

11224

24  
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**



**CIUDAD DE MEXICO  
Servicios DDF  
Médicos**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Dirección General de Servicios Médicos del  
Departamento del Distrito Federal  
Dirección de Enseñanza e Investigación  
Subdirección de Enseñanza  
Departamento de Postgrado

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**POFILAXIS DE LA EMBOLIA GRASA CON  
CORTICOIDES EN PACIENTES**

**POLIFRACTURADOS  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**CLINICA - FARMACOLOGICA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. LAURA ELENA VAZQUEZ PAVON**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**E S P E C I A L I S T A E N :**

**MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**DIRECTOR DE TESIS :  
DR. MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ**



## **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 está 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.

## I N D I C E

<b>*INTRODUCCION</b> .....	<b>1</b>
<b>*ANTECEDENTES</b> .....	<b>2</b>
<b>*JUSTIFICACION</b> .....	<b>18</b>
<b>*OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>*HIPOTESIS</b> .....	<b>20</b>
<b>*MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>21</b>
<b>*RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
<b>*FIGURAS Y CUADROS</b> .....	<b>28</b>
<b>*DISCUSION Y COMENTARIOS</b> .....	<b>53</b>
<b>*CONCLUSIONES</b> .....	<b>59</b>
<b>*RESUMEN</b> .....	<b>61</b>
<b>*BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>62</b>

## INTRODUCCION

Se realizó un estudio prospectivo de Investigación Clínica-Farmacológica a base de corticoides como profilaxis en la Embolia Grasa en pacientes con una o más fracturas de huesos largos y/o de pelvis, además aquellos pacientes que fueron sometidos a Osteosíntesis de huesos largos y/o pelvis.

Se incluyeron al estudio 40 pacientes, con rango de edad entre 15 a 60 años, de ambos sexos, divididos en 2 grupos: A o Grupo Control y B o Grupo en Estudio, constituido cada grupo por 20 pacientes.

El tipo de corticoide que se utilizó fue la Metilprednisolona, a dosis de 30 mg/Kg/dosis, se administraron en total 4 dosis en 24 horas a cada paciente del Grupo B, se realizó medición de FC, FR, TA con cálculo de la PAM, Temperatura, Gases Sanguíneos Arteriales con medición de PaO<sub>2</sub> y DA-aO<sub>2</sub>, TP, TPT, Plaquetas, Búsqueda de Grasa en Orina, niveles séricos de Lipasa y Radiografía de Tórax. Estas variables se tomaron durante 5 días, siendo el primer día en el que se captó al paciente en el Servicio de Urgencias, Ortopedia y Terapia Intensiva.

El análisis estadístico que se empleó fue Análisis de Varianza, con Grados de Libertad de 95 y una p con significancia de <0.05.

## ANTECEDENTES

Durante las dos últimas décadas se ha observado incremento en la incidencia de trauma músculo-esquelético severo, debido a accidentes automovilísticos, lesiones de guerra, y otras causas. Tales lesiones frecuentemente se acompañan o resultan de severas complicaciones incluyendo embolia grasa. Parece ocurrir con una notable frecuencia en pacientes con fracturas múltiples de huesos largos y pelvis, en pacientes con quemaduras extensas, y como una parte de rápidas descompresiones. Sin embargo aún existen diferencias considerables por lo que se refiere a la etiología de la embolia grasa ya que se ha observado en pacientes con Diabetes Mellitus, infecciones severas, anestesia por inhalación, alteraciones metabólicas, lesión de tejidos blandos, neoplasmas, osteomielitis, transfusiones sanguíneas, puentes cardiopulmonares, descompresión a la altura, infarto renal, homotransplante renal, hígado graso inducido por esteroides y Enfermedad de Células en Hoz. La gravedad del Síndrome de Embolia Grasa generalmente no es apreciado; el diagnóstico frecuentemente se pasa por alto. La embolia grasa produce un síndrome con manifestaciones clínicas características y resultados de laboratorio pertinentes. Con un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, el tratamiento ha sido más efectivo y menos empírico, dando como resultado una disminución en la morbilidad y mortalidad. (1).

La producción experimental de grasa en las venas se intentó en la década de los 70'. Lower de Oxford reportó sus observaciones en 1669. Magendie (1842) describió los síntomas de la inyección intravenosa de aceite de olivo. Zenker (1862) describió la embolia grasa en los capilares pulmonares de un ferrocarrilero que presentó un traumatismo toraco-abdominal por prension. En 1862 Wagner demostró la presencia de grasa en los capilares pulmonares de tres pacientes que tuvieron Osteomielitis y en dos pacientes con Neumonía. El mismo en 1865 reportó 48 casos de embolia grasa pulmonar como hallazgo de necropsia. Von Bergmann (1873) fue el primer médico en reconocer la embolia grasa clinicamente en un paciente con fractura conminuta de fémur. El examen post-mortem reveló la presencia de una gran cantidad de grasa pulmonar. (2).

Czorny (1875) describió los síntomas asociados con embolia grasa cerebral y notó el valor del examen de fondo de ojo. Scriba (1879) presentó una revisión mayor de embolia grasa y lo correlacionó desde el punto de vista clínico, patológico y observaciones experimentales. Realizó experimentos e intuyó que la grasa era una substancia neutra con un mecanismo de acción. Cohnheim (1889) describió la embolia grasa y observó que se presentaba posterior a las fracturas. Benestad y Grondahl (1911) fueron los primeros en discutir la presencia de Petequias observadas en embolia grasa. Waethin (1913), Gauss (1916), Lenman

y Moore (1927), Vance (1931) y Scuderi (1941), presentaron revisiones y evidencias experimentales con respecto al origen y naturaleza de glóbulos grasos intravenosos, la frecuencia e importancia de la embolia grasa y la entidad clínica de embolia grasa cerebral. (3).

La incidencia de la embolia grasa se ha reportado en la literatura con una variedad considerable, con un rango de 0.6 hasta 55%. Parece ser que la incidencia varía de acuerdo al tipo y número de fracturas. En un estudio que realizó Gergen, reportó una mortalidad de 15% en 65 pacientes con Síndrome de Embolia Grasa comprobado. El rango de mortalidad para fracturas de tibia con embolia grasa fue del 3.4%, para fracturas femorales del 9% y para fracturas tanto de tibia como de fémur en un mismo paciente fue del 20%. (4).

La microembolia pulmonar repetitiva ocurre con menos frecuencia, la incidencia reportada es del 1 al 5%. En análisis prospectivos se ha sugerido que el Síndrome frecuentemente se desarrolla en forma benigna o subclínica. (5).

La embolia grasa se ha descrito como la migración de trombos de médula ósea, grasa tisular o lípidos hacia el pulmón y cerebro, produciendo SIRPA y alteraciones del SNC, respectivamente. La microscopía indica que el embolo graso

produce marcada disrupción de la ultraestructura de la membrana alvéolo-capilar. Es evidente que la falla de la hematosis y la subsiguiente hipoxia severa son las causas primarias de muerte en este Síndrome. La embolia grasa sistémica está siempre asociada con embolia grasa pulmonar masiva, como responsable de detectar grasa en orina, y posiblemente produzca las petequias, (6).

El origen del émbolo no ha sido dilucidado. Se han explicado dos teorías mayores explicando la presencia de grasa en la circulación: la Teoría Mecánica o de Médula Osea, y la Teoría Bioquímica de Embolización Grasa, (7).

La Teoría Mecánica o de Médula Osea se basa en la creencia de que del sitio del trauma se liberan gotas de grasa de las células con depósitos de ésta en la médula ósea de huesos fracturados o de tejido blando circundante. Estas gotas de grasa entran al sistema venoso y son trasladadas a los pulmones donde existe atrapamiento del émbolo en los filtros pulmonares a nivel capilar. Las gotas de grasa que pasan a través de las comunicaciones arterio-venosas se extienden hacia la circulación general y por lo tanto al cerebro. Deben existir tres condiciones para que esta secuencia de eventos se lleve a cabo posterior a una fractura: interrupción del tejido adiposo en el espacio medular, apertura traumática de los canales venosos y aumento transitorio de la presión medular por arriba de la presión venosa, (7).



