos grasos por el calcio contribuye al daño endotelial, en base a que estos iones son necesarios para la cohesión intercelular y se ha demostrado que a ese nivel hay formación de "jabones" de calcio en el síndrome de embolia grasa (31).

Se reconoce en el 40% de los pacientes con embolia grasa un incremento en la actividad de la Lipasa pulmonar, se infiere que ésta actúa formando mayor cantidad de ácidos grasos, a partir de la grasa procedente de la médula ósea. (1).

Otro de los tópicos en relación a la alteración de los lípidos es determinar, si las hiperlipidemias previas al traumatismo predisponen a que ocurra la embolia grasa. Los estudios experimentales no muestran diferencia en la frecuencia de embolia grasa entre el grupo de animales a los cuales se les ocasionó hiperlipidemia y el grupo control (32).

Una elevación significativa en los lípidos del suero ha sido demostrada en humanos después del trauma, principalmente de los ácidos grasos libres -- (25,33). En cuanto a la posible elevación del colesterol y triglicéridos -- los resultados son controversiales.

Los estudios efectuados por medio de electroforesis de lípidos muestran -- una elevación en la fracción Alfa (34) y reducción en la fracción Prebeta (34).

ALTERACIONES PLAQUETARIAS Y DE LA COAGULACION.

Una de las respuestas del organismo a la lesión de tejidos blandos y óseos es la activación de la hemostasis, aunque éste es primariamente un proceso localizado, pronto se generaliza conduciendo a una activación difusa de este mecanismo. Las plaquetas juegan un papel esencial en este fenómeno, --- ellas pueden iniciar o activar la "cascada" de la coagulación y a su vez -- los cambios en la coagulación pueden inducir agregación plaquetaria a través de la producción de trombina (35).

Se ha demostrado razonablemente la presencia de macro y microtrombos en los cortes histopatológicos, de los pulmones de pacientes y animales de experimentación que fallecieron por embolia grasa (19,24,36,37). La pregunta que surgió en base a este hallazgo era si la formación de trombos era únicamente local o procedían también del sitio de la lesión?. Se ha reconocido que posterior a la lesión de los vasos y tejido subcutáneo, hay incremento en la adhesión y agregabilidad plaquetaria, explicable por estasis venosa, exposición de colagena, liberación de ADP por eritrocitos hemolisados y por las plaquetas ya adheridas (19), además se ha descrito incremento en la agregabilidad secundaria a la acción de ácidos grasos específicamente; oleico y palmítico (38,39), así como activación de este proceso por interacción con la fracción C3 del complemento (40). Una vez demostrado la formación de trombos en el sitio de lesión traumática, el siguiente paso fue demostrar que no permanecían localizados sino que se desprendían constituyendo embolos (41). Tanto experimentalmente como en pacientes se encontró agregados plaquetarios circulantes, la formación de estos no necesariamente requieren la presencia de fractura, basta que haya solución de continuidad de vasos (36,41). La cantidad de estos microagregados guardan una relación inversa con la presión parcial de oxígeno (41,42). Estos agregados pueden explicar la trombocitopenia relativa que se detecta en el 90% de los pacientes (6).

De la circulación los agregados plaquetarios son atrapados en los pulmones, en donde obstruyen los capilares y liberan serotonina lo cual aumenta la vasoconstricción que a su vez produce mayor isquemia, aunado a un incremento en la producción de tromboxano contribuyendo a la vasoconstricción e isquemia (43,44).

Tanto en la microscopia de luz como por microscopia electrónica se ha reconocido la presencia de fibrina en los pulmones de pacientes muertos por embolia grasa (4,13). Se trata únicamente de un fenómeno asociado o interviene directamente en la lesión endotelial?.

La infusión de fibrina en animales de experimentación, produce insuficiencia respiratoria progresiva, con cambios en los cortes histológicos muy parecidos a los encontrados en la embolia grasa, consistentes esen-

cialmente en: microtrombosis, isquemia endotelial, disrupción del endotelio y edema intersticial (22). Se han identificado en pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva un aumento en los productos de degradación de la fibrina, un pentapéptido y un undecapéptido los cuales aumentan la permeabilidad endotelial (22). Es decir que es razonable -- pensar en que la fibrina contribuye en forma activa al complejo mecanismo que produce edema intersticial.

Ha sido tema de controversia el definir si los pacientes con embolia -- grasa postraumática cursan con coagulación intravascular diseminada los estudios tanto experimentales como clínicos no han permitido concluir -- en forma definitiva si esta presente o no (21,37,45). Estos estudios -- clínicos adolecen de una muestra lo suficientemente grande para determinar estadísticamente si la coagulación intravascular esta presente, y -- por otro lado son pocos los informes en los cuales se haya realizado -- pruebas de coagulación con diluciones y plasma que pudieran hacer evidente esta alteración.

