



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS DEL EMBOLISMO GRASO Y
FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES DEL
SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA DEL HOSPITAL
CRUZ ROJA MEXICANA, I.A.P. DISTRITO FEDERAL,
DURANTE EL PERÍODO 2013-2016**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICINA CRÍTICA**

P R E S E N T A:

JUAN CARLOS MEZA FRANCO



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. WALTER QUEREVALÚ MURILLO**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**CRUZ ROJA
MEXICANA**



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**CARACTERÍSTICAS DEL EMBOLISMO GRASO Y FACTORES
ASOCIADOS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA
DEL HOSPITAL CRUZ ROJA MEXICANA, I.A.P. DISTRITO FEDERAL,
DURANTE EL PERIODO 2013-2016**

Dra. Anette Ochmann Ratsch
Directora Médica

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefa de Enseñanza e Investigación

Dr. Walter Querevalú Murillo

Agradecimientos

A mi esposa Valeria Piña Guzmán compañera fiel de todos mis desvelos, preocupaciones y anhelos.

A mis padres guía y luz en el trayecto de mis vida

Al Dr. Vicente Piña inspirador de mil batallas....

A la Lic. Gloria Guzmán por sus consejos...

A todos los doctores que formaron y siguen formando parte de mi camino a lo largo de esta experiencia tan maravillosa que es la vocación de ser Medico.

ÍNDICE.

1. ANTECEDENTES.....	PAGINA 6
2. MARCO DE REFERENCIA.....	PAGINA 8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	PAGINA 13
4. JUSTIFICACIÓN.....	PAGINA 14
5. OBJETIVO.....	PAGINA 15
6. DISEÑO	PAGINA 15
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	PAGINA 16
8. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	PAGINA 17
9. TIPO DE ESTUDIO.....	PAGINA 21
10. VALIDACIÓN DE DATOS.....	PAGINA 23
11. RESULTADOS.....	PAGINA 24
12. DISCUSIÓN.....	PAGINA 29
13. CONCLUSIÓN.....	PAGINA 33
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	PAGINA 34

1.- ANTECEDENTES.

Zenker en Alemania, 1861(1) reportó como hallazgo de autopsia gotas de grasa en un trabajador del ferrocarril que sufrió un trauma severo toracoabdominal, fue el primero que señaló este hallazgo.

Von Bergman, 1873 (2) describió por primera vez el diagnóstico clínico de embolia grasa en un paciente con fractura distal de fémur, el cual desarrolló disnea, cianosis y coma, falleciendo 79 horas posteriores al trauma.

En 1884 Roswell Park publicó un amplio artículo que sentó las bases que en la actualidad se siguen utilizando para el diagnóstico clínico de Embolia Grasa. La clasificación de EG en cerebral o pulmonar basado en la predominancia de los síntomas fue propuesto por Payr en 1900; Porter en 1917 teorizó que la embolia grasa podía causar shock. Desde 1920 se postularon las teorías mecánicas y bioquímicas. La teoría mecánica propuesta por primera vez por Gauss en 1924(3) y la teoría bioquímica descrita originalmente por Lehman y Moore en 1927(4). Los primeros antecedentes de que en el padecimiento intervenía un proceso bioquímico fueron reportados por Struppler en 1940. En 1956 Peltier (5) sugirió que la detección de una elevación de lipasa sérica puede tener valor diagnóstico en embolia grasa. En 1958 el mismo autor hizo una descripción de la teoría respiratoria, la cual sigue siendo válida y sentó las bases en los regímenes de la corriente terapéutica viables en la actualidad. Szabo, Serenyi y Kocsar en 1963 reportaron la presencia post mortem de embolia pulmonar grasa en el 100% de una serie de 10,000 víctimas de lesiones por accidentes mayores; Sevitt en 1962 reportó una incidencia de 70% de fatalidades en la población infantil.

La teoría mecánica propuesta y apoyada por Morton y Kendall desde 1965 afirmaba que la ruptura de las venas permite la entrada de micro gránulos de grasa provenientes de la médula ósea o tejidos blandos a la circulación venosa, pasando a través del pulmón hacia la circulación general obstruyendo la perfusión de órganos vitales. La teoría bioquímica propuesta en 1956 por Johnson y

apoyada por Baker y Fonte en 1971, pregonaba que la concentración de quilomicrones presentes normalmente en la circulación se incrementan por la acción de las catecolaminas secretadas en el momento del trauma, propiciando su aglutinación y adhesión intrínseca, formándose así verdaderos glóbulos grasos, a los que se agregan plaquetas y fibrina, constituyéndose así un tapón.

En 1974 Gurd (6) describió sus criterios clínicos mayores, en los que se incluyeron petequias subconjuntivales y axilares, hipoxemia caracterizada por PaO₂ menor a 60 mmHg, depresión del sistema nervioso central, edema pulmonar; y criterios clínicos menores los cuales fueron taquicardia mayor a 110 latidos por minuto, fiebre mayor de 38.5 grados centígrados, embolia presente en la retina, glóbulos de grasa en la orina, disminución inexplicable del hematocrito, disminución de la cuenta plaquetaria, glóbulos de grasa en esputo para el diagnóstico de EG, Criterios que a la fecha actual siguen teniendo vigencia para el diagnóstico de EG requiriendo por lo menos un criterio mayor, cuatro criterios menores y una alteración de laboratorio para el diagnóstico de EG.

En 1987 Lindeque (7) consideró que los signos y síntomas del SEG están precedidos de hipoxia, lo que los llevó a desarrollar criterios gasométricos los cuales se enumeran como sigue; petequias dando un puntaje de 5 puntos, infiltrado alveolar difuso en la Radiografía de tórax con 4 puntos, hipoxemia Pao₂ < 71mmHg o 9.3 kPa 3 puntos, Taquicardia <120/min 1 punto, polipnea FR >30/min ;1 punto, y por ultimo fiebre con temperatura > 38°c con 1 punto un índice mayor de 5 es diagnóstico de EG.

2.- MARCO DE REFERENCIA.