La Teoría Bioquímica del curso de la grasa embolizada, se basó en la alteración de la estabilidad de los lípidos en sangre como resultado de una acción química o mecánica en la sangre. Las gotas de grasa aumentan dentro de la circulación como resultado de una respuesta metabólica aguda al estrés del trauma. Bajo circunstancias normales la grasa humana en la circulación se encuentra en forma de quilomicrones (0.5-1.25  $\mu$  de diámetro), triglicéridos neutros unidos a proteínas y fosfolípidos cuya aglomeración es prevenida por la heparina circulante. La emulsión de quilomicrones se une y forma microglóbulos de grasa de 10-20  $\mu$  de tamaño que son capaces de quedar atrapados y bloquear los capilares pulmonares, (8).

Sin embargo ambas teorías son creíbles, y juegan una parte importante en el origen de la grasa que emboliza a los pulmones, se podría tomar en cuenta una tercera posibilidad de origen del émbolo graso que debe ser tomada en cuenta: la liberación de gran cantidad de catecolaminas y esteroides adrenales durante el estrés es un factor bien reconocido, y la acción de estos agentes sobre el estado de los lípidos séricos y la movilización de grasa de las reservas tisulares, (9).

Estos glóbulos de grasa a partir de su origen están formados en mayor parte de grasas neutras, y son atrapados como émbolo en el filtro pulmonar. Si el émbolo ha sido de una suficiente

magnitud, produce incremento en la presión de aurícula derecha y arteria pulmonar, manifestado por signos y síntomas de Cor Pulmonale Agudo. Los cambios químicos y reflejos causan daño del parénquima pulmonar como resultado de la acción directa de los ácidos grasos libres. El vasoespasmo y la broncoconstricción debido a liberación de aminas vasoactivas desde el sitio de la fractura, las aminas plaquetarias y la histamina de las células en el parénquima pulmonar complican el problema posteriormente. (9).

La trombocitopenia ocurre regularmente en pacientes con embolia grasa. Las gotas de grasa cubren con una delgada capa las plaquetas, tanto durante su paso al pulmón como después de distribuirse en el pulmón. Debido a que el área total de las gotas de grasa que embolizan es muy grande, la disminución rápida en el número de plaquetas conduce a un estado de púrpura trombocitopénica, lo cual probablemente sea la causa de las petequias, así como de la Neumonitis Hemorrágica Intersticial. Adicionalmente, el secuestro y rompimiento de un gran número de plaquetas en el pulmón produce liberación de aminas plaquetarias, especialmente Serotonina y 5-Hidroxitriptamina. Primero se presenta broncoespasmo, posteriormente la 5-Hidroxitriptamina produce vasoespasmo, aminorando la constricción venosa y la consecuente congestión de la red capilar pulmonar. El resultado neto de su acción combinada es la hipoxia e hipoperfusión en

algunos segmentos pulmonares, (10).

El revestimiento de los neumocitos de los alvéolos elaboran lipasa, la cual promueve la hidrólisis de gotas de grasa neutra que han embolizado hacia el pulmón, convirtiéndose en glicerol y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres se extienden al pulmón con incremento de cantidades movilizadas de los depósitos sistémicos como una reacción al estrés y la resultante liberación de catecolaminas. Sin embargo, es verdad que los ácidos grasos libres son metabolizados directamente por las células que causan su liberación, el exceso en la cantidad de éstos a nivel del parénquima pulmonar, producen efectos adversos severos sobre el pulmón. Estas acciones producen marcada vesiculación y engrosamiento de las paredes capilares y alveolares, lo cual interfiere con la hematosis, así como aumento de la permeabilidad a los coloides plasmáticos, (11).

La superficie alveolar está compuesta de neumocitos tipo I y Tipo II. Los segundos producen el surfactante pulmonar, el cual reviste al alvéolo como una capa extracelular de líquido que está formada de fosfolípidos (Dipalmitolecitina), revestido por encima de una base de proteínas. El surfactante pulmonar estabiliza los alvéolos en la contracción y expansión de éstos, y además los protege de su inherente tendencia a colapsarse y causar atelectasia. La presencia de surfactante y de presión

coloidosmótica del plasma, se oponen al movimiento de líquidos de los capilares dentro del alvéolo. Contrariamente, la ausencia de surfactante pulmonar permite el edema, hemorragia y atelectasia. En la embolia grasa, la hipoperfusión de la red capilar pulmonar por mecanismos ya explicados produce deterioro del surfactante pulmonar normal. Este efecto resulta debido a la incapacidad de los neumocitos tipo II para producir el material bajo condiciones adversas para sus requerimientos metabólicos.

Sin embargo estas células son capaces de regeneración rápida con restauración de la capa de fosfolípidos para el revestimiento alveolar dentro de unos pocos días antes de que los elementos dañinos sean removidos, (12).

Posteriormente, los hallazgos fundamentales de la embolia grasa son: lesión del endotelio vascular pulmonar, fuga secundaria de las proteínas presentes en el líquido dentro del espacio intersticial pulmonar y alveolar, hemorragia y atelectasia. Como resultado de la pérdida de la actividad del surfactante, existe menor intercambio de la superficie alvéolo-capilar, con hipoxia severa. La hipoperfusión debida a obstrucción de los vasos pulmonares, así como liberación de sustancias vasoactivas están comprometidas. Junto con el efecto dañino más importante de los ácidos grasos libres sobre el

parénquima pulmonar. La hipoxia se agrava por la hipovolemia. Desde el punto de vista metabólico en la fase inicial presentan alcalosis respiratoria, seguida de hipoxia progresiva, conduciendo al paciente a acidosis metabólica inexorable, hipercapnea terminal y muerte eventual. (13).

La embolia grasa es más común en la segunda y tercera décadas de la vida, cuando las fracturas de huesos largos son frecuentes, y en la sexta y séptima décadas de la vida, cuando predominan las fracturas de cadera. El tiempo de inicio es de unas pocas horas hasta 3 o 4 días después del trauma. En menos del 90% de los pacientes se observan síntomas y signos dentro de las 24 horas posteriores a la lesión. Los casos fulminantes, usualmente están asociados con lesiones múltiples severas y son raramente diagnosticados clínicamente. Los síntomas aparecen después de reanimación temprana del choque y ocasionalmente están enmascarados por intervenciones quirúrgicas tempranas. Contrariamente, muchas veces hay casos benignos del Síndrome de Embolia Grasa y son ignorados. Estos casos pueden ser clasificados como "fiebre de fractura", "fiebre de hematoma" o fiebre de origen indeterminado en el periodo temprano post-lesión o en el post-operatorio inmediato. Se debe tener un alto índice de sospecha para un diagnóstico correcto. (14).

Las características de la embolia grasa son específicas para

permitir su reconocimiento temprano. Los síntomas inician súbitamente y se presentan como resultado de disminución del flujo sanguíneo a varios órganos, como por ejemplo: pulmones (disnea y cianosis), corteza cerebral (disnea, desorientación y delirio) y ocasionalmente riñones (oliguria). La gran reserva funcional de los pulmones minimiza la posibilidad de afección cardiopulmonar severa, directamente relacionada a disminución del flujo sanguíneo pulmonar. Sin embargo, la hiperventilación severa y una gran  $DA-aO_2$ , disminuyeron la capacidad de difusión y se puede presentar un problema restrictivo pulmonar. En pacientes con enfermedad cardíaca leve o respiratoria, la embolia grasa pulmonar puede producir o acentuar los síntomas respiratorios. La embolia grasa sistémica produce notables cambios en el estado mental, produciendo inquietud, confusión y agresión. Estos síntomas frecuentemente son la primera indicación del Síndrome de Embolia Grasa, (15).

Los signos clínicos asociados con el Síndrome de Embolia Grasa son: elevación de temperatura de hasta  $39.5^{\circ}C$ ; taquicardiade 140 o más latidos por minuto; taquipnea de 30 a 36 o hasta 40 respiraciones por minuto. La presión arterial usualmente permanece dentro de límites normales. El estado mental demuestra variaciones. Los resultados de un examen neurológico pueden cambiar rápidamente, ya que el paciente puede tener signos de postura ocasional y posteriormente de rigidez de descerebración.

Al segundo o tercer día después de la lesión, se observan frecuentemente petequias con localización en la base del cuello, axilas y conjuntivas. Solamente en cerca del 50% de los pacientes presentan rash petequeial, pero está presente por un corto periodo de tiempo y se desvanecen rápidamente. Las hemorragias petequiales y el edema de papila puede presentarse. También, se puede presentar congestión venosa superficial debido a incremento en la presión venosa, (16).