ALTERACIONES EN LOS LEUCOCITOS, SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

Diversos investigadores proponen que los leucocitos son parte fundamental de la lesión endotelial (46,47), las bases que sustentan esta aseveración son las siguientes: a) Presencia de Leucocitos y leucostasis en los capilares pulmonares en los pacientes y animales de experimentación que cursan con embolia grasa (13,18), b) El plasma procedente de pacientes que presentan embolia grasa, produce agregación de polimorfonucleares in vitro (46). c) La respuesta quimiotáctica y la relación de guanina monofosfato se encuentran aumentadas, en los neutrófilos de los pacientes quienes sufren la enfermedad (47,48). d) La producción de radicales superóxido, también se encuentra incrementada (48,49). e) El análisis del líquido bronquial, procedente de pacientes con embolia grasa grave, muestra un aumento en el número de neutrófilos (1,13).

En resumen, de acuerdo a los informes en la literatura, razonablemente

se demuestra que los leucocitos se encuentran presentes y metabólicamente activos, en los pulmones de las personas, que llegan a padecer la embolia grasa.

Hacer mención de leucostasis, leucocitosis y actividad metabólica incrementada de polimorfonucleares, sin referirnos al sistema del complemento, no es razonable ya que se ha demostrado la relación estrecha que guardan entre sí, estas células y proteínas (46,47,48). Las evidencias que permiten inferir, la participación del complemento, en la fisiopatología de la embolia grasa postraumática son las siguientes:

- a.- Las fracciones C3a y C5a son quimiotáticas para los leucocitos (48).
- b.- La infusión experimental de C5a. produce edema intersticial pulmonar no cardiogénico (49).
- c.- La fracción C5a del complemento se encuentra elevada en pacientes traumatizados (50,51).

Existe controversia en relación a que si esta variable es útil como factor de predicción (50,51,52).

Los metabolitos del ácido araquidónico han sido implicados en mediar la lesión vascular pulmonar y la subsecuente formación de edema intersticial (53,54). Estos metabolitos son producidos por varios tipos de células, entre las que destacan los leucócitos y las endoteliales, así también son sintetizados por las plaquetas (55,56). El tromboxano induce adherencia tanto de neutrofilos como de las plaquetas con la formación de agregados (55). Se ha informado que la administración en animales de experimentación de tromboxano A 2 produce edema intersticial pulmonar no cardiogénico (57), la aplicación previa de prostaciclina intravenosa retarda la formación de dicho edema (57,58). La prostaciclina es producida en las células endoteliales, sitio en el cual desempeña un papel importante previniendo la adhesión de plaquetas; se ha demostrado que la producción se encuentra disminuida posterior al traumatismo (53). Los datos mencionados permiten deducir que una alteración en el balance que guardan la producción de tromboxano y prostaciclina están involucrados en la lesión vascular; son pocos los estudios que analizan estos metabolitos en la embolia grasa.

ALTERACIONES EN LAS PROTEINAS DE RESPUESTA AGUDA.

Después de un traumatismo, se presenta una respuesta inespecífica que permite al organismo sobrevivir al impacto inicial y adaptarse durante un lapso a su nueva situación. Los cambios observados como parte de esta respuesta incluyen entre otros: aumento en la síntesis de proteínas como son fibrinógeno, haptoglobinas, ceruloplasmina, alfa 2 macroglobulina, complemento, alfa I antitripsina, proteína C reactiva así como disminución de albumina y transferrina (59,60). Esta respuesta es coordinada con la duración del proceso lesivo y ayuda a diferenciar condiciones agudas y crónicas (61). Las proteínas de respuesta de la fase aguda han sido estudiadas en una variedad amplia de patologías, desde inflamaciones por diversas causas (infección, enfermedad de la colágena, etc. hasta neoplasia (61,62). Sin embargo, pocos son los trabajos que analizan estas proteínas en el paciente traumatizado con embolia grasa.

El perfil de proteínas es una prueba sensible para detectar la presencia de una respuesta inflamatoria secundaria a lesión tisular, las alteracio-

nes que se pueden detectar en el patrón electroforetico pueden ser útiles en el diagnóstico y pronóstico de algunas entidades clínicas.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y EN LA OXIGENACION.

En el pulmón sano, el epitelio alveolar es impermeable a líquidos y proteínas, mientras que el endotelio vascular tiene una permeabilidad restringida a ambos (63). El intercambio transcapilar neto de líquidos y solutos -- obedece a los principios de Starling. Un gradiente oncótico es establecido, por una concentración mayor de proteínas en el compartimiento intravascular, impidiendo el escape de estas proteínas y líquidos al espacio intersticial. Un factor opuesto, el gradiente hidrostático favorece el paso de -- líquidos al espacio intersticial. Un tercer factor reconocido, que interviene para impedir la acumulación de líquidos a nivel intersticial es el -- flujo linfático pulmonar. De tal manera que el equilibrio entre estos tres factores impiden la formación de edema intersticial pulmonar (63,64,65).

En el síndrome de embolia grasa, posterior a la lesión endotelial se presenta un incremento en la concentración intersticial de proteínas, la presencia de microtrombos obstruye el flujo normal, propiciando un incremento en la presión hidrostática y se ha demostrado que el flujo linfático disminuye, esto éste conlleva a la formación del edema intersticial, que aunado al incremento de cortocircuitos, así como atelectasias alveolares y disminución en la distensibilidad del pulmón condicionan hipoxemia (65,66,67, 68).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Las manifestaciones clínicas y algunas alteraciones de laboratorio y gabinete han sido clasificadas en signos mayores y menores.