Las manifestaciones fisiopatológicas de la embolia pulmonar son de índole mecánica y funcional; una vez liberada, la grasa viaja por el sistema venoso hasta el lecho vascular pulmonar (LVP), donde causará obstrucción mecánica. La obstrucción del capilar condiciona el desequilibrio de la relación ventilación/perfusión, mecanismo productor de hipoxemia (8,9). El efecto de la obstrucción del LVP y la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) produce incremento de la resistencia vascular pulmonar y por ende, de la presión arterial pulmonar (PAP) (10-11), que constituyen la post carga al ventrículo derecho (VD) que en condiciones de incremento, limitan su volumen. Con el fin de incrementar la precarga al VI y, por ende, el gasto cardiaco (GC), el VD se dilata, condiciones en las que el VD depende del retorno venoso (10), y cualquier episodio de hipovolemia o hipotensión severa (12,13) puede alterar el equilibrio hemodinámico llevando al sujeto a bajo GC y falla aguda del VD. En el LVP la grasa desencadena diversas manifestaciones clínicas, lo que ha generado diversas teorías; ninguna de ellas explica el síndrome completo, menos aún cuando el EG sucede en ausencia de traumatismo. Algunas de ellas son:

Teoría de la intravasación. Se refiere al ingreso de grasa a la circulación venosa. Para que la grasa sea forzada a entrar al torrente venoso después del trauma, debe haber una diferencia de presiones entre el vaso y el tejido adyacente y no necesariamente una lesión de continuidad. Esta condición se presentaría en el caso de fijación de clavos o prótesis intramedulares, por el incremento de la presión intramedular. Normalmente la presión en el interior de la médula ósea (MO) es de 30-50 mmHg; durante el fresado intramedular o la preparación del canal medular para el reemplazo quirúrgico de cadera o rodilla, la presión puede incrementarse de 800 mmHg a 1,400 mmHg (10,13); la consecuencia es la liberación de grasa de la MO hacia la circulación sistémica a través del drenaje venoso de las metáfisis distales. La fijación intramedular se asocia con mayor frecuencia al EG, debido a que los dispositivos de fijación intramedular generan mayores presiones en la cavidad medular. Por ECOTE2

(10,15) se ha visto que la mayoría de émbolos ocurren durante la apertura y manipulación de la cavidad intramedular y coinciden con caídas en la saturación arterial de oxígeno. Además, los émbolos tienden a fragmentarse o a formar masas trombóticas posoperatorias de entre 1 y 8 cm de diámetro, mismas que han sido asociadas al EG (16).

Teoría bioquímica de la lipasa y los ácidos grasos libres. En condiciones normales, los lípidos circulan en el plasma como triglicéridos, colesterol y fosfolípidos. El colesterol y los fosfolípidos tienen funciones de transporte y no tienen participación en la generación de energía. Ambos disminuyen como respuesta al trauma, y la lipasa sérica (LS) se incrementa, precediendo a la elevación de ácidos grasos libres (15) (AGL); la enzima separa mediante hidrólisis la grasa circulante en compuestos que forman triacilglicerol, el cual es un éster de glicerol y ácido graso. El ácido graso es una grasa neutra y no tiene, por ende, toxicidad, mientras que el ácido graso en su forma libre tiene muy alta toxicidad para las unidades alvéolo-capilares. En las primeras seis horas de haber sido aplicados los AGL causan edema, hemorragia y destrucción de la arquitectura pulmonar (13), efectos que parecen estar mediados por mecanismos dependientes de la ciclo oxigenasa (11). El ácido oleico es un AGL usado para el desarrollo experimental de daño pulmonar (17); sin embargo, los mayores constituyentes de la MO son las grasas neutras, no tóxicas. Es probable que exista hidrólisis in vivo de las grasas neutras a AGL por una LS y esto podría explicar el tiempo promedio < 72 horas que debe transcurrir para que se presenten las manifestaciones clínicas.

Teoría del EG de origen no traumático. En ausencia de trauma, los quilomicrones serían los principales componentes del émbolo graso y una sustancia no conocida rompería la estabilidad de la emulsión de quilomicrones en el torrente sanguíneo. Los factores propuestos como desestabilizantes (4) han sido: anestesia, productos de descomposición proteica, alfatoxinas del *Clostridium welchii*, secreción incrementada de hormonas adrenocorticales y la administración de esteroides a largo plazo. Se ha observado que los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes muestran aglutinación

dependiente del calcio en presencia de proteína C reactiva (18,19) (PCR), proteína de fase aguda normalmente presente en el plasma en cantidades < 10 mg/ dL (18), que puede aumentar en 24 a 48 horas posteriores al daño tisular, en sepsis, trauma y trastornos inflamatorios diversos (18,19). La aglutinación de los quilomicrones y las VLDL formarán glóbulos grasos que finalmente habrían de causar la embolia.

Teoría del choque y la coagulación. La activación del sistema de coagulación dentro del vaso medular ha sido descrita previamente (20). La lesión de la íntima que se produce durante la colocación de clavos y prótesis ortopédicas, y la estasis sanguínea que ocurre por la posición de las extremidades inferiores en los diversos procedimientos quirúrgicos son factores importantes en la generación de micro y macro émbolos > 3 cm de diámetro (15). La relativa alta incidencia de trombosis venosa profunda posterior a reemplazo de cadera, a pesar de una adecuada profilaxis, podría ser explicada por la relación entre la hipercoagulabilidad debida a la liberación de grasa de la MO, la estasis y el daño a la íntima. La hipovolemia (22,23) puede ser importante en el desarrollo de EG, ya que lleva a estasis circulatoria y a la formación de micro agregados de los elementos formes de la sangre. Bajo esta condición, el trauma a los tejidos puede activar estos elementos por daño a la íntima vascular, a la activación plaquetaria, y la grasa de la MO puede ofrecer una superficie en la cual se podrían adherir las plaquetas activadas. Una vez que ocurre la obstrucción mecánica por el émbolo se libera una cascada de mediadores inflamatorios y de la coagulación. Esta respuesta, considerada de protección, permite crear una barrera contra el agente agresor, remoción del tejido dañado y la reparación tisular. La modulación del proceso puede ser llevada a cabo por mediadores antiinflamatorios naturales. Hipotéticamente un imbalance entre estos mecanismos puede llevar a un estado proinflamatorio, descrito como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que llevará al daño celular endotelial, edema intersticial y al síndrome de distress respiratorio aguda (24) (SIRA), que es considerado como una manifestación del SRIS; o bien, puede ocurrir supresión de la inflamación y anergia, síndrome denominado de respuesta antiinflamatoria compensatoria (24), lo que le daría cierta susceptibilidad al desarrollo de sepsis.

Las causas del EG se pueden clasificar en traumáticas y no traumáticas (7,24). Se han descrito factores de riesgo (FR) generales y específicos (13) para el desarrollo de EG. Los factores de riesgo generales son estados de hipovolemia postraumática y daño pulmonar agudo, inestabilidad perioperatoria con recuperación hemodinámica posoperatoria inadecuada y disminución de la reserva cardiorespiratoria.

Los factores de riesgo específicos relacionados con procedimientos ortopédicos es el reemplazo articular después de fracturas del fémur, reemplazo de cadera con cemento o sin él y de prótesis de rodilla de alto volumen, procedimientos bilaterales, el fresado intramedular y el limado óseo después de fracturas femorales o de metástasis.