Los estudios de laboratorio ayudan al diagnóstico del Síndrome de Embolia Grasa, pero no existen pruebas patognómicas tempranas. La disminución inexplicable de la hemoglobina frecuentemente ocurre dentro de los estadios tempranos. La grasa libre en orina se presenta en cerca del 50% de los pacientes dentro de los tres primeros días después de la lesión. Aproximadamente a los tres días posteriores a la lesión, se presenta incremento de lipasa sérica, lo cual llega a ocurrir en cerca de la mitad de los pacientes, (15, 17).

Una vez, que se ha sospechado el diagnóstico, se debe iniciar la búsqueda de grasa en orina e incremento en los niveles de lipasa sérica. Conforme incrementan los valores de lipasa sérica, la grasa libre en orina se encuentra menos frecuentemente. Otra prueba diagnóstica importante es la medición seriada de los niveles de PaO<sub>2</sub>. En la fase temprana del curso del Síndrome de

Embolia Grasa, los niveles de PaO<sub>2</sub> son bajos. Las determinaciones seriadas de la PaO<sub>2</sub> proporciona un indice de efectividad con respecto al tratamiento del estado de hipoxia asociado con el Síndrome de Embolia Grasa. Se ha postulado que la PaO<sub>2</sub> por debajo de 50 a 55 mm Hg en forma repetida dentro de las primeras 72 horas posteriores a la lesión, puede representar la manifestación más útil en forma temprana de embolia grasa pulmonar. Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Crónica o trauma torácico mayor no pueden ser evaluados de esta manera. En las radiografías de tórax obtenidas de manera seriada, se observará la apariencia típica de exudados cotonosos pulmonares. Estos son un importante y útil hallazgo de gabinete. Se puede realizar una biopsia de las lesiones petequiales de piel, en la que se puede observar la presencia de grasa intravascular. El análisis del esputo en búsqueda de grasa no ha sido una prueba diagnóstica segura. El examen del líquido cefalorraquídeo revela presión normal y la muestra no contiene gotas de grasa. El estudio electroencefalográfico puede demostrar una disritmia generalizada, pero la especificidad de este cambio no se ha establecido aún. Ocasionalmente el realizar una biopsia renal revelaría la presencia de grasa y serviría como ayuda diagnóstica para diferenciar entre trauma cerebral y embolia grasa. Los patrones electroforéticos séricos pueden ser de ayuda para demostrar alteración en ciertos componentes de los lípidos. (18).



El diagnóstico se basa en datos clínicos, radiológicos, gasométricos y de laboratorio.

Gurd dividió los síntomas clínicos en caso de embolia grasa en hallazgos mayores y menores. Los hallazgos mayores incluyen rash petequeial, síntomas respiratorios combinados con signos radiológicos y clínicos de edema pulmonar bilateral, y evidencia de compromiso cerebral no relacionado a lesión de cráneo u otras condiciones. Los hallazgos menores son taquicardia, fiebre, cambios en la retina, cambios urinarios (anuria, oliguria, glóbulos grasos en orina), disminución súbita en el nivel de hemoglobina, trombocitopenia, velocidad de sedimentación acelerada y glóbulos grasos en esputo. Según Gurd, el diagnóstico se estableció si el paciente presentaba un criterio mayor y tres menores.

Los procedimientos diagnósticos recomendados incluyen: determinación de lipasa sérica y triglicéridos y crioprecipitación de glóbulos grasos en sangre. Un dato importante como ya se mencionó, es la medición de PaO<sub>2</sub>, con disminución de ésta, pero además incremento de la DA-aO<sub>2</sub>.

Existen ciertas confusiones en el diagnóstico del Síndrome de Embolia Grasa debido a la mala interpretación de los síntomas que se presentan. Los efectos respiratorios pueden ser interpretados

como Neumonía Bronquial, Contusión Pulmonar o Embolia Pulmonar. La hipertermia y el rash petequial se pensó que puede ser debido a septicemia. El estado mental anormal y los cambios neurológicos pueden interpretarse como manifestaciones de un hematoma subdural o extradural, contusión de cerebro, Delirium Tremens, idiosincrasia a fármacos, coma diabético, uremia traumática o choque. Es más importante y frecuentemente más difícil diferenciar el Síndrome de Embolia Grasa severo con compromiso cerebral, del trauma cráneo-cerebral. Ciertos hallazgos son comunes para ambos estadios, pero se manifiestan por sí mismos en diferente forma.

El régimen de profilaxis se basa en lo siguiente:

- 1) Reposición adecuada de soluciones parenterales con cristaloides, de 3,000 a 5,000 ml en 24 horas.
- 2) Glucosa hipertónica a razón de 6.4 mg/Kg/día de glucosa. Esto equivale aproximadamente a 1,600 calorías por día, pudiéndose adicionar una dieta de 600 calorías más.
- 3) Antiagregantes plaquetarios, Aspirina a dosis de 650 mg en 24 horas, via oral.

- 4) Administración de Metilprednisolona a dosis de 30 mg/Kg, vía endovenosa, cada 6 horas por 24 horas.

El uso de glucosa hipertónica como profilaxis en la embolia grasa se inició desde 1974 por Horne y Horne, aunque se tiene el antecedente de su uso desde 1950 por Gordon, el cual observó disminución en los niveles arteriales de ácidos grasos no esterificados e interrupción completa del transporte neto de ácidos grasos no esterificados, observándose su efecto por abolición de la diferencia arterio-venosa en la concentración de estos ácidos después de la administración de glucosa hipertónica.

El uso de antiagregantes plaquetarios como la Aspirina en este tipo de pacientes, da como resultado una relación entre secuestro de plaquetas y subsecuente trombocitopenia e hipoxia. Se ha observado que si el secuestro de plaquetas es el resultado de agregados plaquetarios o embolización de "trombos blancos" al pulmón, estos medicamentos disminuirán las propiedades adhesivas de las plaquetas mediante acetilación de la membrana plaquetaria.

El uso de profilaxis a dosis masivas de corticoesteroides en pacientes con riesgo de desarrollar embolia grasa, sugiere un efecto benéfico en la función respiratoria principalmente, su efecto se ha postulado que es sobre una aparente normalización del fibrinógeno, factor V y plaquetas, disminuyendo así la

hipoxemia en forma importante, el mecanismo por medio del cual actúan los esteroides aún no se ha dilucidado. Sin embargo, estudios hechos por diversos investigadores postulan que la Metilprednisolona estabiliza la membrana plaquetaria y sugieren activación de la superficie plaquetaria como efecto anti-inflamatorio.

El pronóstico del Síndrome de embolia grasa depende de la severidad del daño a nivel de la microcirculación y la subsecuente anoxia tisular. La mortalidad es alta en pacientes en coma; es baja en pacientes quienes no demuestran síntomas ni signos cerebrales. En casos menos severos se pueden recuperar sin tratamiento. Es difícil calcular la frecuencia de mortalidad real, así como reconocimiento de los casos severos. Sin embargo, el paciente con Síndrome de Embolia Grasa Fulminante probablemente fallezca, si el tratamiento específico no se inicia prontamente. Es imperativo el tratamiento temprano de este Síndrome. (19).

## JUSTIFICACION

La importancia del desarrollo del Síndrome de Embolia Grasa en pacientes politraumatizados con fractura de huesos largos y/o pelvis, requiere de profilaxis, ya que su desarrollo generalmente es fatal.

La profilaxis del Síndrome de Embolia Grasa en pacientes polifracturados se realizó a base de corticoesteroides, específicamente Metilprednisolona, a razón de 30 mg/Kg cada 6 horas por 24 horas, observándose disminución de la incidencia de embolia grasa.

Se ha postulado que la Metilprednisolona a dosis altas ejerce su efecto sobre la función respiratoria al normalizar el fibrinógeno, factor V y plaquetas, además de estabilizar la membrana plaquetaria y de activar la superficie plaquetaria.

El pronóstico del paciente que desarrolló embolia grasa, dependió del inicio temprano de la profilaxis a expensas de medicamentos, soluciones e inmovilización de las fracturas.

## OBJETIVOS

## A) GENERAL

1. Realizar un estudio comparativo clínico-farmacológico entre dos grupos de pacientes polifracturados que tiene el riesgo de desarrollar embolia grasa.

## B) ESPECIFICOS

1. Comparar la efectividad del empleo de corticosteroides a dosis altas, específicamente Metilprednisolona, en la profilaxis en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de embolia grasa.
2. Mejorar el pronóstico de los pacientes que sean sometidos a profilaxis, disminuyendo así el porcentaje de morbilidad y mortalidad.