Dentro de las primeras tenemos: a) Insuficiencia respiratoria progresiva, caracterizada por taquipnea, cianosis e incremento del trabajo respiratorio. b) Estado de coma. c) Petequias en cara anterior del tórax, axilas, conjuntivas y retina. d) hipoxemia menor de 60 mmhg con una fracción inspirada mayor del 21%. e) Infiltrados pulmonares descritos como "en copos de nieve" en la radiografía de tórax. (6,15,16).

En cuanto a los signos menores tenemos: a) Confusión. b) Irritabilidad - c) hipertermia. d) Taquicardia mayor de 100x: e) anemia inexplicable. f) presencia de grasa en esputo. g) Lipuria y trombocitopenia (6,15,1618).

Desde el punto de vista clínico es importante destacar que la sospecha -- inicial de la enfermedad, gravita sobre la presencia de petequias, posterior a un traumatismo (15).

En cuanto a gravedad, se dice que la embolia grasa es grave, cuando se - presenta la insuficiencia respiratoria o el estado de coma, acompañados - de petequias. Y se diagnosticó embolia grasa moderada cuando se presentan petequias acompañadas de algún signo menor (9,70).

Cabe destacar que aun quedan interrogantes que no han sido posible explicar en base a la fisiopatología con la que contamos hasta el momento como son: La rara coexistencia de estado de coma e insuficiencia respiratoria progresiva en un mismo paciente, es decir que habitualmente los pacientes presentan predominantemente una y otra sintomatología y la segunda -- pregunta es qué factores, intervienen para que los pacientes con embolia grasa moderada, la desarrollen en forma florida.

El cuadro clínico se presenta en el 60% de los pacientes dentro de las -- primeras 24 hrs. posteriores al traumatismo y en el 85% dentro de las pri

meras 48 hrs. (71,72,73).

Se ha demostrado por estudios observaciones que la presentación de esta enfermedad guarda una proporción directa con la gravedad del trauma siendo mayor su incidencia cuando se asocian dos o más fracturas de huesos largos y planos (6,15), especialmente fracturas de femur y pelvis (10). También se ha informado que se presenta más frecuentemente en fracturas cerradas (15,71).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los principales problemas de la embolia grasa, es su detección temprana, para ello se han utilizado diferentes parámetros como son, características clínicas de los pacientes: edad, sexo, tipo de fractura, sitio de fractura y algunas alteraciones de laboratorios: hipoxemia, trombocitopenia, lipuria, presencia de grasa en esputo. Sin embargo estas variables no han mostrado una diferencia significativa entre los pacientes traumatizados que desarrollan embolia grasa y los que no la presentan (15, 16,66,67,68).

Se ha demostrado una elevación significativa en los lípidos del suero de pacientes traumatizados (34,73). La elevación en ciertas proteínas de respuesta de fase aguda forman parte de la homeostasis ante cualquier tipo de trauma (59,61).

La determinación temprana de electroforesis de proteínas y lípidos en paciente traumatizado, nos permitirá determinar que pacientes desarrollarán embolia grasa.

HIPOTESIS.

H1. Los pacientes con embolia grasa postraumatica, presentaran en el patrón electrofóretico de proteínas una elevación mayor en las zonas correspondientes a alfa1 alfa2 y gama y una disminución en la zona beta y la correspondiente a la albumina comparativamente a los pacientes traumatizados sin embolia grasa y esta diferencia será perceptible antes que las manifestaciones clínicas se presenten.

H2.- Los pacientes traumatizados que desarrollan embolia grasa presentan en el patrón de electroforeisis de lípidos, una elevación más importante en la fracción alfa y una disminución en la fracción beta, comparativamente a los pacientes traumatizados que no presentan la enfermedad. Esta diferencia en las fracciones mencionadas será evidente antes de que las manifestaciones clínicas se presenten.

OBJETIVOS.

- 1.- Demostrar que las alteraciones en el patrón electrofóretico de proteínas, pueden ser útiles en predecir el síndrome de embolia grasa posttraumática.
- 2.- Demostrar que las alteraciones en el patrón electrofóretico de lípidos, se presentan antes que las manifestaciones clínicas de síndrome de embolia grasa, y por lo tanto podrán ser útiles para predecir la enfermedad.

MATERIAL METODOS Y PACIENTES.

El estudio se realizó en 30 pacientes tomados al azar, cuya edad osciló entre los 16 y 45 años, que presentaron una o más fracturas de huesos largos y pelvis, comprobadas con radiografía, quienes acudieron dentro de -- las primeras 24 hrs. posteriores al traumatismo.

Fueron excluidos aquellos pacientes que refirieron o presentaban datos de neumopatía, insuficiencia cardíaca, sepsis, traumatismos del tórax, quemaduras, sección medular, traumatismo craneoencefálico, estado de choque.

No fueron incluidos aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión, presentaban datos clínicos de embolia grasa.

El diagnóstico de embolia grasa e insuficiencia respiratoria se realizó - de acuerdo a los siguientes criterios: a) presencia de petequias en cara anterior del tórax y axilas. b) Depresión del estado de alerta. c) taquipnea mayor de 30x. d) hipoxemia arterial menor de 60 mmhg con FiO2 al 60% e) Imagen en la radiografía de tórax compatible con infiltrados diseminados en "copos de nieve". f) taquicardia mayor de 100x.