No existe un tratamiento específico para el SEG, por tanto debemos abordar el manejo de estos pacientes tratando directamente cada una de las consecuencias orgánicas del síndrome. Ya que generalmente el EG es secundario a trauma extenso y grave, lo primero que se necesita es:

a) *Restituir la volemia:* Con soluciones cristaloides como ringer lactado o solución fisiológica, evitando las soluciones hipotónicas que van a facilitar la fuga hacia el intersticio con una duración menor en el compartimiento intravascular, e incluso albúmina humana debido a su capacidad para ligarse a ácidos grasos libres.

b) *Aminas vasoactivas:* En los casos en que la restitución de la volemia no es suficiente, está indicado el uso de aminas vasoactivas del tipo de la norepinefrina 0.1 µg/kg/min de manera inicial y posteriormente de 1 a 12 µg/min. Y en casos refractarios vasopresina a dosis de 0.04 UI/ minuto.

c) *Manejo de la vía aérea:* Se recomienda una monitorización continua de la saturación de oxígeno, que puede ser por pulso oximetría, así como con determinaciones constantes de los niveles de PO₂ y PaCO₂ a través de gasometría arterial, se recomienda mantener la SaO₂ por encima del 95%, en los

gases de EG subclínicas es posible mantenerlos con apenas puntas nasales (3 a 6 L x in) o con mascarilla facial y nebulizador con FiO₂ al 40%. En aquellos casos en que el paciente presenta datos de dificultad respiratoria por clínica o datos gasométricos de insuficiencia respiratoria se recomienda la intubación orotraqueal con apoyo mecánico ventilatorio. Para lo cual deberá de ser ingresado para su manejo en una Unidad de Cuidados intensivos, para el manejo de las diversas modalidades con el ventilador, ya que puede llegar a requerir del uso de PEEP en los casos de hipoxia refractaria secundaria a la severidad de la lesión del endotelio capilar pulmonar e hipertensión capilar pulmonar.

d) Heparina: No es de uso rutinario en virtud del riesgo de sangrado de otros sitios del trauma y que además de acuerdo al mecanismo fisiopatológico de la producción del EG no ofrece ninguna expectativa agregada al tratamiento de soporte que necesita este tipo de pacientes.

e) Esteroides: Finalmente los corticosteroides limitan el incremento de ácidos grasos libres, proporcionan estabilidad de membrana, e inhiben el complemento mediado por agregación leucocitaria. La metilprednisolona es la droga preferida, dada una vez o dos veces, a menudo como dosis divididas que van desde 9 a 90 mg/kg, para prevenir o tratar el EG.(12) La dosis y el tiempo de administración no ha sido aún establecida con claridad. Muchos autores sólo la prefieren como una medida profiláctica en casos de fractura de huesos largos y de pelvis con riesgos potenciales para desarrollar EG.

En el Hospital Cruz Roja Mexicana se ha encontrado que los pacientes son detectados en el área de Hospitalización, con lo que en base a lo anteriormente descrito y a las causas que en la literatura a nivel mundial se encuentran; es de vital importancia analizar cuáles son los factores que intervienen en la patogénesis del EG para así poder detectar de manera temprana los datos clínicos, bioquímicos y de gabinete que intervienen en el diagnóstico oportuno para evitar las complicaciones que comprometen y que en determinado momento pudiesen repercutir en la sobrevida de los pacientes.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aunque el diagnóstico del EG es fundamentalmente clínico hasta el momento se considera que dicho padecimiento es subdiagnosticado y el tratamiento es aun mas impreciso, lo que conlleva que al momento de la detección las complicaciones respiratorias y hemodinámicas se encuentren en una fase aguda, todo lo anterior llevando a un pronóstico desfavorable para los pacientes. Se han descrito factores de riesgo (FR) generales y específicos para el desarrollo de EG. Los FR generales son estados de hipovolemia postraumática y daño pulmonar agudo, inestabilidad perioperatoria con recuperación hemodinámica posoperatoria inadecuada y disminución de la reserva cardiorrespiratoria. Los FR específicos relacionados con procedimientos ortopédicos con reemplazo articular después de fracturas del fémur, reemplazo de cadera con cemento o sin él y de prótesis de rodilla de alto volumen, procedimientos bilaterales, el fresado intramedular y el limado óseo después de fracturas femorales o de metástasis.

Es conveniente realizar la siguiente incógnita:

¿Los pacientes con EG, se asocian a factores clínicos, bioquímicos o imagenológicos que orienten a un diagnóstico oportuno?

¿Cuál es el principal factor precipitante del EG? que si bien se han descrito en estudios previos no se pueden correlacionar con los estudios que se han realizado en la población mexicana; por lo descrito previamente y debido a que el universo de pacientes del Hospital Cruz Roja Mexicana son pacientes fundamentalmente de Traumatología y ortopedia es de vital importancia un estudio que apoye en un futuro próximo el análisis y estadificación de los pacientes con EG.

4.- JUSTIFICACIÓN.

El embolismo graso (EG) se asocia con mayor frecuencia a traumatismos, cirugía de trauma y ortopedia, y en menor proporción, cirugía estética; aunque en estos procedimientos la frecuencia varía , según el tipo de estudio de investigación realizado, esto es, menor a 1% en estudios con criterios clínicos para el diagnóstico de EG, y en estudios sobre autopsia fueron; de 25 a 60.4% (24) de sujetos fallecidos por cirugía de reemplazo de cadera o trauma contuso; 11% con parámetros fisiológicos de daño pulmonar como el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno o 59-87.4% por ecocardiografía transesofágica (ECOTE); 11-35% (23, 24) en estudios prospectivos de fracturas de huesos largos o trauma múltiple; en la liposucción 0.196- 8.5%.

Cuando el EG se debe a eventos no traumáticos, un estudio en material de autopsias en 1928 informó una frecuencia del 56%; sin embargo, la incidencia y prevalencia reales se desconocen. Estos datos sugieren que el EG puede ser un hecho común, pero que el desarrollo del EG posiblemente requiera de otros factores. El embolismo subclínico ocurre en el 100% de las fracturas y su expresión clínica en el 0.5% y 3.5%

La relevancia de realizar este estudio, es que los que existen en México son estudios que como reportes de casos no se consideran una investigación de importancia estadística en la época actual, por lo que el análisis que se realiza en este trabajo se espera en un futuro sea de apoyo médico para el adecuado control de los pacientes.

5.- OBJETIVO.

- Determinar las características del embolismo graso y factores asociados en pacientes del servicio de terapia Intensiva del Hospital Cruz Roja Mexicana, I.A.P. Delegación Distrito Federal, durante el periodo comprendido entre 2013 y 2016.
- Identificar características clínicas asociadas a EG en pacientes con sospecha clínica y traumatismo.
- Aplicar los distintos criterios diagnósticos y las características clínicas para calcular la sensibilidad y especificidad de los mismos.

6.- DISEÑO.

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student o prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La capacidad de las variables para discriminar pacientes con embolismo graso será estudiado con el cálculo de la sensibilidad (SE), especificidad (SPE) y la construcción de curvas de Características Operativas del Receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC) ROC, razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN), con intervalos de confianza (IC) del 95%. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

7.- MATERIALES Y MÉTODO.