## HIPOTESIS

- 1) Aquellos pacientes con fractura de huesos largos y/o pelvis que sean sometidos a profilaxis con corticoesteroides a dosis altas (Metilprednisolona), previenen el desarrollo de embolia grasa.
- 2) Los pacientes con riesgo de desarrollar embolia grasa, que no sean sometidos a ningún tipo de profilaxis, la incidencia de desarrollar el Síndrome y/o fallecer es alta.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo durante los meses de Julio a Diciembre de 1990, en los Servicios de Urgencias, Ortopedia y Terapia Intensiva, de los Hospitales Generales y de Urgencias "La Villa" y "Dr. Rubén Leñero", pertenecientes a la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal.

Todos los pacientes estudiados cumplieron con los criterios de inclusión respecto a rango de edad, con fractura de uno o más huesos largos y/o pelvis, o aquellos que fueron sometidos a intervención quirúrgica como Osteosíntesis de huesos largos y/o colocación de prótesis de cadera, todos los procedimientos quirúrgicos que se realizaron fueron electivos.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos: A (Grupo Control) y B (Grupo en Estudio), a ambos grupos se les realizó registro de Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), Tensión Arterial (TA), Temperatura (T), toma de gases arteriales, exámenes de laboratorio: Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT), Plaquetas, determinación de niveles séricos de Lipasa, búsqueda de grasa en orina, Radiografía de Tórax, observación clínica de aparición de plaquetas. Lo anterior se realizó durante 5 días.



A los pacientes del Grupo B se les administró Metilprednisolona a razón de 30 mg/Kg vía intravenosa cada 6 horas durante 24 horas, inmediatamente después que fueron captados en el Servicio de Urgencias, Ortopedia y Terapia Intensiva.

La determinación de lipasa sérica y búsqueda de grasa en orina se realizó entre el segundo y tercer día de estancia hospitalaria.

Las variables de observación fueron las siguientes: FC en latidos por minuto, mediante estetoscopio precordial; FR en respiraciones por minuto, mediante observación clínica; TA en mm Hg con baumanómetro, calculando la Presión Arterial Media (PAM) mediante la siguiente fórmula:  $PAS - PAD/3 + PAD$ ; T con termómetro clínico vía axilar, en grados centígrados; gasometría arterial, previa prueba de Allen, mediante punción de arteria radial, humeral o femoral, se tomó en cuenta la PaO<sub>2</sub> en mm Hg y se calculó la DA-aO<sub>2</sub> con la siguiente fórmula:  $PAO_2 - PaO_2$ , donde  $PAO_2 = FIO_2 [PB(585) - PVA(47)] - PaCO_2(K)$ ; TP en porcentaje (%), con testigo de 13"=100%; TPT en segundos, con testigo de 40"; determinación de lipasa sérica en U/dl, con valores normales entre 4-24 U/dl, con rango de incremento de 1 arriba del normal; plaquetas en forma cualitativa, con rango de normalidad entre 180.000 a 220.000; determinación de grasa en orina en forma

cualitativa, manifestando el resultado como POSITIVO (+) o NEGATIVO (-); se realizó radiografía de tórax en proyección antero-posterior, en el gabinete de Rayos X o con el aparato portátil.

El análisis estadístico que se empleó fue Análisis de Varianza, con Grados de Libertad de 95 y una p con valor significativo de  $<0.05$ .

Se realizarán gráficas pastel, gráficas en barra, gráficas lineales y cuadros.

## RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos, divididos en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, a saber: Grupo A constituido por 13 pacientes del sexo masculino y 7 del sexo femenino (Fig. No. 1), con rango de edad de 15 a 60 años, promedio de edad de  $33.8 \pm 16.8$  años, 15 se trataron en forma convencional con respecto a las fracturas, a 4 se les realizó osteosíntesis de huesos largos y a 1 colocación de prótesis de cadera. Grupo B constituido por 12 pacientes del sexo masculino y 8 del sexo femenino (Fig. No. 2), con rango de edad de 18 a 58 años, promedio de edad de  $32.3 \pm 11.7$  años, 15 se trataron en forma convencional con respecto a las fracturas, a 3 se les realizó osteosíntesis de huesos largos y a 2 colocación de prótesis de cadera.

En cuanto a la distribución por edades en ambos grupos, no se encontró ninguna diferencia significativa  $p > 0.05$ , (Fig. No. 3 y 4).

La lesión más frecuente en el Grupo A fue fractura de pelvis de sus diferentes ramas ilio-isquio-púbicas (Cuadro No. 1), y en el Grupo B fue fractura de fémur de sus 3 diferentes tercios, (Cuadro No. 2).

La FC durante los 5 días del estudio no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa  $p > 0.05$ , por lo que, no existe repercusión a nivel cardíaco en ninguno de los 2 grupos, (Fig. No. 5).

La FR no presentó diferencia significativa desde el punto de vista estadístico entre uno y otro grupo  $p > 0.05$ . (Fig. No. 6).

La PAM no presentó diferencia estadísticamente significativa entre uno y otro grupo  $p > 0.05$ , lo cual nos indica que no se presentó repercusión a nivel hemodinámico en ninguno de los 2 grupos, (Fig. No. 7).

La temperatura aunque presentó modificaciones en cuanto a incremento en algunos pacientes hasta  $39.0^{\circ}\text{C}$ , sobretodo en el Grupo A, no fue estadísticamente significativo  $p > 0.05$ , debido al diseño de la muestra, (Fig. No. 8).

En cuanto a la  $\text{PaO}_2$  se observó diferencia estadísticamente significativa entre uno y otro grupo  $p < 0.05$ , sobretodo los 3 primeros días, ya que se describe que la hipoxemia se presenta en las primeras 72 horas posteriores a la lesión, (Fig. No. 9).

Con respecto a la  $\text{DA-aO}_2$  se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.05$  entre uno y otro grupo,

principalmente entre el 3º y 5º días de estudio. (Fig. No. 10).

El TP no se encontró con variaciones importantes, ya que se encontró dentro de límites normales, sin presentar diferencia significativa entre uno y otro grupo  $p > 0.05$ . (Fig. No. 11).

El TPT sin diferencia estadísticamente significativa  $p > 0.05$ , ya que en ambos grupos se encontró dentro de límites normales. (Fig. No. 12).

En cuanto al examen de plaquetas en forma cuantitativa entre ambos grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa  $p > 0.05$ ; aunque en ambos grupos se encontraron por debajo de límites normales, siendo en forma más importante esta disminución en el Grupo A. (Fig. No. 13).

La determinación de lipasa sérica se realizó únicamente en 10 pacientes del Grupo A, estando aumentada en 9 pacientes, correspondiendo al 90% de éstos. (Fig. No. 14); en el Grupo B se realizó en 11 pacientes y se encontró aumentada en sólo 4 pacientes, que corresponde al 36.3%. (Fig. No. 15), lo que establece que existió diferencia entre ambos grupos.

La búsqueda de grasa en orina se realizó en 10 pacientes del Grupo A, siendo POSITIVO (+) en 9 pacientes, correspondiendo al

90% de éstos. (Fig. No. 16); en el Grupo B se realizó en 11 pacientes, siendo POSITIVO (+) en 4 pacientes, que correspondió al 36.3%. (Fig. No. 17).

Se realizó exploración física en todos los pacientes, y se encontraron petequias con la siguiente distribución: conjuntivas tarsales, cara anterior de tórax y línea axilar anterior; en el Grupo A fue positivo en 8 pacientes, que correspondió al 40%, (Fig. No. 18), y en el Grupo B se encontró en 3 pacientes, con porcentaje del 15%. (Fig. No. 19).

Las imágenes radiológicas en ambos grupos consistió en infiltrado micronodular bilateral de diferente distribución, en el Grupo A el 75% de los pacientes presentaron estos cambios, (Fig. No. 20) y en el Grupo B fue del 35%, (Fig. No. 21).

La mortalidad fue mayor en el Grupo A, que correspondió al 25% del total de pacientes y en el Grupo B fue del 5%. La causa de muerte fue embolia grasa corroborada desde el punto de vista clínico, radiológico, gasométrico y de laboratorio, (Fig. No. 22).