Al ingreso de los pacientes, se les practicó toma de muestra venosa para determinación de perfil de lípidos y de proteínas por electroforesis. Toma de sangre arterial para gasometría, radiografía de tórax e historia clínica completa.

El seguimiento se hizo a través de la determinación de electroforesis de lípidos, proteínas, Rx de tórax y gasometría arterial a las 48 y 72 hrs. posteriores al traumatismo.

Las determinaciones electrofóreticas se realizaron con equipo proporcionado por microseparaciones S.A. cat. No. 100-15. (73,74).

ESTADISTICA.

Se contrastaron dos poblaciones: Pacientes traumatizados sin embolia grasa y pacientes traumatizados con embolia grasa.

Las variables medidas fueron: fracciones alfa 1, alfa 2, Beta y gama de electrofóresis de proteínas expresada en gramos por 100 ml.

Fracciones alfa, prebeta y beta de electroforesis de lípidos expresadas en miligramos por ciento. Gasometría arterial PaO₂ expresada en milímetros de mercurio.

Todas las variables se miden en escala de razón, por lo tanto se utilizó estadística paramétrica, contrastando las dos poblaciones con la prueba T de Student (75,76).

RESULTADOS.

Se tomaron al azar 30 pacientes traumatizados, de los cuales 25 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino. De estos 30 pacientes sólo 7 presentaron el síndrome de embolia grasa en su forma grave, cuatro fueron del sexo masculino y tres del femenino. El promedio de edad fue de 28 años en ambos grupos.

Los sitios de fracturas así como el tipo, se describen en los cuadros 1 y 2.

Sitios de fracturas	No. de pacientes	Tipo de Fx	
		cerrada	abierta
Femur	7	5	2.
Tibia	2	2	0.
Femur y tibia	6	5	1.
Tibia y perone	5	2	3.
Femur y pelvis	5	4	1.
Femur, pelvis y tibia	3	3	0.

Cuadro No. 1.- Sitios y tipo de fracturas en 28 pacientes traumatizados sin embolia grasa.

Sitios de Fracturas	No. de pacientes	Tipo de Fx.	
		cerrada	abierta
Femur y tibia.....	4	4	0.
Tibia y Perone.....	2	2	0.
Femur tibia y pelvis.....	1	1	0.

Cuadro No. 2.- Sitios y tipo de fracturas en 7 pacientes traumatizados con embolia grasa.

En ambos grupos de pacientes, los huesos que más frecuentemente se fracturaron fueron el femur y la tibia, llama la atención que en el grupo de pacientes con embolia grasa, todas las fracturas fueron cerradas.

Los parámetros hemodinámicos se describen en los cuadros 3 y 4 en donde

se observa una diferencia significativa P de 0.05 tanto en la presión sistólica como diastólica, cuando se comparan las dos muestras, a las 24 hrs. posteriores al traumatismo, no hay diferencia significativa a las 48 hrs. y 72 hrs. P 1.0

La frecuencia cardiaca fue significativamente mayor en los pacientes con embolia grasa a las 24 hrs. posteriores a la fractura, esta diferencia se mantuvo a las 48 hrs. la prueba estadística mostró una P de -- 0.05. Cuadro 3 y 4.

La oxemia arterial fue significativamente menor en los pacientes con embolia grasa dentro de las primeras 24 hrs. posteriores al evento traumático. P 0.05

Cuadro No. 3.- Presión arterial y frecuencia cardiaca en pacientes sin embolia grasa.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
TA Sistólica	X 111.1	12.3	X 118.9	14.7	X 130.2	16.8
TA Diastólica	X 78.5	9.2	X 80	10.4	X 85.4	11.2
Frecuencia - Cardíaca	X 81.8	10.6	X 90.2	11.3	X 78.5	9.6

Cuadro No. 4.- Presión arterial y frecuencia cardiaca en pacientes con embolia grasa.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
TA Sistólica	X 73.6	1.8	X 113.5	3.1	X 120.6	3.6
TA Diastólica	X 45.7	1.4	X 60.4	1.6	X 80.3	2.4
Frecuencia- Cardíaca	X 132.8	4.1	X 140.7	6.2	X 103.3	2.9

Cuadro No. 5.- Oxemia arterial en pacientes fracturados con y sin embo-

lia grasa. Dentro de las primeras 72 hrs. posteriores al traumatismo.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
Pacientes sin embolia grasa	X 73.5	7.7	X 76.3	8.1	X 72.4	7.5
Pacientes con embolia grasa	X 40.7	3.0	X 61.4	0.8	X 90.7	10.3

Electroforesis de Proteínas.

Los resultados se muestran en los cuadros 6 y 7. Se observa una disminución discreta de la albúmina a las 48 hrs. posteriores al traumatismo en ambas poblaciones, también se presentó un ascenso en las fracciones alfa 2, sin embargo estas alteraciones no mostraron diferencias significativas cuando se compararon ambas muestras. P 1.0

Cuadro No. 6.- Electroforesis de proteínas en pacientes sin embolia grasa.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
Albumina	X 3.2	0.5	X 2.9	0.3	X 3.0	0.8
Alfa I	X 0.31	0.07	X 0.35	0.04	X 0.32	0.05
Alfa II	X 0.80	0.21	X 1.09	0.37	X 0.92	0.33
Beta	X 0.67	0.23	X 0.7	0.20	X 0.5	0.29
Gama	X 1.10	0.30	X 1.07	0.33	X 1.12	0.22

Las cifras se expresan en g/100ml.