Universo de estudio:

Todos los expedientes de pacientes de Terapia Intensiva del Hospital Cruz Roja Mexicana Delegación Polanco, que fueron diagnosticados con embolismo graso en el periodo comprendido entre 2013-2016.

Se incluyeron 518 pacientes que cursaron con insuficiencia respiratoria, y criterios clínicos compatibles con embolia grasa los cuales fueron analizados con los criterios diagnósticos de Gurd Y Wilson, Lindeque y Schonfeld.

Población de estudio:

Pacientes del servicio de Terapia Intensiva del HCRM, DF que fueron diagnosticados con EG durante el periodo 2013-2016.

Tamaño de la muestra

Es una muestra por conveniencia, del periodo comprendido entre 2013 y 2016.

Criterios de selección:

Expedientes completos de pacientes diagnosticados con EG de la Terapia Intensiva durante el periodo 2013-2016.

Pacientes que cursaron con insuficiencia respiratoria y criterios clínicos diagnósticos compatibles con embolia grasa.

Criterios de exclusión.

Expedientes no completos de pacientes ingresados al área de terapia intensiva del Hospital Cruz Roja Mexicana, con diagnostico presuntivo de Embolia grasa.

Expedientes de pacientes en los que no se corrobora, o que contaron con protocolo incompleto para el diagnóstico de embolismo graso.

8.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

Embolismo graso: El embolismo graso se refiere al bloqueo de la circulación venosa por glóbulos de grasa intravascular con diámetro de 10-40 mm, el cual puede producir un fenómeno embólico con o sin secuelas clínicas. (3,4)

Características clínicas:

1.- Síntomas neurológicos;

cefalea, mareo, somnolencia, irritabilidad, delirio, confusión, convulsiones, coma hasta focalización neurológica con anisocoria, hemiplejía y afasia, pérdida de la conciencia, crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, posturas de descerebración, edema cerebral, hipertermia o fiebre

2.- Síntomas respiratorios:

Tos, disnea, hemoptisis, taquicardia, ansiedad, cianosis, sugestivos de daño pulmonar agudo (DPA) y el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo

3.- Síntomas dermatológicos:

Petequias, en la conjuntiva, mucosas orales, pliegues cutáneos del cuello, axilas y tórax.

4.- Síntomas hematológicos:

Hay trombocitopenia ($< 150 \times 10^9/l-1$) en el 37% de los casos y anemia inexplicable en el 67%. El mecanismo causante de la trombocitopenia no está bien definido; sin embargo, se ha postulado que la activación plaquetaria por los émbolos de grasa de la MO con formación de trombos, y consumo plaquetario se debe a coagulación intravascular diseminada. Los niveles de AGL se elevan después del trauma y esto puede resultar en hipocalcemia por su afinidad por el calcio; la unión de los AGL a la albúmina, explica la hipoalbuminemia acompañante.

5.- Síntomas oculares;

Retinopatía de Purtscher hasta en el 50% de los pacientes, hay exudados cotonoides, hemorragias en flama atribuidas a daño microvascular e infartos retinianos, las lesiones retinianas desaparecen en dos semanas pero los exudados cotonoides persisten.

Características de Laboratorio:

La determinación de grasa en sangre u orina, en la lesión pulmonar se observan incrementos de la Lipasa Sérica, y la fosfolipasa A2 (FLA2). Estos incrementos no son específicos de EG asociado a trauma, sólo serían reflejo de la alteración en el metabolismo lípido después del trauma. Sin embargo, la FLA2 parece tener una participación clave en los estados inflamatorios. La membrana de la célula inflamatoria (MCI) se compone de un 30% de ácidos grasos poli insaturados, un tercio son omega-3 y los dos tercios restantes son omega-6, que incluye ácido araquidónico (AA).

Una vez iniciado el estímulo inflamatorio, la FLA2 metaboliza los fosfolípidos de la MCI produciendo factor activador plaquetario y AA; en esta condición, el macrófago es capaz de movilizar 25-40% del contenido de lípidos de la membrana y producir AA. Este ácido es metabolizado por la ciclo-oxigenasa y la 5 lipo-oxigenasa que darán origen a diversas prostaglandinas y leucotrienos, con efectos pro inflamatorio, relacionado con el Síndrome Insuficiencia Respiratoria Aguda.

Características imagenológicas:

La radiografía de tórax; en el 1er día hay aparición de un patrón difuso bilateral. Del 1ro al 2do día: imágenes en copos de nieve, que corresponden a opacidades micronodulares poco confluentes que comienzan en la periferia para

alcanzar los hilios con broncograma aéreo. Del 2do al 3er día: patrón intersticial bilateral con opacidades micro y macronodulares. Del 3ro al 4to día: imágenes en vidrio esmerilado cicatrizales, tardías a partir del día.

En la *tomografía de alta resolución del tórax*, se observan opacidades en vidrio despulido, engrosamiento de los septos interlobulares y, en menor proporción, opacidades nodulares. La tomografía axial computada (TAC) de cráneo puede ser normal o mostrar edema cerebral generalizado y opacidades de alta densidad; es poco específica.

La *resonancia magnética (RM) de cráneo*. Es actualmente el examen de referencia para el diagnóstico de EG y presenta un interés pronóstico. Es más específica que la TAC, ya que permite diferenciar una lesión hemorrágica de un infarto; se observan señales hiperintensas difusas en la sustancia gris o blanca, con infartos hemorrágicos en ganglios basales, cuerpo calloso y hemisferios cerebrales. En territorios vasculares: punteado múltiple sugestivo de glóbulos de grasa que bloquean los capilares distales, desmielinización de la sustancia blanca con atrofia cortical y dilatación ventricular en fases tardías. Las anomalías radiológicas habitualmente se resuelven conforme mejoran los signos.

El *cateterismo de Swan-Ganz* mejora el rendimiento diagnóstico, permite detectar partículas lipídicas en la sangre aspirada en posición capilar pulmonar bloqueada y puede medir la presión de la arteria pulmonar.

La *ecocardiografía transesofágica* tiene una especificidad del 95%; evidencia migraciones embólicas hacia las cavidades cardíacas derechas durante el fresado intramedular o la introducción de material protésico; estos émbolos se detectan sobre todo al introducir la guía de alineación, y durante el fresado del túnel diafisario se puede observar la relación entre la cantidad de grasa embolizada y la gravedad del fallo pulmonar. Los émbolos se clasifican en tres tipos: muy pequeños, múltiples y de más de 10 mm de diámetro.