**FIGURAS Y CUADROS**

## DISTRIBUCION POR SEXO

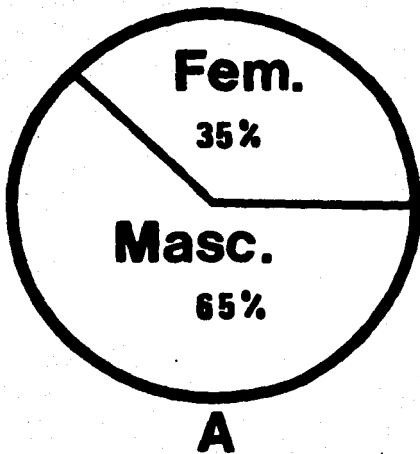


Fig. No.1



## DISTRIBUCION POR SEXO

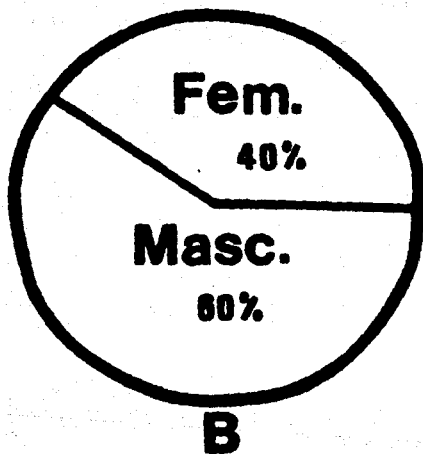


Fig. No. 2

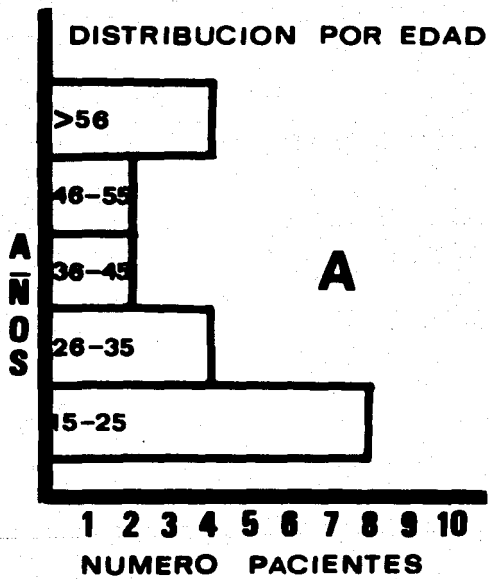


Fig. No.3

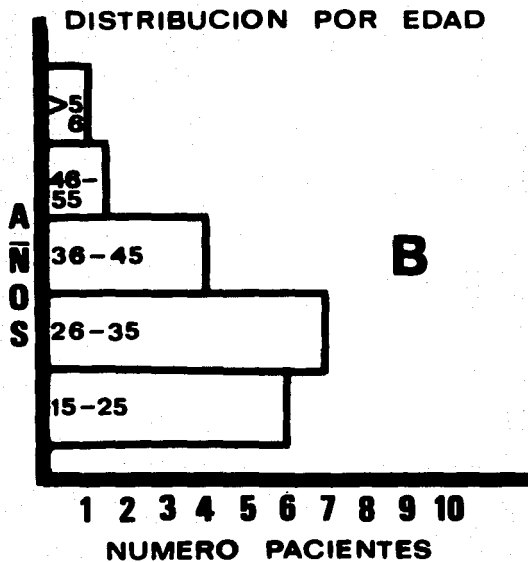


Fig. No. 4

**GRUPO A**

<b>TIBIA + PERONE</b>	<b>1</b>
<b>PELVIS + HUMERO</b>	<b>1</b>
<b>PELVIS + CUBITO</b>	<b>1</b>
<b>PELVIS + FEMUR</b>	<b>2</b>
<b>TIBIA</b>	<b>3</b>
<b>FEMUR</b>	<b>6</b>
<b>PELVIS</b>	<b>6</b>

Cuadro No. 1

**GRUPO B**

<b>TIBIA + PERONE + PELVIS</b>	<b>1</b>
<b>TIBIA + PERONE + HUMERO</b>	<b>1</b>
<b>FEMUR + RADIO</b>	<b>1</b>
<b>FEMUR + TIBIA</b>	<b>1</b>
<b>TIBIA + PERONE</b>	<b>1</b>
<b>CUBITO + RADIO</b>	<b>1</b>
<b>TIBIA</b>	<b>1</b>
<b>FEMUR + TIBIA + PERONE</b>	<b>2</b>
<b>FEMUR</b>	<b>5</b>
<b>PELVIS</b>	<b>6</b>