Cuadro No. 7 Electroforesis de proteínas en pacientes con embolia grasa.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
Albumina	X 3.0	0.4	X 3.1	0.2	X 2.0	0.5
Alfa I	X 0.35	0.06	X 0.39	0.0	X 0.34	0.04
Alfa II	X 0.75	0.25	X 1.04	0.38	X 1.2	0.30
Beta	X 0.70	0.21	X 0.8	0.19	X 0.7	0.24
Gama	X 1.08	0.33	X 1.08	0.33	X 1.10	0.30

Las cifras se expresan en g/100ml.

Electroforesis de Lípidos.

Se observó un incremento significativo a las 48 hrs. posterior al trauma en el área correspondiente a la fracción alfa $p < 0.05$, en los pacientes con síndrome de embolia grasa comparativamente a los pacientes traumatizados sin la enfermedad. Este incremento se mantuvo aún a las 72 hrs. -- Cuadro No. 8 y 9. El resto de las fracciones no mostraron alteraciones significativas.

Cuadro No. 8 Electroforesis de lípidos en pacientes sin embolia grasa.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
Alfa	X 23	8.2	X 24	8.4	X 22	8.6
Prebeta	X 14	7.5	X 21	8.0	X 12	6.9
Beta	X 63	9.6	X 55	9.8	X 66	9.8

Las fracciones se expresan en porcentajes.

Cuadro No. 9 Electroforesis de lípidos en pacientes con embolia grasa.

	24 hrs.		48 hrs.		72 hrs.	
Alfa	X 26	7.4	X 45	9.2	X 46	9.4
Prebeta	X 13	6.9	X 11	7.1	X 9	6.3
Beta	X 61	9.8	X 44	8.4	X 45	8.9

Las fracciones se expresan en porcentajes.

El tratamiento de los pacientes con embolia grasa consistió en: 1 gr. de metilprednisolona cada 8 hrs. durante 48 hrs, dipiridamol 300 mg en solución fisiológica al 0.9% cada 24 hrs. heparina 5000 unidades IV cada 8 -- hrs. Medidas de sosten. Respirador volumétrico todos requirieron administración de PEEP, el promedio de estancia hospitalaria fue de 32.2 días. El tratamiento de los pacientes fracturados sin embolia grasa, se hizo -- con tratamiento cruento aplicando placas y tornillos, así como clavos intramedulares.

DISCUSION.

Electrofóresis de proteínas.- La disminución, en la concentración de albúmina, observada en ambos grupos (con y sin embolia grasa); así como el incremento, en la fracción alfa 2, corresponden a una respuesta inflamatoria inespecífica (59), de hecho es lo que se pretendía encontrar, sin embargo, mi teoría o postura se fundamentaba en que desde el punto de -- vista lógico, estas alteraciones se comportarían como cualquier fenómeno natural, en el cual las anomalías (descenso de albumina incremento - de alfa 2) guardarían una proporción o relación más o menos directa con la cantidad de tejido lesionado, y puesto que, los pacientes que desarro-- llarían embolia grasa tendría o tienen mayor tejido inflamado, estas -- anomalías serían más evidentes. En este estudio no fue así, es decir que no existen diferencias entre las dos muestras estudiadas, este resul-- tado teóricamente permitiría inferir que la respuesta de las proteínas - de fase aguda se comporta de una manera independiente a la magnitud del daño, sin embargo, ésto hay que tomarlo con reserva ya que nuestra prime-- ra determinación se realizó a las 24 hrs. del traumatismo, es decir, du-- rante ese lapso pudo existir alguna diferencia.

Electrofóresis de lípidos.- En este inciso encontramos, datos importantes hubo un incremento significativo en la región correspondiente a la frac-- ción alfa sinónimo de H D L, en los pacientes que presentaron la embolia grasa, dicho incremento se mantuvo hasta las 72 hrs., este hallazgo no es nuevo ya se ha informado con anterioridad este incremento de la fracción alfa (34), si vale la pena hacer énfasis que existe controversia en este hallazgo, ya que otros autores han informado que el incremento se observa en la fracción beta (34,73). Llama la atención que el ascenso en la frac-- ción mencionada no sea evidente desde las primeras 24 hrs., después del - evento traumático, parecería que en las primeras horas los ácidos grasos liberados no se unieran a proteínas, para venir a hacerlo 48 hrs. después. Bajo este contexto recobra especial importancia la teoría de postulada -- por Berge z (24) en donde se postula que la tensión superficial se encuen-- tra alterada lo que conlleva a la formación de glóbulos cuya solubilidad es baja por no estar unida a proteínas.

Aún cuando no se cumplió nuestro objetivo de demostrar la utilidad de este hallazgo como factor de predicción, si pudiera ser útil como un factor de seguimiento clínico.