El *US Doppler color* permite poner en evidencia en tiempo real el aumento progresivo de la dimensión de las partículas de grasa. La dilatación de las cavidades derechas es indicativa de una hipertensión pulmonar. En el lavado broncoalveolar se pueden observar incrustaciones lipídicas (macrófagos); la proporción varía entre el 31 y el 41%; es efectivo durante las primeras 24 h

En el *gamagrama SPECT*, Alteraciones a nivel de la perfusión cerebral cortical medidas mediante el trazador exametazima utilizado en medicina nuclear, se observa hipoperfusión de los ganglios basales

Características electrocardiográficas:

En el *electrocardiograma* puede observarse desnivel del segmento ST en V1 y V2 que habla del crecimiento de cavidades, dilatación y sobrecarga sistólica del ventrículo derecho (25)

Factores Asociados

- Trauma cerrado de tórax y abdomen
- Traumatismo craneoencefálico
- Trauma de extremidades
- Metabólicos (Diabetes mellitus 2, Hipertensión arterial, Lesión renal aguda)

Edad: Se utilizará un intervalo de edades entre la tercera década de la vida a la octava década de la vida; que fue el rango en el cual se encontraron los casos de embolismo graso en el Hospital Cruz Roja Mexicana.

GENERO:

Se excluyeron dentro de los controles estadísticos y seguimiento, al sexo femenino ya que no se encontraron casos diagnosticados.

9.- TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional.

Hoja de captura de datos.

VARIABLES PRINCIPALES		VARIABLES GENERALES
Embolismo grado	Si (1) No (2)	Genero Mas (1) Fem (2)
Características clínicas	Cefalea () Mareo () Somnolencia () Confusión () Estado de coma () Crisis Convulsivas Tónico clónico generalizadas () Fiebre () Tos () Disnea () Hemoptisis () Taquicardia () Ansiedad () Petequias conjuntivales () Petequias en pliegues cutáneos, axilas, tórax () Retinopatía de Purtscher ()	Intervalo de edad 20-30 años 31-41 años 42-52 años 53-63 años
Características laboratorio	Determinación de grasa en sangre u orina Normal () elevada () Baja () Lipasa Sérica Normal () Elevada () Baja () Fosfolipasa A2 ()	

<p>Características Imagenológicas</p>	<p>Patrón difuso bilateral Si () No () Imagen en copos de nieve Si () No () Patrón intersticial bilateral Si () No () Presencia de infiltrados macronodulares Si () No () Imagen en vidrio esmerilado Si () No () Tomografía de tórax con opacidades en vidrio despulido Si () No () Tomografía de cráneo con edema cerebral Si () No ()</p>	
<p>Factores asociados</p>	<p>Trauma cerrado () Fracturas () Metabólicos () Otros ()</p>	

10.- VALIDACIÓN DE DATOS.

Análisis estadístico.

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student o prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La capacidad de las variables para discriminar pacientes con embolismo graso será estudiado con el cálculo de la sensibilidad (SE), especificidad (SPE) y la construcción de curvas de Características Operativas del Receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC) ROC, razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN), con intervalos de confianza (IC) del 95%. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

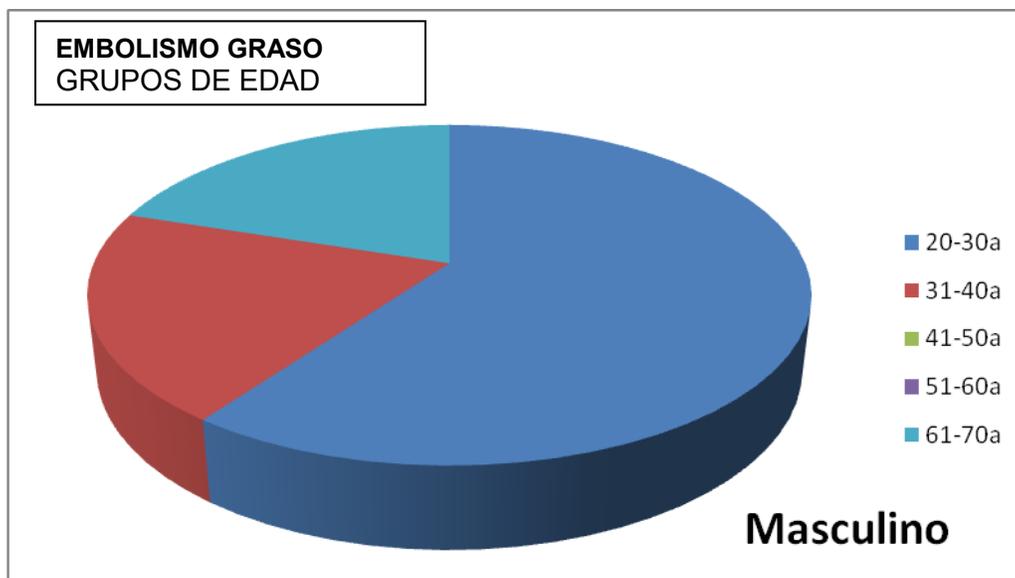
CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El riesgo es mínimo ya que no se trabajará con pacientes sino con expedientes, guardando la confidencialidad de los datos.

11.- RESULTADOS

Se revisaron 518 expedientes de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en un intervalo de tiempo entre 2013 a 2016, y que cursaron con insuficiencia respiratoria aguda, mas antecedente de fracturas de huesos largos o cirugías mayores que presentaban criterios clínicos y altas probabilidades de desarrollar embolismo graso, 20 cursaron con criterios de inclusión, y los restantes fueron excluidos ya que no se pudo corroborar el diagnostico por clínica, datos bioquímicos o de imagen, reportándose 5 casos positivos para EG.

Todos los pacientes pertenecían al sexo masculino, siendo el rango de edad más frecuente entre los 20 a los 30 años de edad. (Grafica 1).



Grafica 1: Relación de sexo y grupos de edad en embolismo graso.

Características clínicas generales del total de los pacientes y variables socio demográficas.

Se incluyeron 20 pacientes del sexo masculino con edad promedio de 33 ± 12.5 años, que ingresaron con sospecha clínica de embolismo graso con una prevalencia global de embolismo graso del 25% (IC 95% 0.42 - 0.45). IMC $26.5 \pm$