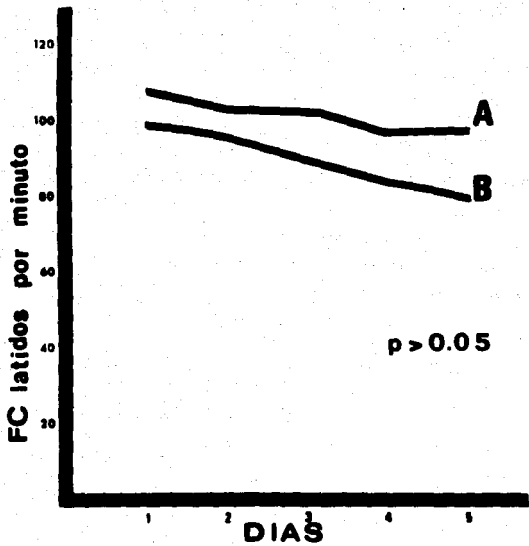


Fig. No. 3

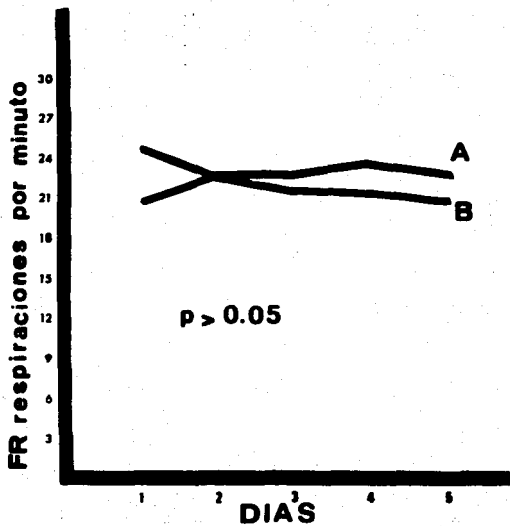


Fig. No. 6

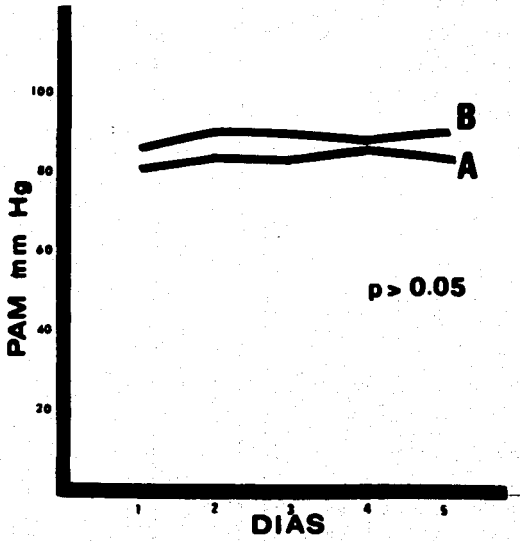


Fig. No. 7



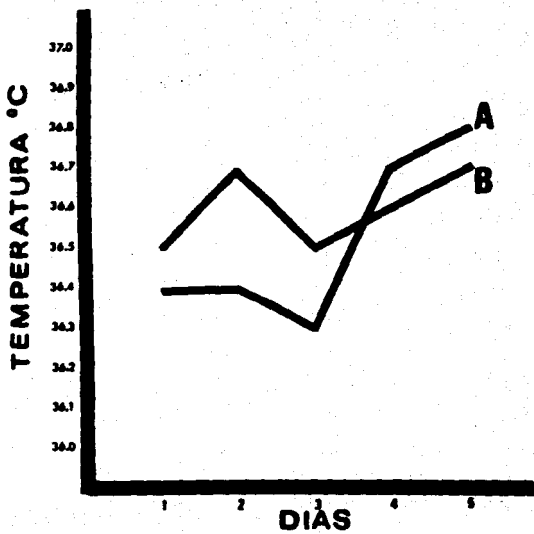


Fig. No. 8

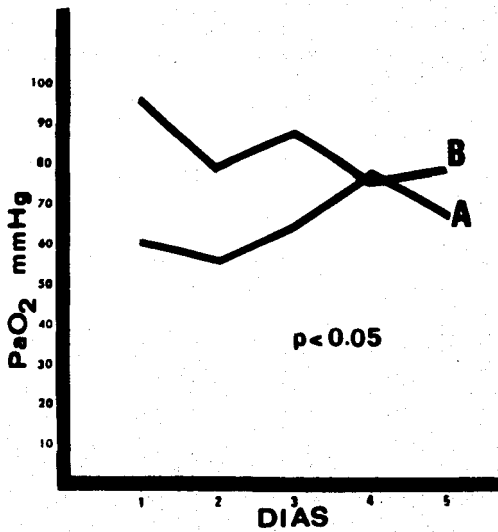


Fig. No. 9

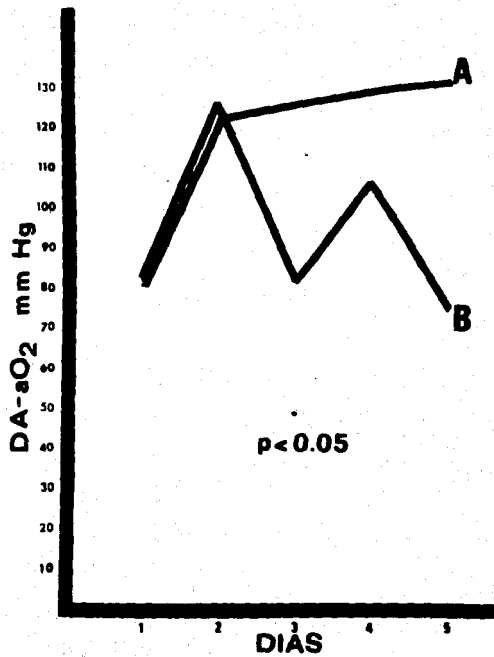


Fig. No. 10

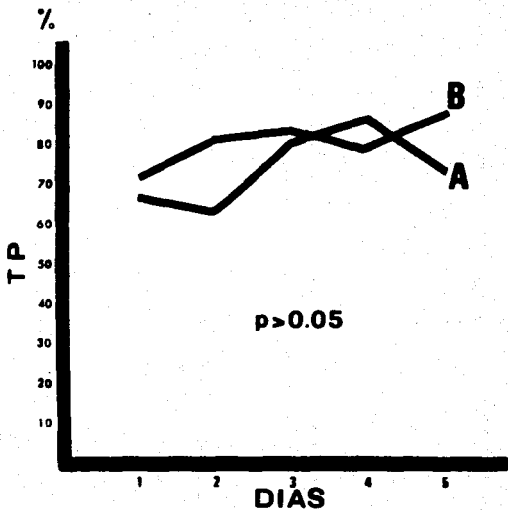


Fig. No.11

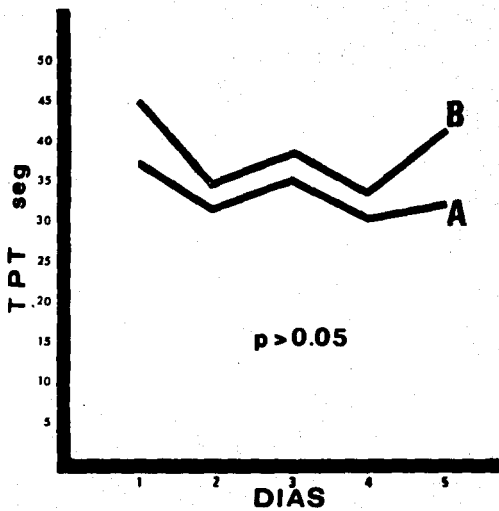


Fig. No.12

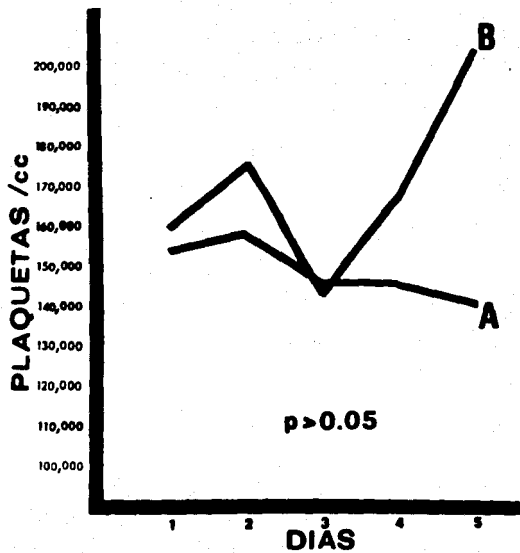


Fig. No. 13

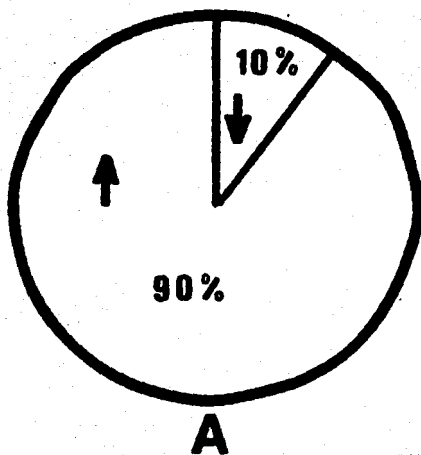
**LIPASA SERICA**

Fig. No. 14

# LIPASA SERICA

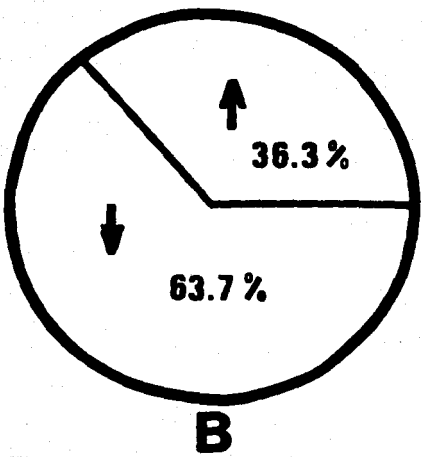


Fig. No. 15



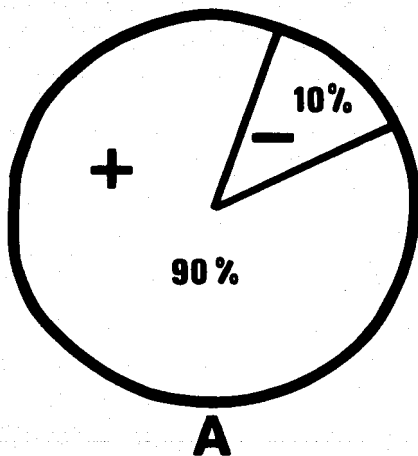
**GRASA EN ORINA**

Fig. No. 16

## GRASA EN ORINA

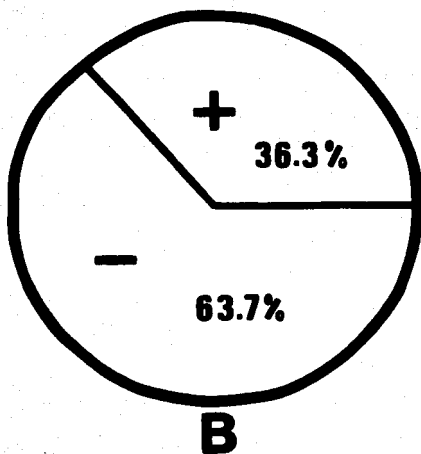


Fig. No. 17

# PETEQUIAS

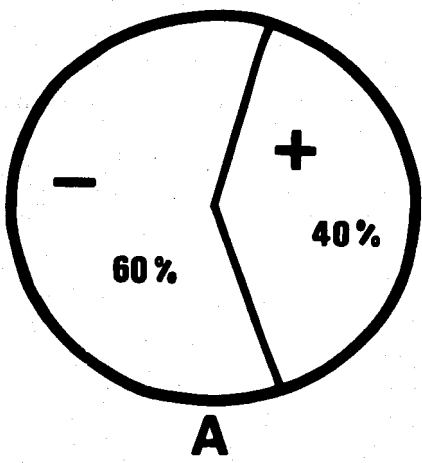
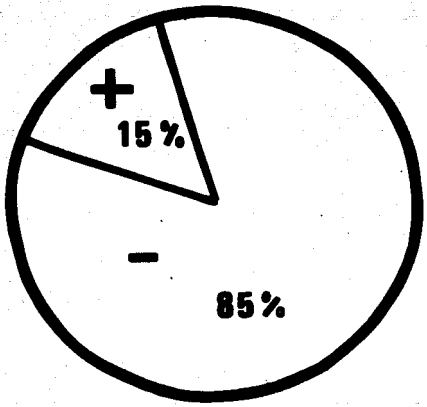