El resto de variables medidas como son frecuencia cardíaca, hipoxemia e hipotensión arterial, no difiere en esencia a lo informado por otros autores, y nuestros hallazgos vienen a corroborar que el parámetro más fidedigno en lo que se refiere a predecir la enfermedad es la hipoxemia (10 15).

Haciendo un análisis retrospectivo del trabajo de investigación, encontramos que el planteamiento del problema es correcto, la vulnerabilidad y -- fracaso radicó, en la selección de las variables, ya que la lógica nos indicaba que si la diferencia entre ambos grupos estudiados, es que uno de ellos presenta lesión pulmonar, deberíamos medir una variable que tradujera el sufrimiento pulmonar, a este respecto estamos trabajando, específicamente estamos midiendo la concentración de enzima convertidora de angiotensina, ya que ésta se encuentra principalmente en el endotelio de los vasos pulmonares.

CONCLUSIONES.

- 1.- La hipoxemia y la taquicardia continúan siendo las variables clínicas útiles para predecir el síndrome de embolia grasa.
- 2.- La hipoalbuminemia y elevación de la fracción alfa 2 encontrada en -- los pacientes con embolia grasa, no sirven para predecir que pacientes desarrollarán la enfermedad, ya que hallazgos similares presentaron los pacientes traumatizados sin embolia grasa.
- 3.- Los pacientes con embolia grasa presentan a las 48 hrs. una elevación en la fracción alfa, significativa cuando se comparan a las determinaciones efectuadas en pacientes fracturados que no desarrollan la enfermedad.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Harry R. Grossling, M.D. and Vincent, D. Pellegrini, J.R. M.D.:
Fat Embolism Syndrome. Clin Orthop. 165 : 68, 1982.
- 2.- Mallory, T.B.; Sullivan, E.R. y col. : The General Pathology of Trau-
matic Shock. Surgery 27: 629, 1950.
- 3.- Antti Alho. : Fat Embolism Syndrome: Etiology, Pathogenesis and treat-
ment. Acta Chir Scand Suppl. 499: 75, 1980.
- 4.- Linscheid, R.L. ; Dines, D.E. : The fat Embolism Syndrome. Surg. Clin
North Am. 49: 1127, 1969.
- 5.- Dines, D.E.; Linscheid, R.L.; Didieu E.P.: Fat Embolism Syndrome Mayo
Clin Proc. 47 : 237, 1972.
- 6.- Henry Gong, J.R. : Síndrome de Embolia Grasa. Medicina de Posgrado 6
(6): 10, 1978.
- 7.- David A. Kata, M.D.; Jonathan Ben Ezra, M.D.; Stephen M. Factor, M.D.
y col. : Fatal Pulmonary and Cerebral Fat Embolism in Systemic Lupus
Erythematosus. JAMA. 250 (19): 2666, 1983.
- 8.- Robb-Smith, A.H. : Pulmonary Fat Embolism. Lancet 1: 135, 1941.
- 9.- Newman, P.H. : The Clinical Diagnosis of Fat Embolism. J. Bone Joint
Surg. 30 B: 290, 1948.
- 10.- Schuttemeyer, W.; and Flasch, A: Neve Untersuchungsnethode Zur Diagno-
se der Fettembolie (Verlarfige) Chirurg 21: 289, 1950.
- 11.- Pollak, M.B., Myers A.M.: Early Diagnosis of the Fat Embolism Syndro-
me. Trauma 18 (2) 121, 1978.
- 12.- Steven, A. Schonfeld. Fat Embolism Prophylaxis With corticosteroids.
Ann. Intern. Med. 99 : 438, 1983.
- 13.- David E. Dines, M.D.: Lous W. Burcher, M.D. y col.: The Clinical and
Pathologic Correlation of Fat Embolism Syndrome. Mayo Clin. Proc 50:
467, 1975.

- 14.- Alho, A.: Fat Embolism Syndrome a Variant of Posttraumatic Pulmonary Insufficiency. *Ann. Chir. Gynaecol. Suppl.* 71: 31, 1982.
- 15.- Peltier, L.F. : Fat Embolism. A current Concept. *Clin. Orthop.* 66: 241, 1969.
- 16.- Leonard F. Peltier, M.D., Ph.D.: Fat Embolism. *Clin. Orthop.* 187:3, 1984.
- 17.- Christian, M.D.; Derks, M.D. y col.: Embolic Pneumopathy Induced by Oleic Acid. *Am. J. Pathol.* 87 (1): 143, 1977.
- 18.- Robert Balk. ; Roger C. Bone. : The Adult Respiratory Distress Syndrome. *Med. Clin. North. Am.* 67 (3): 681, 1983.
- 19.- A López Pastor.; C. Martínez Ramos. y col. : Farmacos antiagregantes en el pulmón de shock traumático. Estudio experimental. *Rev - Clin. Española.* 173 I : 31, 1984.
- 20.- Danielle Jacobovitz-Derks, M.D.; Christian M. Derks, M.D. : Pulmonary Neutral Fat Embolism in Dogs. *Am. J. Pathol* 95 (1): 29, 1979.
- 21.- Joseph F. Tomashefski, J.R. M.D.; Paul Davies, Ph. D. y col.: The - Pulmonary Vascular Lesions of the Adult Respiratoryr Distress Syndrome. *A.J.P.* 112 (1): 112, 1983.
- 22.- Saldeen, Tom. : Clotting Microembolism and Inhibition of Fibrinolysis in Adult Respiratory Distress Syndrome. *Surg. Clin. North. Am.* 63 (2): 285, 1983.
- 23.- Bergenz, S.E.: Studies on the Genesis of Posttraumatic Fat embolism *Acta Chir Scand. Suppl.* 282. 1961.
- 24.- Bergenz, S.E.: Fat Embolism. *Progr. Surg.* 6:85 1968.
- 25.- Mc Namara, J.J.; Molot, M. y col.: Lipid Metabolism after Trauma Role in the Pathogenesis of Fat Embolism *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 968, 1972.
- 26.- Peltier, L.F. ; Fat Embolism I: The amount of fat in human long bones. *Surgery* 40: 657, 1956.
- 27.- Peltier L.F.: Wheeler, D.H.; Boyd, H.M. y col. : Fat Embolism III.:

- The Chemical Composition of fat obtained from human long bones and subcutaneous tissue. *Surgery* 40: 661, 1956.
- 28.- Peltier, L.F. : Fat Embolism III. The toxic properties of neutral - fat and free fatty acids. *Surgery* 40: 665, 1956.
- 29.- Jones, J.G.; Minty, B.D.; Beeley, J.M.; Royston, D.; Crow, J. y col. Pulmonary Epithelial Permeability. is Immediately increased after - embolisation with oleic acid but not with neutral fat. *Thorax*. 37: 169, 1982.
- 30.- Grossman, H.P. y Col. Fat Embolism and Postoperative Jaundice. *JAMA* 21: 233 (3): 271. 1975.
- 31.- Blake, D.R. Ionised calcium in fat embolism. *British Med. Journal* 13 Oct. 1979
- 32.- Peltier, L.F.: Fat Embolism: The failure of lipemia to potentiate the degree of fat embolism accompanying fractures of the femur in rabbits. *Surgery* 38: 720, 1955.
- 33.- Mays, F. : The affect of surgical stress on plasma free fatty acids. *J. Surg Res.* 10: 315, 1970.
- 34.- Treiman, N; Wai Sbrod, V. y col.: Lipoprotein electrophoresis in fat embolism. *Injury. The British Journal of accidente Surgery.* 13 (2): 108, 1981.
- 35.- Ljungquist, U.L.F., M.D.: Platelets in Shock and Trauma. *Jour. Surg. Res.* 15: 132, 1973.
- 36.- Paulishock, J.T., PhD.: An Ultrastructural Analysis of Endothelial Change Paralleling Platelet Aggregation in a Light/dye Model of Microvascular Insult.
- 37.- Schneider, R.C.; Warren M.Z. y Col.: Platelet Consumption and Sequestration in Severe Acute Respiratory Failure. *Am. Rev. Of Resp. Dis.* 122: 445, 1980.
- 38.- Ardlie, N.C.; Raelene, L. Kinlaugh, G.G. y Col.: Fatty acids and in vitro platelet aggregation. *Aust. J. Exp. Biol Med. Sci.* 44: 105, 1966.
- 39.- Jhon, C. Hoak, M.D.; Enory, D. Warner, M.D. and col. Platelets, Fatty Acids and Thrombosis. *Circulation Res.* XX: II, 1967.

- 40.- Margarte, J. Polley and Ralph, L. Nachman. Human Platelet activation by C3 a and C3 des-arg. J. Exp. Med 158: 603, 1983.
- 41.- Jhon Barret, M.D.; Charles Sheaft, M.D. and col. Correlation of Spontaneous Microaggregate formation with the Severity of Trauma in man. J. Traum. 23 (5): 389, 1983.
- 42.- J. Modig; C. Bush y col. Arterial Hypotension and Hypoxaemia during total hip replacement: The importance of Thromboplastic products, Fat Embolism and Acrylic Monomers. Acta Anaesth. Scand 19: 28, 1975.
- 43.- Bruce Allardyce, M.D.: Pulmonary Vascular Changes in Hypovolemic Shock: Radiography of the Pulmonary Microcirculation and the possible Role of Platelet Embolism in Increasing Vascular Resistance.
- 44.- Asrar B. Malik; More B. Pevlman y Col. Pulmonary microvascular -- effects of arachidonic acid metabolites and their role in lung -- vascular injury. Fed Proc. 44 (1): 36, 1985.
- 45.- Roger C. Bone, M.D.: P. Bailey Francis, M.D. y col. Intravascular Coagulation Associated With The Adult Respiratory Distress Syndrome. Am. J. Med: 61 (5) : 585, 1976.
- 46.- Craddock, P.R.; Hammerschmidt D.E. y col.: Complement (C5a) induced granulocyte aggregation in vitro, a possible mechanism of complement mediated leukostasis and leukopenia. J. Clin Invest. 60: 260, 1977.
- 47.- Sacks T.; Moldow C.F.; Croddock P.R. y col.: Oxygen radicals mediate endothelial damage by complement-stimulated granulocytes. An in vitro model of immune vascular damage. J. Clin Invest. 61: 1161, -- 1978.
- 48.- Zimmerman G.A.; Renzetti A.D.; Hill H.R.: Granulocyte adherence in pulmonary and systemic arterial blood samples from patients with - adult respiratory distress syndrome: Am. Rev. Respir. Dis. 115: --- 1071, 1977.
- 49.- Zimmerman G.A.; Renzetti A.D.; Hill H.R.: Functional and metabolic activity of granulocytes from patients with adult respiratory distress syndrome. Am. J. Med. 73:25, 1982.