2.8. APACHE II Mediana de 9 puntos (RIQ 4 - 15), SOFA mediana 4 puntos (RIQ 2-7).

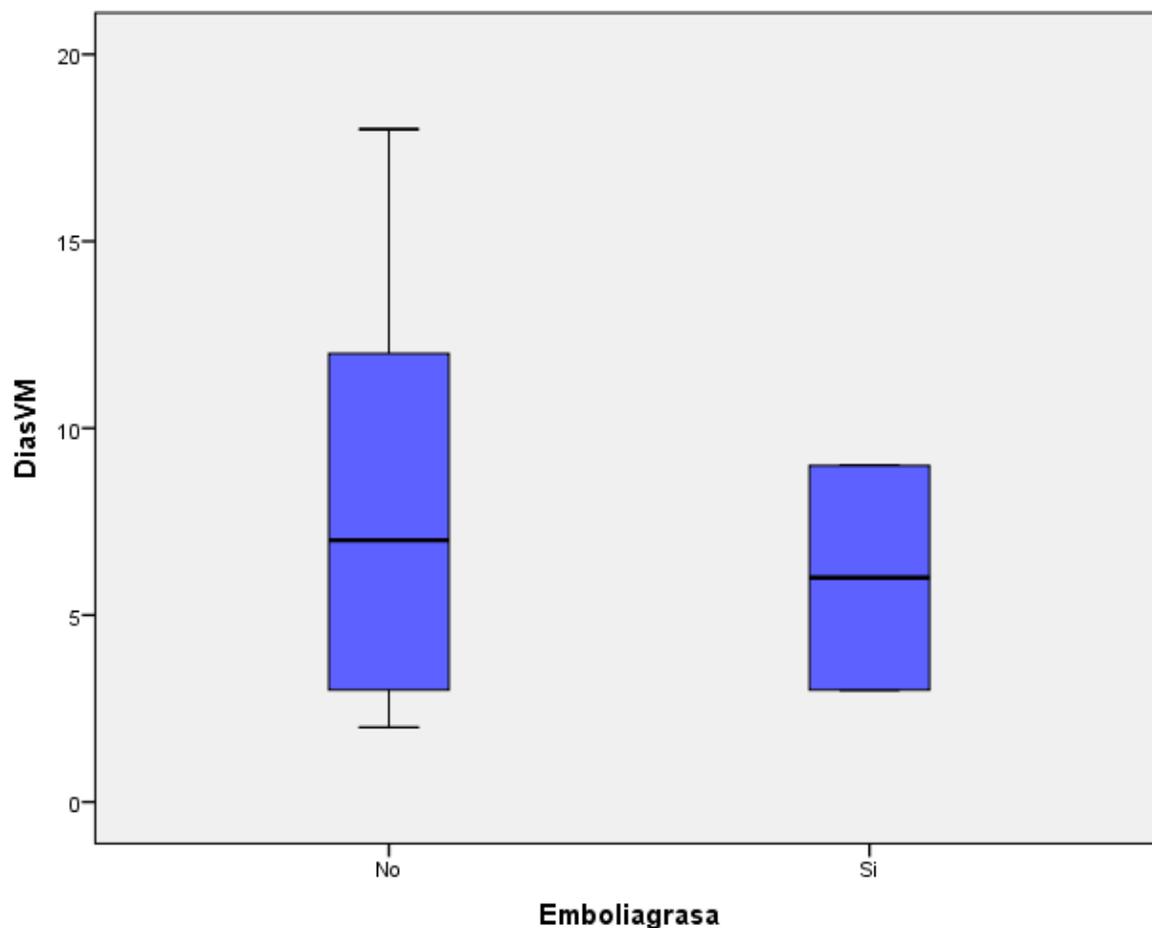
Características clínicas de pacientes con embolismo graso

Los pacientes con EG tuvieron en mayor proporción la presencia de taquicardia, hipoxemia, hemoptisis y petequias, ninguno de ellos cursó con ansiedad. El cuadro clínico al ingreso comparativo de acuerdo al diagnóstico se detalla en la tabla 1. No hubo diferencias en la comparación del APACHE II y el SOFA. Los pacientes con embolismo graso tuvieron menor uso de ventilación mecánica 40 vs 85%, $p=0.07$ y menos días de VM con una mediana de 7 (RIQ 3-12) vs 6 (3-9) días, $p=0.042$. (Gráfica 1). No ocurrieron fallecimientos en el grupo de pacientes con embolismo graso.

Tabla 1. Características clínicas generales de los pacientes con embolismo graso y otros diagnósticos.*					
	Sin embolismo graso		Embolismo graso		p
	n	%	n	%	
Confusión	11	73.3	3	60.0	NS
Disnea	10	66.7	5	100.0	NS
Mareo	9	60.0	3	60.0	NS
Taquipnea	9	60.0	5	100.0	NS
Somnolencia	8	53.3	1	20.0	NS
Ansiedad	8	53.3	0	0.0	0.05
Taquicardia	7	46.7	5	100.0	0.05
Cefalea	4	26.7	3	60.0	NS
Hipoxemia	3	20.0	5	100.0	0.004
Fiebre	2	13.3	1	20.0	NS
Tos	2	13.3	2	40.0	NS
Hemoptisis	1	6.7	3	60.0	0.032
Petequias	0	0.0	3	60.0	0.009
Retinopatía de Purtscher	0		0		-

*Otros diagnósticos incluyen tromboembolia pulmonar, neumonía y contusión pulmonar.

Gráfica 2. Días de ventilación mecánica en pacientes con embolismo graso y otros diagnósticos.



Rendimiento de los criterios diagnósticos para embolismo graso.

Aplicamos los criterios de Gurd y Wilson, Lindeque y Schonfeld a todos los pacientes con sospecha clínica. Ningún paciente cumplió criterios de Gurd y Wilson. Los puntajes globales de Lindeque y Schonfeld tuvieron el mejor rendimiento diagnóstico con una mayor AUC, los criterios de Gurd y Wilson fueron evaluados de acuerdo a los criterios mayores y menores por separado, encontramos que un punto de corte para los criterios de Schonfeld es el de mejor rendimiento diagnóstico con una AUC = 0.92 con una sensibilidad y especificidad de 80% en ambas.

Cuando se utilizan los criterios de Gurd y Wilson por separado y se comparan las AUC encontramos que los criterios mayores y los criterios de Lindeque tuvieron un rendimiento similar AUC = 0.86, y son superiores a los criterios menores de Gurd y Wilson y los criterios de Schonfeld.

Las características clínicas con mayor fuerza de asociación tuvieron el siguiente rendimiento para discriminar a los pacientes con embolismo graso: hemoptisis con sensibilidad 60%, especificidad 93%, petequias sensibilidad 60% y especificidad 100%, hipoxemia con sensibilidad del 100% y especificidad 80%. La presencia de fractura de huesos largos tuvo una sensibilidad de 100% y especificidad del 53% con un valor predictivo positivo del 41.7% y un valor predictivo negativo del 100% (tablas 2 y gráfica 2)