Fig. No. 10

# PETEQUIAS



**B**

Fig. No. 19

# Rx DE TORAX

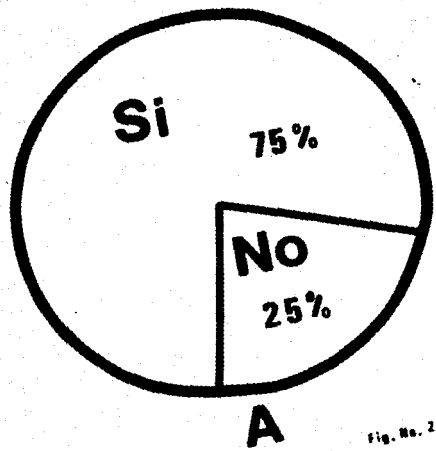
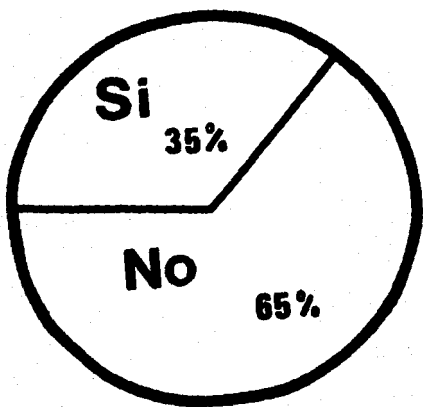


Fig. No. 20

**Rx DE TORAX**



**B**

Fig. No. 21

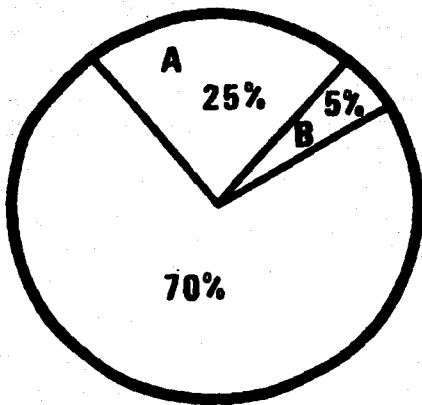
**MORTALIDAD**

Fig. No. 22

## DISCUSION Y COMENTARIOS

El análisis demográfico no mostró diferencia significativa entre las dos poblaciones en estudio; de acuerdo a lo reportado por la literatura (14), la mayor incidencia de fractura de huesos largos se presentó en la 2ª y 3ª décadas de la vida, y la fractura de caderas se presenta posterior a la 6ª década de la vida. El incremento en la incidencia de fractura de huesos largos en las décadas señaladas, se debe a que es la edad netamente productiva por ser la más expuesta a riesgos de tipo profesional, aunado al aumento en la urbanización y modernización de países como el nuestro.

La distribución por sexo mostró prevalencia del sexo masculino sobre el femenino (1.6:1), debido a que el sexo masculino por el tipo de actividades que desarrolla, está sometido a mayor riesgo de presentar gran variedad de accidentes, sobretodo de trabajo.

La lesión ósea más frecuente fue la fractura de huesos largos de extremidades inferiores en ambos grupos; la mayor incidencia de embolia grasa se observó en aquellos pacientes con más de una fractura, que se relacionó con lo reportado por la literatura en un estudio realizado por Gergen, (4).

Las variables hemodinámicas que se estudiaron (FC y PAM), no



mostraron diferencia significativa en ambos grupos, lo que indica que no existió repercusión a este nivel. Aunque la FC en los pacientes del Grupo A fue mayor de 100 latidos por minuto, ésto pudo estar relacionado con otros factores como dolor, hipotensión por hipovolemia o fiebre.

Desde el punto de vista respiratorio, la FR no se incrementó en forma importante, sin manifestaciones clínicas de insuficiencia Respiratoria; con respecto a los parámetros gaseométricos analizados, se observó diferencia significativa entre ambos grupos; la PaO<sub>2</sub> disminuyó más ostensiblemente en el Grupo A dentro de las primeras 72 horas posteriores a la lesión, como menciona Hulman en su estudio (18); la DA-aO<sub>2</sub> incrementó en los pacientes del Grupo A, sobretudo a partir del tercer día posterior a la lesión. Estos cambios a nivel respiratorio se pueden explicar por la fisiopatología del daño pulmonar por el émbolo de grasa, el cual emigra principalmente al lecho pulmonar, por cambios químicos y humorales se presenta daño del parénquima pulmonar por acción directa de los ácidos grasos libres (9), hay mayor formación de ácidos grasos libres como una reacción al estrés y de liberación de catecolaminas, este exceso en los ácidos grasos libres produce vesiculación y engrosamiento de las paredes capilares y alveolares, disminuye la perfusión en algunas zonas del pulmón y se observa sufrimiento de los neumocitos tipo II, que produce disminución en la producción de surfactante.

Estos cambios aumentan la permeabilidad a los coloides plasmáticos a nivel de la membrana alvéolo-capilar, que traduce edema intersticial y por lo tanto alteración de la hematosiis, aunado a broncoconstricción que agrava aún más la hipoxemia. (11). Las diferencias que observamos entre los Grupos A y B, con respecto a las mediciones pulmonares, se debe al uso de corticoides en el Grupo en estudio, lo que sugiere efecto benéfico sobre la función respiratoria, al parecer por estabilización y activación de la membrana plaquetaria.

La temperatura en algunos pacientes se incrementó hasta 39.0°C, sobretodo en los pacientes que desarrollaron el Síndrome, pero no se observó diferencia significativa, esto probablemente se haya debido al tipo de muestra empleada.

De los parámetros de laboratorio, el TP y TPT no mostraron diferencia estadísticamente significativa, lo cual nos demuestra que ni el émbolo de grasa, ni los corticoides influyen sobre estos parámetros.

El estudio de plaquetas se realizó en forma cuantitativa, se encontró en ambos grupos plaquetopenia, que fue más importante en el Grupo A; lo ideal para observar el efecto de los corticoides, hubiese sido el estudio de las plaquetas a nivel de la membrana. (19).

El aumento de lipasa sérica y grasa en orina positivo, se presentó en mayor porcentaje en el Grupo A, lo que se relacionó con desarrollo de embolia grasa en este grupo. El Síndrome no se desarrolló en todos los pacientes, ésto nos podría indicar que existe la posibilidad de micro-embolia grasa sin gran repercusión, o que el Síndrome se haya presentado en forma benigna o sub-clínica (5), que se corroboró únicamente por estos dos hallazgos de laboratorio.

La presencia de petequias fue manifiesta en ambos grupos, ya que ambos grupos cursaron con plaquetopenia, siendo más ostensible en el Grupo A, esta observación concuerda con lo descrito por Heyman: observó que las gotas de grasa cubren con una delgada capa las plaquetas, debido a que el área total de las gotas de grasa que embolizan es muy grande, la disminución rápida en el número, el secuestro y lisis de plaquetas, conducen a púrpura trombocitopénica, lo cual probablemente sea la causa de las petequias, (10). Los pacientes que desarrollaron el Síndrome de Embolia Grasa, presentaron petequias en conjuntivas tarsales, tórax anterior en tercio superior y línea axilar anterior, éstas ya estaban presentes en el momento en que se sospechó el diagnóstico y desaparecieron aproximadamente a las 72 horas de iniciado el Síndrome.

Los cambios radiológicos observados fueron compatibles con diferente severidad de SIRPA, se observaron infiltrados

miconodulares bilaterales con diferente distribución, estos cambios se deben al efecto ya mencionado de los ácidos grasos libres sobre el parénquima pulmonar por cambios químicos y humorales. Estos cambios fueron más ostensibles en el Grupo A.

Con respecto a la morbi-mortalidad, la incidencia del Síndrome fue mayor en el Grupo A, con tasa de mortalidad del 25%, a diferencia del Grupo B que fue del 5%. Del Grupo A fallecieron 5 pacientes, 4 de los cuales presentó más de una fractura de huesos largos, el otro paciente desarrolló el Síndrome 36 horas posteriores a osteosíntesis de fémur; del Grupo B falleció 1 paciente a las 72 horas de colocación de prótesis de cadera. Los 2 pacientes que desarrollaron el Síndrome posterior a cirugía, fueron intervenidos quirúrgicamente aproximadamente 7 días después de la lesión, lo que nos indica que hubo gran inmovilización de grasa intramedular por ser lesiones antiguas con proceso de cicatrización importante. Las observaciones hechas en el estudio, se relacionan con las reportadas por Gergen, quien observó que la incidencia del Síndrome varía de acuerdo al tipo y número de fracturas, (4).