- 50.- Stephen Hosea M.; Brown E. y Col. : Role of complement activation in a model of adult respiratory distress syndrome. J. Clin Invest. 66: 375, 1980.
- 51.- Schonfeld, S.A. ; Yongyudh P. y col.: Fat Embolism Prophylaxis with corticosteroids Ann. Intern. Med. 99: 438, 1983.
- 52.- Hammerschmidt D.E.; Weaver L.J. y col.: Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress - syndrome; pathophysiologic relevance and possible prognostic value. Lancet 1: 947, 1980.
- 53.- Malik A.B.; Perlman M.B. y col.: Pulmonary microvascular effects of arachidonic acid metabolites and their role in lung vascular injury. Fed. Procc. 44(1): 36, 1985.
- 54.- Brigham K.L.: Mechanisms of lung injury. Clin Chest Med. 3:9, 1982.
- 55.- Borgeat P. ; Samuelson B. : Arachidonic acid metabolism in polymorpho nuclear leucocytes. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 76: 2148, 1979.
- 56.- Nugsteren D.H.: Arachidonate lipoxigenase in blood platelets. Biochim Biophys. Acta 380: 299, 1975.
- 57.- Bowers R.S.; Ellis E.F. y Col. : Effects of prostaglandin cyclic endo peroxides, on the lung circulation of unanesthetized sheep. J. Clin. Invest 63: 131, 1979.
- 58.- Boxer L.A. ; Allen J.M. y Col.: Inhibition of polymorphonuclear leuko cyte adherence by PGI 2. J. Lab. Clin Med 95: 672, 1980.
- 59.- Werner M. : Serum protein changes during the acute phase reaction. - - Clin. Chim. Acta 25:299, 1969.
- 60.- Aronsen K. F. ;Ekelund G. y Col. Sequential Changes of plasma proteins after surgic al trauma. Scand J. Clin Lab. Invest. 129: 127, (suppl) : 124, 1975.
- 61.- Alper C AA.: Plasma protein measurement as a diagnostic aid. N. Eng. J. Med 291: 287, 1974.
- 62.- Ganrot K. : Plasma Protein pattern in acute infectious diseases. Scand J. Clin Lab. Invest. 34: 75, 1974.

- 63.- Honig C. R. Modern Cardiovascular Physiology. Little Brown. First edition. cap. 18 Starling filtration principle update. pag. 165, 1981.
- 64.- Urgencias comunes en Medicina Crítica.
Villazón, S.A., Urgencias comunes en Medicina Crítica. C.E.C.S.A., Primera edición, cap. 25, Insuficiencia Respiratoria Aguda un reto continuo. pag. 165, 1981.
- 65.- Guyton C.A. Fisiología Médica. Interamericana. 4a. edición. Cap.20 Dinámica capilar y recambio de líquido entre la sangre y el líquido intersticial. Pág. 246, 1971.
- 66.- Avikainen V.; Willman K. : Stress Hormones Lipids, and Factors of Hemostasis in Trauma Patients with and without Fat Embolism Syndrome. A comparative study at least one year after severe trauma. J. Trauma. 20 (2): 148, 1980.
- 67.- Bradford D.S. ; FASTER R.R. y Col. Coagulation alterations hypoxemia and Fat Embolism in fracture patients. J. Trauma. 10: 307, -- 1970.
- 68.- Gauss H. : The pathology of fat embolism. Arch Surg. 9: 593, 1924.
- 69.- Pollak R. Myers R.A.M. y col. Early diagnosis of the fat embolism syndrome. J. Trauma. 18 (2): 121, 1978.
- 70.- Riska E.B.; Myllynen P.: Fat embolism in patients with multiple injuries. J. Trauma 22(11): 891, 1982.
- 71.- Moore P.; James O.; Saltos N. : Fat embolism syndrome: incidence, significance, and early features. Aust NZ J. Surg. 51 (6) : 546, 1981.
- 72.- Lepisto P; Alho A.: Diagnostic features of fat embolism syndrome. Acta Chir. Scand. 141: 245, 1975.
- 73.- Gordin R.; Julkunen H. ;Kataja J. y col. Serum lipoprotein pattern in early diagnosis of fat embolism syndrome. Scand. J. Clin Lab - Invest. suppl. 113, 1970.
- 74.- Laurell C.B. Electrophoresis specific protein assays or both in measurement of plasma proteins. Clin Chem 19: 99, 1973.

- 75.- Dwnie N.M.; Heath R.W. : Métodos Estadísticos aplicados. Harper -- Row Publisher inc. tercera edición. 12.2 : Contraste de hipótesis de diferencia de medias. 12.2: 191, 1973.
- 76.- Colton T. : Estadística en Medicina Salvat Editores. Inferencia sobre las medias. 133, 1979.