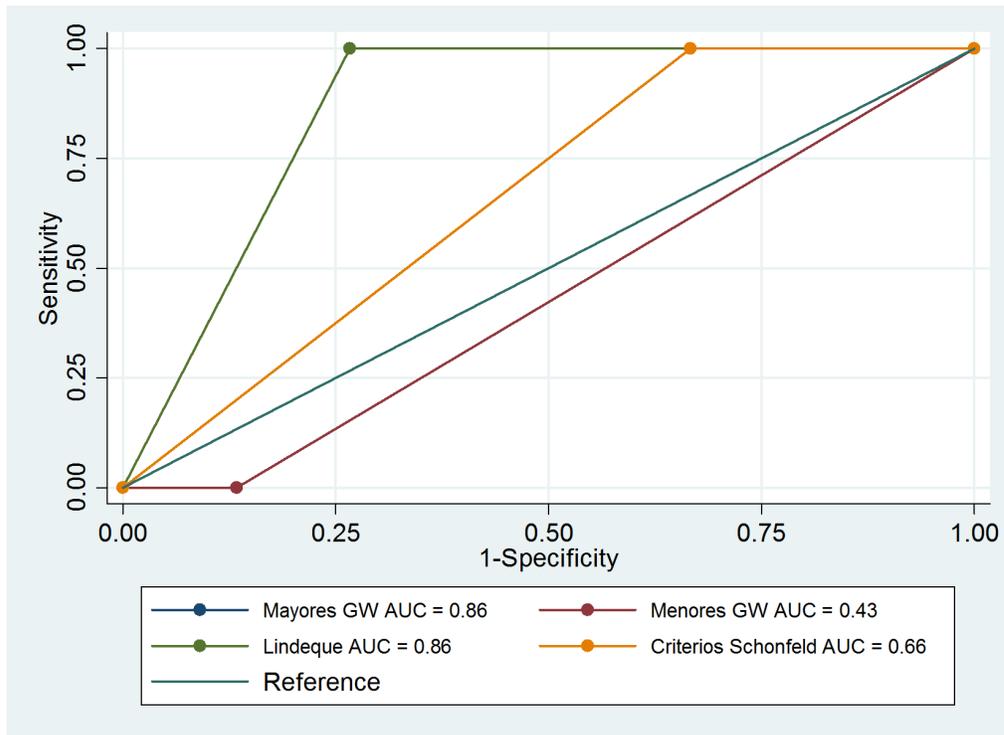
Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de diversos criterios clínicos							
	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC (IC 95%)
Gurd y Wilson, Criterios mayores (≥ 1) criterios)	1.0	0.73	0.55	1.0	3.75	0	0.86 (0.75 – 0.98)
Gurd y Wilson, Criterios menores (≥ 4 criterios)	0.0	0.86	0	0.72	0	1.15	0.43 (0.34 – 0.52)
Criterios de Lindeque [¶]	0.8	1.0	1.0	0.93	-	0.20	0.86 (0.75 – 0.98)
Criterios de Schonfeld [¥]	1.0	0.33	0.33	1.0	1.5	0.54	0.92 (0.78 – 1.00)*

¶ Se considera positivo al menos 1 criterio + fractura de huesos largos.

¥ Se considera positivo al menos 5 puntos del puntaje total.

*El mejor punto de corte fue ≥ 9 puntos.

Gráfica 3. Curva ROC de diversos criterios para diagnóstico de embolismo graso (n=20)



No existe hasta el momento ningún tratamiento específico para la embolia grasa. La prevención, el diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento sintomático es la mejor terapia durante el desarrollo del síndrome de embolismo graso (25). La inmovilización temprana y adecuada de las fracturas disminuye el riesgo, siendo la inmovilización de las fracturas (fijación intramedular de fracturas de huesos largos) dentro de las primeras 24 horas el factor más importante en la prevención de la EG.

12.- DISCUSIÓN

La EG es secundaria a fractura de huesos largos y pelvis, la presentación clásica consiste en un intervalo de tiempo variable de la presentación de la fractura habitualmente asintomático a la expresión clínica caracterizada por deterioro neurológico y respiratorio, a lo que se agrega alteraciones en la coagulación caracterizadas por trombocitopenia y lesiones petequiales detectadas en conjuntiva, axilas y cara anterior del tórax, en nuestro estudio se encontró la presencia de fractura de huesos largos tuvo una sensibilidad de 100% y especificidad del 53% con un valor predictivo positivo del 41.7% y un valor predictivo negativo del 100%. El mecanismo fisiopatogénico mas aceptado es el de tipo mecánico en el cual los émbolos grasos son atrapados en el lecho vascular; en un lapso de 12 a 24 h, éstos se degradan en ácidos grasos que progresivamente llevan a lesión química del endotelio, hemorragia, fuga de líquido y reacción inflamatoria.

Los criterios diagnósticos mayores para el diagnóstico de EG, de acuerdo a Gurd son Insuficiencia respiratoria disfunción cerebral y petequias. Otras manifestaciones descritas son taquicardia, fiebre, émbolos grasos visibles en fondo de ojo, anemia, trombocitopenia súbita y lipiduria. La disfunción pulmonar está siempre presente y puede variar desde alteraciones subclínicas e insuficiencia respiratoria grave. De acuerdo a lo anterior en nuestro estudio encontramos que dichos criterios presentan una sensibilidad y especificidad elevadas 0.86%; sin embargo al momento de aplicarlos en un contexto clínico en conjunto no se detectaron en todos los pacientes con el diagnóstico de EG.

En una recopilación de casos, dentro de los datos clínicos obtenidos en pacientes con EG, la fiebre estuvo presente en 76% de los casos, la disfunción cerebral en 66%, el exantema petequial en 50%, la anemia en 95%, y la trombocitopenia 43%. En contraposición con nuestro estudio en el cual las características clínicas con mayor fuerza de asociación tuvieron el siguiente

rendimiento para discriminar a los pacientes con embolismo graso: hemoptisis con sensibilidad 60%, especificidad 93%, petequias sensibilidad 60% y especificidad 100%, hipoxemia con sensibilidad del 100% y especificidad 80%.

En relación al diagnóstico por imagen es importante mencionar que un alto porcentaje de los pacientes con EG presentan alteraciones en la Rx de tórax en las primeras 72 hrs posteriores al traumatismo sin embargo los hallazgos son inespecíficos y suelen corresponder a edema pulmonar e infiltrado pulmonar difuso. La TAC cerebral puede mostrar signos sugerentes de embolia grasa como focos de hipodensidad o infartos hemorrágicos localizados, pero en la mayoría de los pacientes esta suele presentar características normales.

El pronóstico es grave en el 10-20% de los casos y fatal en el 5-10% siendo los signos de mal pronóstico la presencia de coma, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía e insuficiencia cardiaca. En nuestro estudio el diagnóstico precoz y la prevención de complicaciones a nivel sistémico; a diferencia con la literatura hizo posible que se no hubiera fallecimientos.

Hasta el momento no existe tratamiento específico del embolismo graso, basándose en la corrección temprana y oportuna de la insuficiencia cardiorespiratoria así como la atención de los factores predisponentes como la fijación de las fracturas. El tratamiento incluye la administración de oxígeno y cuando sea preciso, ventilación mecánica así como soporte de órganos. La medida profiláctica más efectiva es la reducción y fijación de las fracturas.

Es importante mantener el volumen intravascular por que el estado de choque puede exacerbar la lesión pulmonar causada por el síndrome de embolia grasa. La albumina se ha recomendado para el volumen de reanimación agregada a soluciones electrolíticas balanceadas porque restaura el volumen sanguíneo y disminuye la extensión de la lesión pulmonar, puede requerirse también el uso de PPFE (presión positiva al final de la espiración para una adecuada oxigenación tisular y el uso de inotrópicos para apoyar la función ventricular derecha.