En relación a los resultados analizados, se observó que el uso de corticoides a dosis altas, específicamente Metilprednisolona, mejoró el pronóstico y morbi-mortalidad en aquellos pacientes que fueron sometidos a este tipo de tratamiento. Este efecto se

observó principalmente a nivel respiratorio, aunque aún no está bien dilucidado el mecanismo de acción de los corticoides. Sería conveniente continuar con el estudio, con una muestra mayor.

CONCLUSIONES

1. El sexo masculino prevaleció sobre el femenino, con mayor frecuencia de lesiones entre la 2ª y 3ª décadas de la vida.
2. El principal factor etiogénico de embolia grasa, es fractura de huesos largos y depende del número y tipo de fracturas.
3. La afección a nivel de la interfase alvéolo-capilar, evidenciado por aumento de la DA-aO<sub>2</sub> e hipoxemia, fue mayor en el Grupo Control.
4. La determinación de niveles séricos de lipasa y la presencia de grasa en orina, son de gran valor en el diagnóstico del Síndrome de Embolia Grasa.
5. Existe la posibilidad de que se desarrolle el Síndrome de Embolia Grasa en forma benigna o subclínica, teniendo como únicos parámetros de diagnóstico la lipasa sérica y grasa en orina.
6. La presencia y número de petequias va en relación directa al grado de trombocitopenia observada.

7. La mayor severidad de los cambios radiológicos se presentó en aquellos pacientes que desarrollaron el Síndrome, como fue en el Grupo Control.
8. El uso de corticoides como profilaxis de embolia grasa en pacientes polifracturados, es efectivo a las dosis recomendadas y por el tiempo ya establecido.
9. La posibilidad de que algunos parámetros no mostraran significancia estadística, debido al tamaño del muestreo, nos obliga a establecer un estudio prospectivo a mayor plazo.

## RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo de Investigación Clínica-Farmacológica a base de Corticoesteroides como profilaxis en la Embolia Grasa en pacientes con una o más fracturas de huesos largos y/o pelvis, además se incluyeron aquellos pacientes a los que se les realizó Osteosíntesis de huesos largos y/o prótesis de cadera.

Se estudiaron 40 pacientes con rango de edad de 15 a 60 años, de ambos sexos, divididos en 2 grupos: A o Grupo Control y B o Grupo en Estudio, cada grupo está formado por 20 pacientes, designados en forma aleatoria simple. Los pacientes del grupo A fueron tratados en forma convencional, 15 con inmovilización de las fracturas con férulas o aparato de yeso, a 4 se les realizó osteosíntesis de huesos largos y a 1 colocación de prótesis de cadera, la lesión más frecuente en este grupo fue la fractura de pelvis en sus diferentes ramas ilio-isquio-púbicas; a 15 pacientes del Grupo B se les inmovilizó las fracturas igualmente con férulas o aparato de yeso, a 3 se les realizó osteosíntesis de huesos largos y a 2 colocación de prótesis de cadera, la lesión más frecuente fue fractura de fémur en sus tres diferentes tercios. A los pacientes de este grupo se les administró Metilprednisolona a razón de 30 mg/Kg/dosis, cada 6 horas por 24 horas, ésta se administró el primer día en el que se captó al paciente en el Servicio de Urgencias, Ortopedia y Terapia Intensiva.

Se registró FC, FR, PAM, T, PaO<sub>2</sub>, DA-aO<sub>2</sub>, TP, TPT, recuento de plaquetas, lipasa sérica, búsqueda de grasa en orina, Rx de tórax y observación clínica en búsqueda de petequias. Estos parámetros se registraron durante 5 días, que fue el tiempo que duró el estudio.

Los resultados demostraron que al administrar corticoesteroides, Metilprednisolona específicamente, a dosis altas como profilaxis en pacientes polifracturados, mejoró el pronóstico y disminuyó la morbi-mortalidad de este Síndrome en los pacientes del Grupo en Estudio. Este efecto fue más significativo a nivel de la función respiratoria, ya que estos medicamentos ejercen su efecto principalmente a este nivel. La incidencia de embolia grasa estuvo relacionada en forma directa con la presencia de más de una fractura y a intervención quirúrgica tardía. Al parecer se presentó en algunos pacientes el Síndrome en forma benigna o subclínica, ya que se observó aumento de lipasa sérica y grasa en orina, sin manifestaciones clínicas del Síndrome de Embolia Grasa, siendo estos 2 resultados de laboratorio, parámetros diagnósticos efectivos.

La mortalidad fue mayor en el Grupo Control, siendo la causa de ésta la Embolia Grasa, la cual se corroboró desde el punto de vista clínico, radiológico, gasométrico y de laboratorio.

No se observaron complicaciones inherentes al uso de corticoesteroides a dosis altas, ya que éstos fueron empleados únicamente por un lapso de 24 horas.



## BIBLIOGRAFIA

1. Everts Ch M. The Fat Embolism Syndrome: A Review. Surg Clin N Am; 50 (2), Ap 1970: 493-507.
2. Peltier L F. Fat Embolism: An Appraisal of the Problem. Clin Orth Rel Res; 187. Jul/Aug 1984: 3-17.
3. Schwartz D A, Finkelstein S D, Lumb G D. Fat Embolism to the Cardiac Conduction System Associated with Sudden Death. Hum Path; 19 (1), Jan 1988: 116-9.
4. Meeke R, Fitzpatrick G, Phelan D. Fulminant fat embolism and neurological impairment. Int Care Med; 15 (2), 1989: 147-8.
5. Font M O, Nadal P, Bertran A. Fat Embolism Syndrome with No Evidence of Pulmonary Involvement. Crit Care Med; 17 (1), 1989: 108-9.
6. Dorr L D, Merkel C, Nellman M F, Klein I. Fat Emboli in Bilateral Total Knee Arthroplasty. Predictive Factors for Neurologic Manifestations. Clin Orth Rel Res; 248, Nov 1989: 112-9.

7. Haber L M, Hawkins E P, Seilheimer D K, Sallem A. Fat Overload Syndrome. An Autopsy Study with Evaluation of the Coagulopathy. Am J Clin Pathol; 90 (2), Aug 1988: 223-7.
8. Manning J B, Bach A W, Herman C M, Carrico C J. Fat Release after Femur Nailing in the Dog. J Trauma; 23 (4), Ap 1983: 322-6.
9. Peltier L F. FAT EMBOLISM. 111. THE TOXIC PROPERTIES OF NEUTRAL FAT AND FREE FATTY ACIDS. Surg; 40 (4), Oct 1956: 665-70.
10. Heyman M B, Storch S, Ament M E. The Fat Overload Syndrome. Report of a Case and Literature Review. Am J Dis Child; 135, Jul 1981: 628-30.
11. Guenter C A, Braun T E. Fat Embolism Syndrome. Changing Prognosis. Chest, 79 (2), Feb 1981: 143-5.
12. Riska E B, Bonsdorff H, Hakkinen S, Jaroma H, Kiviluoto O, Paavilainen T. PRIMARY OPERATIVE FIXATION OF LONG BONE FRACTURES IN PATIENTS WITH MULTIPLE INJURIES. J Trauma; 17 (2), Feb 1977: 111-21.

13. Peltier L F, Collins J A, Evarts Ch M, Sevitt S. Fat Embolism. Arch Surg; 109, Jul 1974: 12-6.
14. Peltier L F. Fat embolism: A pulmonary disease. Surg; 62 (4), Oct 1967: 756-8.
15. Lessells A M. Fatal fat embolism after minor trauma. Brit Med J; 282, May 1981: 1586.
16. György S, Serényi P, Kocsár L. Fat embolism: Fat absorption from the site of injury. Surg; 54 (5), Oct 1962: 756-60.
17. Peltier L F, Adler F, Lai S P. Fat Embolism: The Significance of an Elevated Serum Lipase after Trauma to Bone. Am J Surg; 99, May 1960: 821-6.
18. Hulman G. PATHOGENESIS OF NON-TRAUMATIC FAT EMBOLISM. Lancet; Jun 1988: 1366-7.
19. Shier M R, Wilson R F, James R E, Riddle J, Mammen E F, Pedersen H E. FAT EMBOLISM PROPHYLAXIS: A STUDY OF FOUR TREATMENT MODALITIES. J Trauma; 17 (8), Aug 1977: 621-9.