La presentación clásica de EG consiste en un intervalo asintomático latente de 12 a 48 h, seguido de manifestaciones pulmonares y neurológicas, combinadas con hemorragias petequiales (único signo patognomónico).

Los criterios de Gurd y Wilson así como los descritos por Lindeque y Schonfeld continúan vigentes para establecer el diagnóstico de EG, sin embargo para la época actual encontramos que tendrían que modificarse para ser realmente útiles en el diagnóstico oportuno de EG.

El descenso en el hematocrito, trombocitopenia, hipocalcemia, hipoalbuminemia y anomalías de la coagulación; así como incremento en los niveles de lipasa sérica y ácidos grasos, aunque son datos inespecíficos para establecer el diagnóstico, suelen estar presentes en EG.

En pacientes con EG la gasometría arterial muestra datos de hipoxemia, generalmente valores de PaO₂ < de 60 mm/Hg, así como alcalosis. Sin embargo no aportan datos concluyentes al diagnóstico del mismo.

La radiografía de tórax (presenta infiltrados basales y parahiliares en tormenta de nieve) y la TAC de tórax (infiltrados más pequeños basales y parahiliares), así como la resonancia magnética de cráneo (muestra evidencia precoz de hasta 4 h pos trauma de lesiones cerebrales pequeñas de hasta 2 mm de diámetro), son los estudios de gabinete más útiles para ayudarnos a confirmar nuestro diagnóstico clínico de EG.

El tratamiento es a base de medidas de sostén, la piedra angular es corregir de manera temprana la hipoxemia con O₂ suplementario que puede llegar a requerir de intubación orotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio dependiendo de la severidad de las manifestaciones respiratorias, soluciones parenterales (cristaloides isotónicas), hemoderivados (paquetes globulares, plasma, albúmina), aminas vasoactivas, analgésicos. Manejo y monitoreo en terapia intensiva.

Esteroides: aunque controversial, el uso de metilprednisolona a dosis de 10 a 90/mg/kg administrado en dosis fraccionadas, ha demostrado que modifica la evolución clínica de los pacientes con EG. Muchos autores sólo lo recomiendan para usos profilácticos en pacientes con fracturas de huesos largos y pelvis con potencialidad de riesgo para desarrollar EG, por sus propiedades que ya se describieron detalladamente con anterioridad. Heparina, también controversial, no ha demostrado ninguna utilidad en la evolución de los pacientes que han desarrollado EG.

13.- CONCLUSIONES

Muchos de los aspectos del EG permanecen pobremente entendidos y el desacuerdo sobre su etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento persiste.

Es más común después de lesión traumática y más probable que ocurra en pacientes con múltiples fracturas de huesos largos y pélvicos (tibia y fémur).

La EG tiene más probabilidad de ocurrir después de fracturas cerradas que con las abiertas.

Aunque existen otras patologías no traumáticas que pueden desencadenar el EG y estadísticamente son poco significativas. El diagnóstico de EG es fundamentalmente clínico y de exclusión.

Signos inespecíficos como taquicardia, taquipnea y alteraciones en la conducta (generalmente secundarios a hipoxemia) se presentan de manera inicial y nos debe orientar a sospechar el diagnóstico, en presencia de fracturas de huesos largos y traumatismos severos.

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. **Prys-Roberts**. Fat Embolism. *Anaesthesia* 2001;56:692-93.
2. **Von Bergmann E**. Ein fall todlicher fettembolie. *Berliner Medicinische Wochenschrift* 1873; 10: 385.
3. **Gauss H**. The pathology of fat embolism. *Arch Surg* 1924;9:593
4. **Lehman EP, Morre RM**. Fat embolism: including experimental production without trauma. *Arch Surg* 1927;14: 621
4. **Peltier LF**. Fat embolism. III. The toxic properties of neutral fat and free fatty acids. *Surgery* 1956;40:665.
5. **Warthin A**. Traumatic lipemia and fatty embolism. *Int Clin* 1913; 4: 171.
6. **Gurd AR**. Fat embolism: an aid to diagnosis. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:732
7. **Lindeque BG, Schoeman HS, Domisse GF, Boeyens MC, Vlok al**. Fat embolism and the fat embolism syndrome. A double-blind therapeutic study. *J Bone Joint Surg Br* 1987;128-131.
8. **Fabian TC, Hoots AV, Stanford DS, Patterson CR, Mangiante EC**. Fat embolism syndrome: Prospective evaluation in 92 fracture patients. *Crit Care Med* 1990;18(1):37-46.
9. **Fabian TC**. Unraveling the fat embolism syndrome. *N Engl J Med* 1993;329(13):961-3.
10. **Robinson CM**. Current concepts of respiratory insufficiency syndromes after fracture. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:781-791.
11. **Nakata Y, Tanaka H, Kuwagata Y, Yoshioka T, Sugimoto H**. Triolein-induced pulmonary embolization and increased microvascular permeability in isolated perfused rat lungs. *J Trauma* 1999;47:111-119.
12. **Wheelwright EF, Byrick RJ, Wigglesworth DF, et al**. Hypotension during cemented arthroplasty. Relationship to cardiac output and fat embolism. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:715-723.
13. **Hofmann S, Huemer G, Salzer M**. Pathophysiology and management of the fat embolism syndrome. *Anaesthesia* 1998;52 Suppl 2:35-37.

15. **Riseborough EJ, Herndon JH.** Alterations in pulmonary function, coagulation and fat metabolism in patients with fractures of the lower limbs. *Clin Orthop Relat Res* 1976;115:248-267.
16. **Robert JH, Hoffmeyer P, Broquet PE, Cerutti P, Vasey H.** Fat embolism syndrome. *Orthop Rev* 1993;22:567-571.
17. **Mitaka C, Hirata Y, Habuka K, et al.** Atrial natriuretic peptide improves pulmonary gas exchange by reducing extravascular lung water in canine model with oleic acid-induced pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002;30:1570-1575
18. **Rowe IF, Soutar AK, Trayner IM, Thompson GR, Pepys MB.** Circulating human C-reactive protein binds very low density lipoproteins. *Clin Exp Immunol* 1984;58:237-244.
19. **Pepys MB.** C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653-657.
20. **Wenda K, Runkel M, Degreif J, Ritter G.** Pathogenesis and clinical relevance of bone marrow embolism in medullary nailing. *Injury* 1993;24 Suppl 3:73-81.
21. **Levy D.** The fat embolism syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(261):281-286.
22. **McDermott ID, Culpán P, Clancy M, Dooley JF.** The role of rehydration in the prevention of fat embolism syndrome. *Injury* 2002;33:757-759.
23. **Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS.** The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999; 47:964-970.
24. **Luis Efrén Santos Martínez*José Gotés Palazuelos** Embolia grasa: un síndrome clínico complejo. *Revista del INER*, 2005,18,3, 231-235
25. **Ballesteros-Flores CG et al.** *Embolismo graso y síndrome de embolismo graso* *Rev Med Hosp Gen Mex* 2008; 71 (1): 49-56